

Типи геометрії лівого шлуночка та зміни функціональних показників серця у хворих із фібриляцією передсердь

В. В. Сиволап^{А,В,Е,Ф}, А. О. Богун^{В,С,Д}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – вивчити особливості геометрії лівого шлуночка та зміни функціональних показників серця у хворих із фібриляцією передсердь (ФП).

Матеріали та методи. До дослідження залучили 2423 пацієнтів віком від 18 до 94 років (середній вік – 57,9 ± 16,4 року, 51 % чоловіків) із патологією серцево-судинної, дихальної систем та осіб без встановлених серцево-судинних захворювань. Ехокардіографію виконали на апараті Esaote MyLab Seven (Італія) за загальноприйнятими правилами. Дослідили показники систолічної та діастолічної, клапанної функції, розподіл пацієнтів за чотирма класичними типами геометрії лівого шлуночка. Статистичний аналіз виконали за допомогою програми Statistica for Windows 13.0. Статистичну значущість відмінностей розраховували, використовавши Mann–Whitney U test, критерій χ^2 Пірсона, Краскела–Воліса. Вірогідність відмінностей – на рівні $p < 0,05$.

Результати. Поширеність ФП у групі нормальної геометрії становила 6,5 %, концентричного ремоделювання – 11,8 %, ексцентричної гіпертрофії – 17,4 %, концентричної гіпертрофії – 21,7 %. У 56,2 % хворих із ФП діагностували гіпертрофію лівого шлуночка (32,0 % – ексцентрична, 27,8 % – концентрична гіпертрофія), а в групі хворих без ФП гіпертрофію лівого шлуночка виявили тільки у 33,9 % обстежених (20,4 % – ексцентрична, 13,5 % – концентрична гіпертрофія). У групах концентричної та ексцентричної гіпертрофії пацієнти були старшого віку, в них виявили вищу поширеність регургітації на мітральному, аортальному, тристулковому клапанах, а також нижчі показники систолічної функції (ФВ, TEI, S'), діастолічної функції (e' med), ніж у групах нормальної геометрії та концентричного ремоделювання. У 29,3 % хворих із ФП зареєстрували нормальну геометрію лівого шлуночка.

Висновки. Поширеність ФП зростає відповідно до геометричних моделей ремоделювання лівого шлуночка з найвищими показниками в групах ексцентричної та концентричної гіпертрофії, що також асоційовані з гіршими показниками систолічної, діастолічної, клапанної функції.

Ключові слова:

типи геометрії лівого шлуночка, фібриляція передсердь, гіпертрофія лівого шлуночка, ехокардіографія.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 5(140).
С. 383-390

*E-mail:
yaroshangelina@gmail.
com

Types of the left ventricle geometry and changes in functional parameters of the heart in patients with atrial fibrillation

V. V. Syvolap, A. O. Bohun

Aim. To study the features of the left ventricle remodeling and changes in its functional signs in patients with atrial fibrillation (AF).

Materials and methods. In total, 2423 patients aged from 18 to 94 years (mean age – 57.9 ± 16.4 years), 51 % men, with pathologies of the cardiovascular and respiratory systems and patients without diagnosed diseases of cardiovascular system were enrolled in the study. Echocardiography was performed on an Esaote MyLab Seven device (Italy) according to generally accepted rules. The indicators of systolic and diastolic, valvular functions, the distribution of patients according to four classic types of the left ventricular geometry were studied. Statistical analysis was performed using the Statistica 13.0 software package for Windows. Statistically significant differences were calculated using the Mann–Whitney U test, Pearson's χ^2 test, Kruskal–Wallis test. A level of $p < 0.05$ was taken to indicate statistical significance.

Results. The prevalence of AF in the group of normal geometry was 6.5 %, concentric remodeling – 11.8 %, eccentric hypertrophy – 17.4 %, concentric hypertrophy – 21.7 %. Left ventricular hypertrophy was diagnosed in 56.2 % of patients with AF (32.0 % – eccentric hypertrophy, 27.8 % – concentric hypertrophy), while in the patient group without AF, left ventricular hypertrophy was detected in only 33.9 % of the examined (20.4 % – eccentric hypertrophy, 13.5 % – concentric hypertrophy). In groups of concentric and eccentric hypertrophy, the patients were older, there was a higher prevalence of mitral, aortic, tricuspid valve regurgitation, and lower indicators of systolic function (EF, TEI, S'), diastolic function (e' med) than those in groups with normal geometry and concentric remodeling. In 29.3 % of patients with AF, the geometry of the left ventricle remained normal.

Conclusions. The prevalence of AF increased according to the geometric patterns of the left ventricular remodeling with the highest rates in the groups of eccentric and concentric hypertrophy, which were also associated with worse indicators of systolic, diastolic, and valve functions.

Key words:

left ventricular geometry, atrial fibrillation, ventricular remodeling, echocardiography.

Zaporozhye medical journal,
2023. 25(5), 383-390

Фібриляція передсердь (ФП) – одна з найпоширеніших аритмій серця, що суттєво збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. За даними Європейського товариства кардіологів (ESC), поширеність фібриляції передсердь у Європі становить майже 2–3 % населення

та збільшується з віком [1]. Найпоширеніші ускладнення, що пов'язані з фібриляцією передсердь, – серцева недостатність (СН), яка прогресує, та кардіоемболічний інсульт. У дослідженні RE-LY (Рандомізоване оцінювання тривалої антикоагулянтної терапії) показано: СН, що

прогресує, та раптова серцева смерть спричинили 15,1 % і 22,3 % смертей відповідно в пацієнтів із ФП, а інсульт – 7,0 % [2]. У пацієнтів із серцевою недостатністю наявність ФП пов'язана з гіршими клінічними наслідками [3].

Нині підкреслюють важливість досліджень щодо оптимізації лікування супутніх із ФП патологій, як-от СН, гіпертонія, діабет, судинні захворювання, ХОЗЛ і захворювання нирок, для зниження рівня смертності в цих пацієнтів [4,5].

Кардіоміопатія на тлі персистування ФП має унікальні епідеміологічні, патофізіологічні та клінічні характеристики, а також, принаймні частіше, зворотний характер ремоделювання та покращення функції шлуночка у разі відновлення синусового ритму [6,7].

Тому зміни геометрії та функції лівого шлуночка (ЛШ) у хворих із фібриляцією передсердь є актуальним напрямом дослідження, оскільки їх своєчасна діагностика та корекція сприятимуть зменшенню ризику розвитку серцевих ускладнень і поліпшенню якості життя пацієнтів.

Мета роботи

Вивчити особливості геометрії лівого шлуночка та зміни функціональних показників серця у хворих із фібриляцією передсердь.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 2423 пацієнтів віком від 18 до 94 років (середній вік – $57,9 \pm 16,4$ року), 51 % чоловіків: особи без встановлених серцево-судинних захворювань – 807, хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) – 1442, на ішемічну хворобу серця (ІХС) – 333, на хронічну ревматичну хворобу серця – 47, пацієнти з тяжкою бронхолегеневою патологією – 11. Виявили значну поширеність коморбідної патології, найчастіше – ГХ із ІХС та ГХ із клапанною патологією. Серед усіх хворих ФП діагностували в 284 (11,7 %) осіб.

Дослідження здійснили протягом 2017–2020 років у КНП «Міська лікарня № 6» ЗМП на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету. Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконали на апараті Esaote MyLab Seven (Італія) за загальноприйнятими правилами відповідно до рекомендацій European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) та American Society of Echocardiography (ASE).

Аналізували такі дані: товщину міжшлуночкової перетинки та задньої стінки ЛШ, кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР), індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (іКДО), індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму лівого передсердя (іОЛП), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ), індекс TEI, швидкість систолічного зміщення медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (S'), ранню діастолічну швидкість медіальної частини мітрального кільця (e' med), ранню діастолічну швидкість латеральної частини мітрального кільця (e' lat), відношення ранньої швидкості мітрального току до e' середнього (E/e'), дані щодо клапанних дисфункцій, звіт щодо площі поверхні тіла пацієнта,

індексу маси тіла (ІМТ), інформацію про серцевий ритм (без зазначення форми ФП – пароксизмальна, персистентна чи постійна).

Масу лівого шлуночка обчислили за формулою, що рекомендована Американським товариством ехокардіографії (ASE) та проіндексована до площі поверхні тіла. Підвищений індекс маси міокарда лівого шлуночка визначали як $>115 \text{ г/м}^2$ для чоловіків і $>95 \text{ г/м}^2$ для жінок. Відносну товщину стінки ЛШ (ВТС) розраховували за формулою: $(2 \times 3\text{Сд}) / (\text{КДР})$ [8].

Клапанні вади оцінили за рекомендаціями ASE 2017 року [9,10]. У статистичне оцінювання включили тяжчі, ніж легкого ступеня клапанні вади, оскільки вони можуть призвести до ремоделювання камер серця.

За класичним розподілом за типами геометрії ЛШ розрізняли 4 типи ремоделювання: нормальна геометрія (НГ) ЛШ (без підвищення іММЛШ, ВТС $<0,42$), концентричне ремоделювання (КР) (без підвищення іММЛШ, ВТС $>0,42$), ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) (підвищення іММЛШ, ВТС $<0,42$), концентрична гіпертрофія (КГ) (підвищення іММЛШ, ВТС $>0,42$).

Статистичний аналіз здійснили за допомогою програми Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Кількісні величини наведено як середнє арифметичне (М) та стандартне відхилення (SD), медіана і міжквартильний розмах (Me [Q25; Q75]); якісні показники – як абсолютну й відносну частоти (n (%)). Різницю у двох групах за кількісними показниками визначали методом непараметричної статистики, використовуючи критерій Mann–Whitney U test; для порівняння більше ніж двох груп за якісними величинами – критерій χ^2 Пірсона, за кількісними величинами – критерій Краскела–Воліса. Вірогідність відмінностей – на рівні $p < 0,05$.

Результати

Встановили такий розподіл пацієнтів за 4 класичними типами геометрії лівого шлуночка: 53,2 % мали нормальну геометрію ЛШ; 9,8 % – концентричне ремоделювання; 15,2 % – концентричну гіпертрофію; 21,8 % – ексцентричну гіпертрофію (табл. 1).

Виявили, що у групах концентричної та ексцентричної гіпертрофії пацієнти були старшого віку (відмінність між групами статистично не значуща, критерій Краскела–Воліса – $p = 0,45$), частіше визначали значущу мітральну регургітацію, аортальну, трикуспідальну регургітацію (відмінність статистично не значуща, χ^2 Пірсона – $p = 0,11$, $p = 0,78$, $p = 0,76$ відповідно). Крім того, в цих групах визначили більший розмір ЛП, іОЛП, нижчі ФВ, TEI ЛШ, S , e' med (відмінність між групами статистично не значуща, критерій Краскела–Воліса – $p = 0,40$, $p = 0,26$, $p = 0,82$, $p = 0,61$, $p = 0,28$, $p = 0,87$ відповідно).

Найбільшу частку пацієнтів з ожирінням та аортальним стенозом виявили в групі концентричної гіпертрофії, без статистично вірогідної різниці між групами концентричного ремоделювання та ексцентричної гіпертрофії (χ^2 Пірсона – $p = 0,76$ та $p = 0,58$ відповідно).

Найвищий КДР та іКДО встановили в групі ексцентричної гіпертрофії, а групи нормальної геометрії та концентричної гіпертрофії за КДР не відрізнялися ($p = 0,37$).

Таблиця 1. Розподіл типів геометрії лівого шлуночка за класичною класифікацією, основні демографічні характеристики пацієнтів, результати морфометрії порожнини серця, показники систолічної, діастолічної, клапанної функції

Показник, одиниці вимірювання	Нормальна геометрія	Концентричне ремоделювання	Ексцентрична гіпертрофія	Концентрична гіпертрофія	p-value
Кількість, n	1288	238	529	368	–
Кількість, %	53,2 %	9,8 %	21,8 %	15,2 %	–
Характеристики обстежених					
Вік, роки	52,8 ± 16,9	59,9 ± 14,5	64,6 ± 13,1	65,2 ± 13,7	<0,0001
Ожиріння, %	26,2 %	38,7 %	36,7 %	49,5 %	<0,0001
Без встановленого ССЗ	56,1 %	16,8 %	5,3 %	4,3 %	<0,0001
ГХ	37 %	75,3 %	90,9 %	82,9 %	<0,0001
ІХС	6,9 %	10,9 %	24,2 %	24,2 %	<0,0001
ХРБС	1,6 %	2,1 %	2,1 %	2,7 %	0,59
МР, %	16,9 %	13,0 %	41,4 %	36,1 %	<0,0001
МС, %	1,1 %	0,8 %	0,9 %	3,3 %	0,008
АР, %	4,9 %	5,0 %	11,3 %	12,0 %	<0,0001
АС, %	1,3 %	4,2 %	3,4 %	8,7 %	<0,0001
ТР, %	6,9 %	14,7 %	19,3 %	20,1 %	<0,0001
Поширеність ФП, %	6,5 %	11,8 %	17,4 %	21,7 %	<0,0001
Результати трансоракальної ехокардіографії					
ЛП	4,08 ± 0,69	4,31 ± 0,72	4,82 ± 0,81	4,87 ± 0,81	<0,0001
юЛП	36,7 ± 13,8	34,4 ± 11,9	41,7 ± 20,4	44,7 ± 15,1	0,03
КДР	5,14 ± 0,53	4,44 ± 0,44	6,03 ± 0,70	5,15 ± 0,57	<0,0001
іКДО	66,9 ± 13,5	45,9 ± 8,8	94,7 ± 23,6	64,8 ± 15,2	<0,0001
ВТС	0,32 ± 0,05	0,50 ± 0,07	0,35 ± 0,05	0,53 ± 0,11	<0,0001
іММЛШ	78,4 ± 16,4	86,8 ± 15,4	134,6 ± 33,4	146,8 ± 39,7	<0,0001
ФВ	68,1 ± 8,5	65,1 ± 9,8	61,9 ± 14,0	62,7 ± 11,7	<0,0001
ТЕІ ЛШ	0,40 ± 0,12	0,42 ± 0,12	0,48 ± 0,19	0,48 ± 0,18	<0,0001
S'	9,70 ± 2,40	9,30 ± 2,20	7,96 ± 2,70	8,31 ± 3,00	<0,0001
E/e' ср	5,86 ± 3,20	6,54 ± 3,50	7,84 ± 6,20	8,61 ± 6,10	<0,0001
e'med	10,80 ± 3,50	9,85 ± 3,30	8,34 ± 3,23	8,32 ± 3,14	<0,0001
e'lat	13,30 ± 4,40	11,89 ± 3,70	11,07 ± 3,90	9,99 ± 3,50	<0,0001

Наведено результати власних спостережень, для номінальних значень дані наведено як відсотки по групі, для кількісних – середнє ± SD (стандарне відхилення).

ССЗ: серцево-судинне захворювання; **ХРБС:** хронічна ревматична хвороба серця; **МР:** мітральна регургітація більше ніж легкого ступеня; **МС:** мітральний стеноз більше ніж легкого ступеня; **АР:** аортальна регургітація більше ніж легкого ступеня; **АС:** аортальний стеноз більше ніж легкого ступеня; **ТР:** трикуспідальна регургітація більше ніж легкого ступеня; **ЛП:** поперечний розмір лівого передсердя; **p-value:** різниця між групами ремоделювання, розрахована за допомогою тесту Краскала–Воліса або критерію χ^2 Пірсона.

Виявили, що загалом фібриляцію передсердь мали 284 (11,7 %) пацієнти з-поміж 2423 обстежених. Поширеність ФП у групі нормальної геометрії становила 6,5 %, концентричного ремоделювання – 11,8 %, ексцентричної гіпертрофії – 17,4 %, концентричної гіпертрофії – 21,7 % (рис. 1). Поширеність ФП вірогідно відрізнялася в групах дослідження ($p < 0,0001$); найвищі показники встановили в групі концентричної гіпертрофії, але без достовірної різниці від групи ексцентричної гіпертрофії (21,7 % проти 17,4 %, χ^2 Пірсона – $p = 0,105$). Відмінність між іншими групами при попарному порівнянні статистично значуща (НГ проти КГ – $p < 0,001$, НГ проти КР – $p = 0,004$, НГ проти ЕГ – $p < 0,001$, КР проти ЕГ – $p = 0,047$, КР проти КГ – $p = 0,002$).

Надалі пацієнтів поділили за ознакою наявності ФП. У результаті стратифікації обстежених без ФП за типами геометрії одержали такі дані: НГ – 56,2 %, КР – 9,9 %, ЕГ – 20,4 %, КГ – 13,5 % (рис. 2). Під час поділу пацієнтів із ФП за типами геометрії виявили: НГ – 29,3 %, КР – 9,9 %, ЕГ – 32 %, КГ – 27,8 % (рис. 3).

У результаті розподілу пацієнтів за критерієм наявності ФП одержали дані, що наведено в таблиці 2. У групі ФП пацієнти були старшого віку, ожиріння діагностували в 1,3 раза частіше, значущу МР – в 2,5 раза частіше, МС – в 4,2 раза частіше, АР – в 1,6 раза частіше, ТР – в 3,3 раза частіше. Середні значення в групі ФП вищі для

поперечного розміру ЛП на 21,0 %, іКДО – на 7,5 %, ВТС – на 9,7 %, іММЛШ – на 18,3 %, а показники систолічної функції виявились нижчими: ФВ – на 14 %, ТЕІ ЛШ – на 22 %, S' – на 29 %, зафіксували також нижчі параметри діастолічної функції: E/e' ср – на 28 %, e'lat – на 6,2 %.

Щоб дослідити залежність між ФП і геометрією ЛШ, оцінили кореляційний зв'язок між іММЛШ, ВТС, іКДО, ЛП і ФВ ЛШ. Використовуючи діаграми розсіювання, візуалізували асоціації (табл. 3). Поперечний розмір ЛП значущо позитивно пов'язаний з іММЛШ ($r = 0,52$, $p < 0,0001$) (рис. 4). Аналогічні дані одержали в чотирьох групах, що визначені за класичними типами ремоделювання ЛШ ($r = 0,39$, $r = 0,32$, $r = 0,35$, $r = 0,29$ відповідно для нормальної геометрії, концентричного ремоделювання, ексцентричної гіпертрофії, концентричної гіпертрофії, $p < 0,0001$).

Виявили позитивний зв'язок між поперечним розміром ЛП та іКДО ($r = 0,3$, $p < 0,0001$) (рис. 5). Його визначили в групах нормальної геометрії, ексцентричної гіпертрофії та концентричної гіпертрофії ($r = 0,18$, $r = 0,32$, $r = 0,19$ відповідно; $p < 0,0001$), але не встановили у групі концентричного ремоделювання ($r = 0,09$, $p = 0,15$).

Поперечний розмір ЛП значущо негативно пов'язаний із ФВ ЛШ ($r = -0,35$, $p < 0,0001$) (рис. 6). Аналогічний зв'язок встановили в групах нормальної геометрії,

1

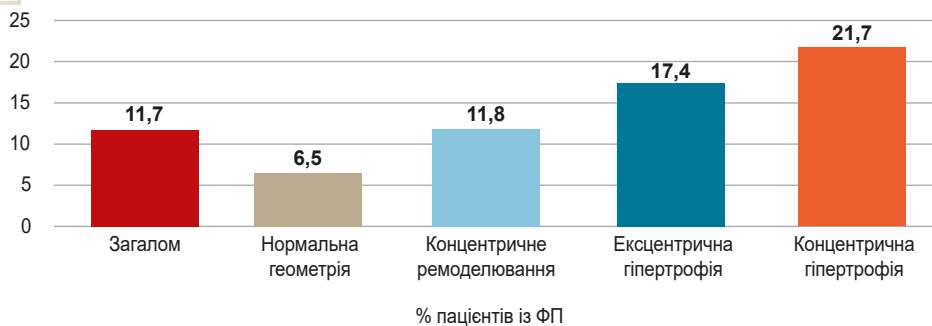
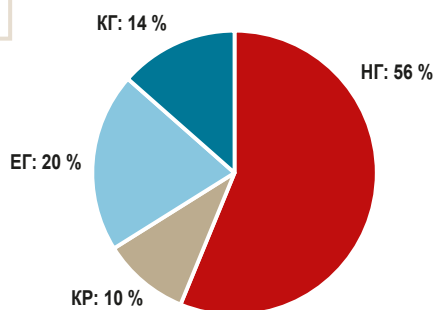


Рис. 1. Поширеність ФП у групах пацієнтів за типами геометрії ЛШ.

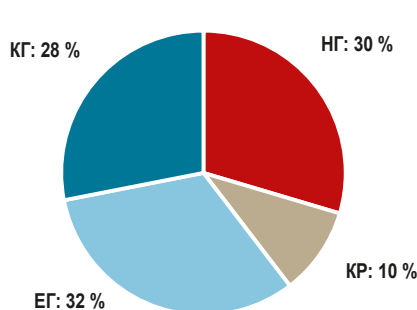
Рис. 2. Розподіл пацієнтів без ФП за типами геометрії.

Рис. 3. Розподіл пацієнтів із ФП за типами геометрії.

2



3



Таблиця 2. Основні демографічні характеристики, результати морфометрії порожнин серця, показники систолічної, діастолічної, клапанної функцій у двох групах пацієнтів – із ФП та без неї

Показник, одиниці вимірювання	Синусовий ритм	Фібриляція передсердь	p-value
Кількість, n	2139	284	–
Кількість, %	88,3 %	11,7 %	–
Вік, роки	56,6 ± 16,6	68,1 ± 11,0	<0,0001
Ожиріння, %	32,1 %	41,9 %	0,0007
МР, %	21,0 %	53,5 %	<0,0001
МС, %	1,0 %	4,2%	0,008
АР, %	6,9 %	11,3%	0,007
АС, %	3,2 %	3,2%	0,98
ТР, %	9,7 %	32,4%	<0,0001
ЛП	4,25 ± 0,72	5,4 ± 0,81	<0,0001
юЛП	38,6 ± 15,4	38,6 ± 16,0	0,9
КДР	5,24 ± 0,70	5,46 ± 0,89	0,0001
іКДО	69,9 ± 20,4	75,6 ± 27,5	0,0089
ВТС	0,37 ± 0,1	0,41 ± 0,11	<0,0001
іММЛШ	99,3 ± 37,4	121,6 ± 43,2	<0,0001
ФВ	66,8 ± 9,9	57,2 ± 13,7	<0,0001
ТЕІ ЛШ	0,42 ± 0,14	0,54 ± 0,18	<0,0001
S'	9,4 ± 2,6	6,7 ± 2,1	<0,0001
E/e' ср	6,2 ± 2,7	8,6 ± 6,1	<0,0001
e' med	9,7 ± 3,5	10,1 ± 3,9	0,27
e' lat	12,1 ± 4,3	12,9 ± 3,8	<0,0001

Наведено результати власних спостережень, для номінальних значень дані наведено як відсотки по групі, для кількісних – середнє ± SD (стандартне відхилення); p-value: різниця між групами ремоделювання, розрахована за допомогою U-тесту Манна-Вітні або критерію χ^2 Пірсона.

ексцентричної гіпертрофії та концентричної гіпертрофії ($r = -0,27$, $r = -0,38$, $r = -0,26$ відповідно; $p < 0,0001$), але не виявили у групі концентричного ремоделювання ($r = -0,1$, $p = 0,1$).

ФВ ЛШ значущо негативно корелювала з іММЛШ ($r = -0,38$; $p < 0,0001$) (рис. 7). Такий зв'язок визначили у групах нормальної геометрії, ексцентричної гіпертрофії

та концентричної гіпертрофії ($r = -0,18$, $r = -0,48$, $r = -0,33$ відповідно; $p < 0,0001$), але не встановили у групі концентричного ремоделювання ($r = -0,006$, $p = 0,92$).

ФВ ЛШ значущо негативно корелювала з іКДО ($r = -0,3$, $p < 0,0001$) (рис. 8). У групі ексцентричної гіпертрофії виявили найбільшої сили ($r = -0,52$, $p < 0,0001$) негативний кореляційний зв'язок. Крім того, вірогідний

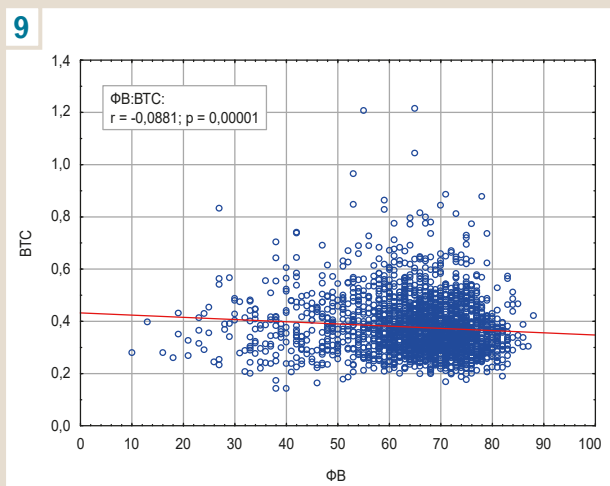
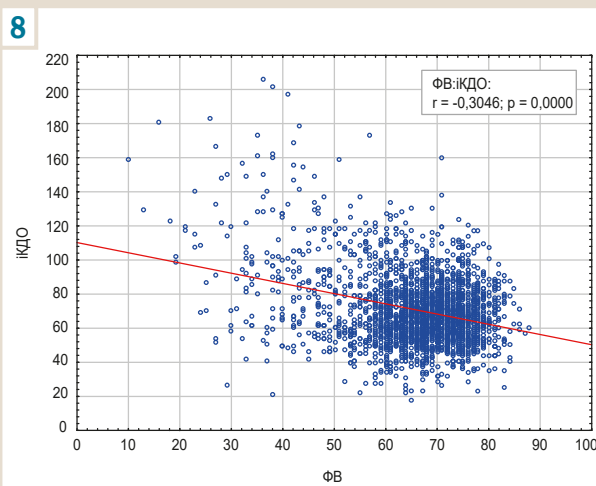
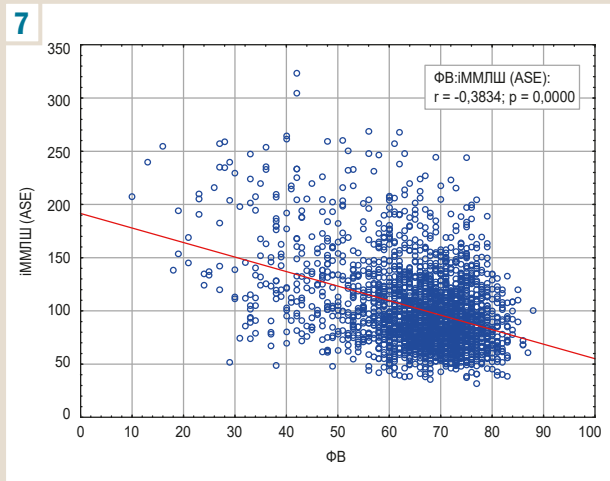
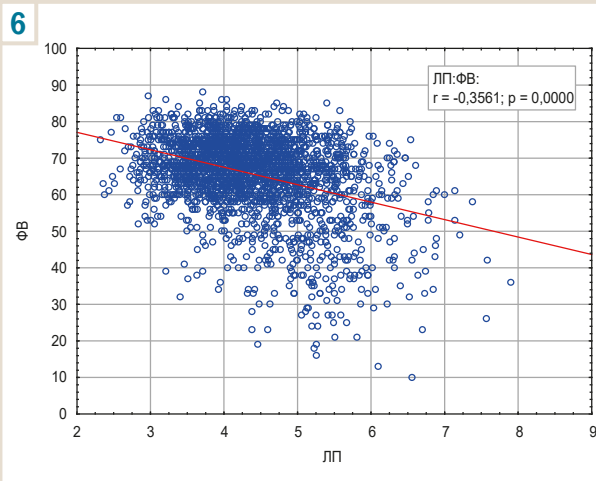
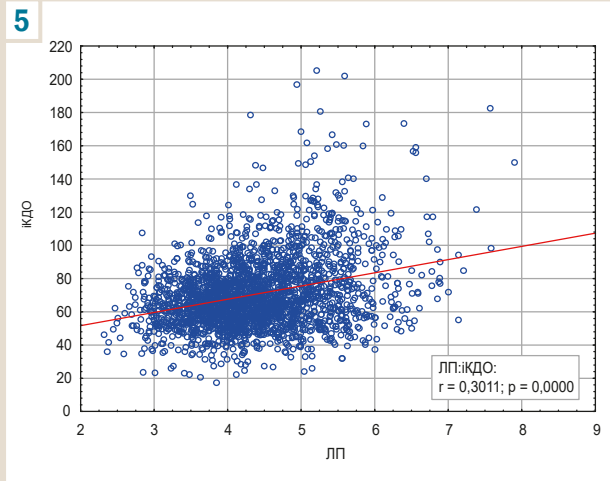
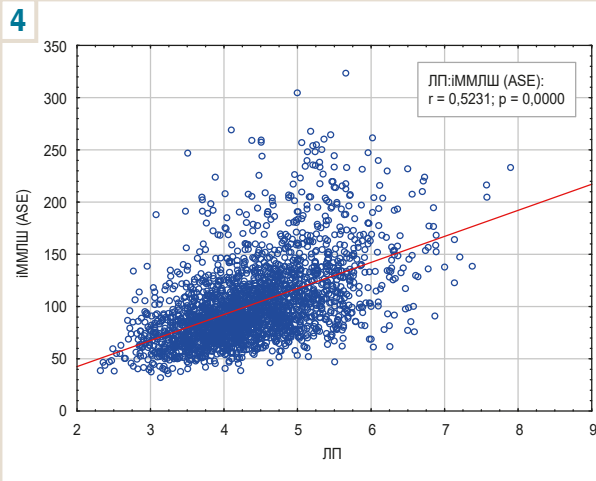


Рис. 4. Діаграма розсіювання для іММЛШ та ЛП.

Рис. 5. Діаграма розсіювання для іҚДО та ЛП.

Рис. 6. Діаграма розсіювання для ФВ ЛШ і ЛП.

Рис. 7. Діаграма розсіювання для іММЛШ і ФВ ЛШ.

Рис. 8. Діаграма розсіювання для іҚДО та ФВ ЛШ.

Рис. 9. Діаграма розсіювання для ВТС і ФВ ЛШ.

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між основними показниками ремоделювання ЛШ, розміром ЛП і значенням ФВ ЛШ

Показник	ЛП	імЛШ	ВТС	іҚДО	
ЛП	ВСЕ	0,52	0,2	0,3	
	НГ	0,39	0,13	0,18	
	КР	0,31	–	–	
	ЕГ	0,35	-0,09	0,32	
	КГ	0,29	–	0,19	
ФВ	ВСЕ	-0,35	-0,38	-0,09	-0,3
	НГ	-0,27	-0,18	–	-0,12
	КР	–	–	–	–
	ЕГ	-0,37	-0,48	0,22	-0,52
	КГ	-0,26	-0,33	–	-0,22

Наведено значення коефіцієнта кореляції, де $p < 0,05$.

негативний кореляційний зв'язок встановили у групах нормальної геометрії та концентричної гіпертрофії ($r = -0,12$ та $r = -0,22$ відповідно; $p < 0,0001$), а в групі концентричного ремоделювання зв'язку між параметрами не виявили ($r = 0,0027$, $p = 0,9666$).

ФВ ЛШ незначучо негативно корелювала з ВТС ($r = -0,09$, $p < 0,0001$) (рис. 9). Зауважимо, що зв'язок недостовірний у групах нормальної геометрії, концентричної гіпертрофії, концентричного ремоделювання ($p > 0,05$), але позитивний вірогідний у групі ексцентричної гіпертрофії ($r = 0,2245$, $p < 0,0001$).

Обговорення

Порожнина ЛП – найбільш вивчена камера серця при ФП, оскільки її анатомічне та функціональне оцінювання може сприяти виявленню пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку фібриляції передсердь [11, 12, 13]. У пацієнтів зі встановленою фібриляцією передсердь оцінювання лівого передсердя може вказати на зворотне ремоделювання після абляції та допомогти в стратифікації ризику інсульту [14, 15, 16]. Втім, іншим серцевим камерам присвячено менше уваги, й вони досліджені менш детально у хворих на ФП. В окремих дослідженнях показано зв'язок між функціональною трикуспідальною, мітральною регургітацією та ФП, а також їхній зв'язок із гіршим прогнозом [17, 18].

ФП може спричинити гострі зміни гемодинаміки. Втрата скорочення передсердь може зменшити наповнення шлуночків майже на 20 % [19]. Підвищена частота серцевих скорочень зменшує час діастолічного наповнення, а нерегулярна реакція шлуночків погіршує серцевий викид у циклах різної тривалості. З часом це може призвести до наступного ремоделювання шлуночків: систолічної та діастолічної дисфункції, фіброзу міокарда, дилатації камер, мітральної та трикуспідальної регургітації [7]. У нашому дослідженні одержали аналогічні дані: в групі фібриляції передсердь показники систолічної та діастолічної функції вірогідно нижчі.

Розвиток аритмогенної кардіоміопатії може бути частково пов'язаний із загальними факторами ризику ФП і СН, включаючи ожиріння, цукровий діабет, гіпертензію, апное сну, ішемічну хворобу серця, захворювання клапанів серця та літній вік [2, 3, 20]. У нашому дослідженні виявили, що в групі осіб із ФП пацієнти були старшого віку, частіше діагностували ожиріння, клапанні вади,

як-от мітральна регургітація та стеноз, аортальна та трикуспідальна регургітація.

У метааналізі (2019 р.) дослідили зв'язок між 4 патернами ремоделювання ЛШ та факторами ризику ССЗ, основними ехографічними характеристиками та прогнозом (загальна кількість пацієнтів з АГ, ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом та іншими факторами ризику ССЗ – 76 142) [21]. Поширеність фібриляції передсердь при розподілі пацієнтів за класичними типами ремоделювання ЛШ: серед осіб із нормальною геометрією – 11,2 %, концентричним ремоделюванням – 21,3 %, ексцентричною гіпертрофією – 22,3 %, концентричною гіпертрофією – 23,9 %. За даними дослідників, саме концентрична гіпертрофія ЛШ асоційована з найвищою частотою наявності кардіометаболічних факторів ризику, ССЗ, поширеністю ФП. Ексцентрична гіпертрофія пов'язана з найнижчим показником ФВ ЛШ, а поширеність ФП вірогідно не відрізнялася від групи концентричного ремоделювання. Результати метааналізу довели, що 46,2 % хворих із ФП мали гіпертрофію ЛШ. Дані, що одержали в нашому дослідженні, свідчать: у майже 60 % хворих із ФП (32,0 % з ЕГ і 27,8 % із КГ) діагностували гіпертрофію міокарда ЛШ, а в групі хворих без ФП гіпертрофію ЛШ виявили лише у 33,9 % випадків (20,4 % з ЕГ і 13,5 % із КГ).

Продовження вивчення потребує питання щодо асоціації ФП і нормальної геометрії ЛШ. За даними метааналізу, 11,2 % хворих із ФП мали нормальну геометрію ЛШ [21]. Ми визначили втричі більшу частку хворих із ФП, у котрих геометрія залишається нормальною (29,3 %), ніж у метааналізі. Більшість пацієнтів без ФП, які залучені в наше дослідження, мали нормальну геометрію ЛШ, – 56,2 % випадків.

Відомості фахової літератури щодо поширеності ФП, а також ті, що одержали в нашому дослідженні, суперечать даним, які отримано в японській популяції серед осіб, котрі не мали інфаркту міокарда (загальна кількість – 4014). За результатами дослідників, найвищий показник поширеності ФП встановлено у групі ексцентричної гіпертрофії – 16,8 %, у групі концентричної гіпертрофії – 14,8 %, концентричного ремоделювання – 10,5 %, нормальної геометрії – 10,4 %. Автори пояснюють це тим, що в групі ексцентричної гіпертрофії переважає систолічна дисфункція ЛШ, асоційована зі зниженням ФВ і розширенням порожнини ЛШ. Ці фактори викликають перевантаження ЛП, його ремоделювання, що є безпосереднім тригером розвитку ФП [22].

У роботі Laurie Soulat-Dufour et al. вивчали вплив відновлення синусового ритму на кардіальне ремоделювання та клапанну недостатність у пацієнтів із фібриляцією передсердь. Результати дослідження показали, що спонтанне відновлення синусового ритму відбулось у групі, де вихідні показники об'єму передсердь і середнього легеневого артеріального тиску були нижчі, а скоротлива здатність порожнин – вищою. Впродовж року спостереження не зареєстрували зміни основних ЕхоКГ-параметрів у цій групі, крім зменшення тяжкості ТР. Лише у пацієнтів з активним відновленням синусового ритму шляхом кардіоверсії та/або після абляції визначили зменшення розмірів лівого та правого передсердь, зменшення тяжкості трикуспідальної та мітральної недостатності, поліпшення систолічної функції та збіль-

шення іКДО ЛШ. Автори пояснюють це поліпшенням діастолічної функції ЛШ після відновлення синусового ритму [23]. Отже, тактика активного відновлення ритму (кардіоверсія та/або абляція) при ФП протягом першого року спостереження – єдиний незалежний фактор, що значущо пов'язаний зі зворотним ремоделюванням ЛШ та/або ЛП.

Thomas H. Marwick у відгуку на це дослідження обґрунтував сприятливий вплив відновлення синусового ритму на функцію міокарда та прогноз [24]. По-перше, ФП можна визначати як прояв передсердної кардіоміопатії, а спричинене ФП електричне та анатомічне ремоделювання передсердь обґрунтовує тезу «ФП породжує ФП». По-друге, дисфункція ЛШ може виникати як наслідок тривалої тахікардії, і якщо немає рубців на міокарді, функція ЛШ може потенційно відновитися після кардіоверсії або абляції. По-третє, нині доведено: розвиток передсердної функціональної мітральної та трикуспідальної регургітації вторинний щодо дилатації кільця клапана після збільшення передсердь, викликаного ФП.

Визначення патофізіологічного субстрату виникнення вторинної мітральної регургітації підкреслила експертна група з візуалізації серцево-судинної системи [25]. Автори дослідили поділ вторинної мітральної регургітації на передсердно-функціональну мітральну регургітацію (AFMR), коли геометрія та функція ЛШ відносно збережені, а її причиною є розширення мітрального фіброзного кільця внаслідок дилатації ЛП (призводить до поганой коаптації стулок), та вен-трикулогенну функціональну мітральну регургітацію (VFMR), коли МР є результатом аномальної систолічної функції та ремоделювання ЛШ. Два клінічні сценарії найчастіше спричиняють розвиток AFMR: ФП і серцева недостатність зі збереженою ФВ. Частка пацієнтів із ФП, які мають клінічно та гемодинамічно важливу AFMR, становить майже 5–6 %, і якщо вона пов'язана із СН зі зниженою ФВ, може знизити ефективність абляції ФП та кардіоверсії. Втім, детермінанти і фактори, що спричиняють прогресування AFMR, залишаються недостатньо вивченими. Їх ретельне дослідження може призвести до появи нових терапевтичних підходів, що спрямовані на зменшення тяжкості МР і покращення результатів лікування.

У нашому дослідженні 197 (8,1 %) пацієнтів із нормальною геометрією ЛШ мали ФВ >50 %. Зауважимо, що класична класифікація включала в групу нормальної геометрії ЛШ до 25 % пацієнтів із дилатацією цієї порожнини [26]. При виключенні таких пацієнтів із розрахунку, група зі збереженою ФВ >50 % без дилатації порожнини ЛШ, із нормальним іММЛШ, ВТС і значущою МН скоротилась до 144 (5,9 %) пацієнтів. Ці дані підтверджують факт неоптимального оцінювання дилатованого лівого шлуночка у разі використання класичної класифікації з чотирма типами ремоделювання.

Висновки

1. Поширеність ФП у групі нормальної геометрії становить 6,5 %, концентричного ремоделювання – 11,8 %, ексцентричної гіпертрофії – 17,4 %, концентричної гіпертрофії – 21,7 %.

2. У 56,2 % хворих із ФП різного генезу та форми діагностували гіпертрофію лівого шлуночка (32 % – ексцентрична, 27,8 % – концентрична), а в групі хворих без ФП гіпертрофію лівого шлуночка виявили тільки у 33,9 % обстежених (20,4 % – ексцентрична, 13,5 % – концентрична).

3. У групах концентричної та ексцентричної гіпертрофії пацієнти були старшого віку, в них виявили вищу поширеність регургітації на мітральному, аортальному, тристулковому клапанах, а також нижчі показники систолічної функції (ФВ, TEI, S'), діастолічної функції (e' med), ніж у групах нормальної геометрії та концентричного ремоделювання.

4. У 29,3 % хворих із ФП зареєстрували нормальну геометрію лівого шлуночка.

Обмеження дослідження. Тривалість фібриляції передсердь, її генез та форму не вивчали в цьому дослідженні.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей структурно-геометричної перебудови та змін функцій серця у хворих із фібриляцією передсердь зі збереженою (нормальною) геометрією лівого шлуночка.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (надмірна вага, дисліпопroteinемія, 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: 07.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 16.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 31.07.2023

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

- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... Watkins, C. L. (2021). Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed

- in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*, 42(40), 4194. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab648>
2. Marijon, E., Le Heuzey, J. Y., Connolly, S., Yang, S., Pogue, J., Brueckmann, M., Eikelboom, J., Thomeles, E., Ezekowitz, M., Wallentin, L., Yusuf, S., & RE-LY Investigators (2013). Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study. *Circulation*, 128(20), 2192-2201. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000491>
 3. Zakeri, R., Chamberlain, A. M., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2013). Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*, 128(10), 1085-1093. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475>
 4. Ugowe, F. E., & Jackson, L. R., 2nd (2019). Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*, 5(1), 6-7. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy050>
 5. Dotsenko, N. Ya., Herasymenko, L. V., Shekhunova, I. A., Boev, S. S., Molodan, A. V., Malinovskaya, A. Ya., & Yatsenko, O. V. (2021). Variabelnist arterialnoi hipertonii yak dodatkovyi vnesok u sertsevo-sudynnyi ryzyk pry fibryliatsii peredsrd [Variability of arterial hypertension as an additional factor to cardiovascular risk in atrial fibrillation]. *Modern Medical Technology*, (4), 41-46. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(51\).2021.8](https://doi.org/10.34287/MMT.4(51).2021.8)
 6. Huizar, J. F., Ellenbogen, K. A., Tan, A. Y., & Kaszala, K. (2019). Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(18), 2328-2344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.045>
 7. Gopinathannair, R., Etheridge, S. P., Marchlinski, F. E., Spinale, F. G., Lakkireddy, D., & Olshansky, B. (2015). Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(15), 1714-1728. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.038>
 8. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afkalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 16(3), 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
 9. Zoghbi, W. A., Adams, D., Bonow, R. O., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Hahn, R. T., Han, Y., Hung, J., Lang, R. M., Little, S. H., Shah, D. J., Sherman, S., Thavendiranathan, P., Thomas, J. D., & Weissman, N. J. (2017). Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 30(4), 303-371. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>
 10. Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Edvardsen, T., Goldstein, S., Lancellotti, P., LeFevre, M., Miller, F., Jr, & Otto, C. M. (2017). Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 30(4), 372-392. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.02.009>
 11. Habibi, M., Samiei, S., Ambale Venkatesh, B., Opdahl, A., Helle-Valle, T. M., Zareian, M., Almeida, A. L., Choi, E. Y., Wu, C., Alonso, A., Heckbert, S. R., Bluemke, D. A., & Lima, J. A. (2016). Cardiac Magnetic Resonance-Measured Left Atrial Volume and Function and Incident Atrial Fibrillation: Results From MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation. Cardiovascular imaging*, 9(8), 10.1161/CIRCIMAGING.115.004299 e004299. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004299>
 12. Hirose, T., Kawasaki, M., Tanaka, R., Ono, K., Watanabe, T., Iwama, M., Noda, T., Watanabe, S., Takemura, G., & Minatoguchi, S. (2012). Left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography as a predictor of new-onset non-valvular atrial fibrillation: results from a prospective study in 580 adults. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 13(3), 243-250. <https://doi.org/10.1093/ehjcard/erj251>
 13. Lim, D. J., Ambale-Venkatesh, B., Ostovaneh, M. R., Zghaib, T., Ashikaga, H., Wu, C., Watson, K. E., Hughes, T., Shea, S., Heckbert, S. R., Bluemke, D. A., Post, W. S., & Lima, J. A. C. (2019). Change in left atrial function predicts incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 20(9), 979-987. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez176>
 14. Leung, M., van Rosendaal, P. J., Abou, R., Ajmone Marsan, N., Leung, D. Y., Delgado, V., & Bax, J. J. (2018). Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *European heart journal*, 39(16), 1416-1425. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx736>
 15. Soulat-Dufour, L., Lang, S., Ederhy, S., Ancedy, Y., Beraud, A. S., Adavane-Scheuble, S., Chauvet-Droit, M., Hammoudi, N., Scheuble, A., Nhan, P., Charbonnier, M., Boccara, F., & Cohen, A. (2019). Batrial remodelling in atrial fibrillation: A three-dimensional and strain echocardiography insight. *Archives of cardiovascular diseases*, 112(10), 585-593. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.06.010>
 16. Tops, L. F., Delgado, V., Bertini, M., Marsan, N. A., Den Uijl, D. W., Trines, S. A., Zeppenfeld, K., Holman, E., Schaliij, M. J., & Bax, J. J. (2011). Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(3), 324-331. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.063>
 17. Benfari, G., Antoine, C., Miller, W. L., Thapa, P., Topilsky, Y., Rossi, A., Michelena, H. I., Pislaru, S., & Enriquez-Sarano, M. (2019). Excess Mortality Associated With Functional Tricuspid Regurgitation Complicating Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 140(3), 196-206. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038946>
 18. Mesi, O., Gad, M. M., Crane, A. D., Ramchand, J., Puri, R., Layoun, H., Miyasaka, R., Gillinov, M. A., Wierup, P., Griffin, B. P., Kapadia, S. R., & Harb, S. C. (2021). Severe Atrial Functional Mitral Regurgitation: Clinical and Echocardiographic Characteristics, Management and Outcomes. *JACC. Cardiovascular imaging*, 14(4), 797-808. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.02.008>
 19. Linderer, T., Chatterjee, K., Parmley, W. W., Sievers, R. E., Glantz, S. A., & Tyberg, J. V. (1983). Influence of atrial systole on the Frank-Starling relation and the end-diastolic pressure-diameter relation of the left ventricle. *Circulation*, 67(5), 1045-1053. <https://doi.org/10.1161/01.cir.67.5.1045>
 20. Maisel, W. H., & Stevenson, L. W. (2003). Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *The American journal of cardiology*, 91(6A), 2D-8D. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)03373-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(02)03373-8)
 21. 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>
 22. Seko, Y., Kato, T., Haruna, T., Izumi, T., Miyamoto, S., Nakane, E., & Inoko, M. (2018). Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Scientific reports*, 8(1), 6366. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24875-1>
 23. Soulat-Dufour, L., Lang, S., Addetia, K., Ederhy, S., Adavane-Scheuble, S., Chauvet-Droit, M., Jean, M. L., Nhan, P., Ben Said, R., Kamami, I., Issaurat, P., Capderou, E., Arnaud, C., Boccara, F., Lang, R. M., & Cohen, A. (2022). Restoring Sinus Rhythm Reverses Cardiac Remodeling and Reduces Valvular Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(10), 951-961. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.029>
 24. Marwick, T. H., & Bruggier, N. (2022). Effects of Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm on Cardiac Remodeling and Valvular Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(10), 962-964. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.028>
 25. Zoghbi, W. A., Levine, R. A., Flachskampf, F., Grayburn, P., Gillam, L., Leipsic, J., Thomas, J. D., Kwong, R. Y., Vandervoort, P., & Chandrashekar, Y. (2022). Atrial Functional Mitral Regurgitation: A JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Viewpoint. *JACC. Cardiovascular imaging*, 15(11), 1870-1882. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.08.016>
 26. Syvolap, V. V., & Bohun A. O. (2023). Suchasni mozhlivosti otsiniuvannya heometrii livoho shluchochka [Modern opportunities for assessing the left ventricle remodeling]. *Zaporozhye medical journal*, 25(4), 292-296. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.277403>

Підходи до прогнозування тривалості життя пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця та супутніми захворюваннями

Е. О. Асанов ^{*A,C,D,F}, Г. П. Войнаровська ^{B,C,D,E}, І. А. Дибя ^{C,D,E}

Державна установа «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

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

Мета роботи – розробити модель прогнозування ймовірності дожити до 80 років в осіб похилого та старечого віку, хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і супутні захворювання.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний аналіз результатів обстеження пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС, які перебували під спостереженням у 1997–2019 рр. і померли внаслідок кардіоваскулярної події.

Результати. За допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу розробили модель ймовірності дожити до 80 років у хворих на ІХС із коморбідними станами. Загальна точність моделі становила 83,12 % ($\chi^2 = 6,70$, $p < 0,05$), прогностична точність моделі (AUC = 0,853, 95 % ДІ 0,802–0,896) доволі висока, достатня для використання в клінічній практиці.

Розрахунок відношення шансів показав, що суттєвіший внесок у зниження ймовірності дожити до 80 років належить артеріальній гіпертензії та цукровому діабету, менш значущий – хронічному обструктивному захворюванню легень і дисліпідемії.

Висновки. Розроблена модель прогнозування ймовірності дожити до 80 років у пацієнтів старшої вікової групи з ІХС і коморбідними станами може бути використана для оцінювання ефективності та корекції вжитих лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, коморбідні стани, старший вік, тривалість життя.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 391-394

*E-mail: eoasanov@ukr.net

Approaches to predicting life expectancy in elderly coronary artery disease patients with comorbid conditions

E. O. Asanov, H. P. Voinarovska, I. A. Dyba

The aim of the study was to develop a model for predicting the probability of survival up to 80 years of age for elderly and senile patients with coronary artery disease (CAD) and concomitant conditions.

Materials and methods. A retrospective data analysis of elderly and senile CAD patients who were observed in the period 1997–2019 and died from a cardiovascular event.

Results. Using binary logistic regression analysis, a model of the survival probability up to 80 years in CAD patients with comorbid conditions has been developed. The overall accuracy of the model was 83.12 % ($\chi^2 = 6.70$, $p < 0.05$), and the predictive accuracy of the model (AUC = 0.853, 95 % CI 0.802–0.896) was sufficiently high and adequate to use in clinical practice. Odds ratio has shown a greater contribution of arterial hypertension and diabetes mellitus to reduced probabilities of surviving to the age of 80, a less significant contribution – of chronic obstructive pulmonary disease and dyslipidemia.

Conclusions. The developed model for predicting the survival probability up to 80 years for older age group patients with coronary artery disease and comorbid conditions can be used to evaluate the effectiveness and correct medical and preventive measures.

Key words:

coronary artery disease, comorbidity, older age, life expectancy.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 391-394

Глобальною проблемою в сучасному світі, на якій наголошують системи охорони здоров'я, є поліморбідність [1,2]. Поліморбідність і коморбідні стани особливо характерні для людей старшого віку. За даними окремих дослідників, поліморбідність виявляють у більш ніж 80 % осіб старшого віку [3].

Одне з найпоширеніших захворювань, що посідають перші місця серед причин втрати працездатності та смертності в Україні та світі, – ішемічна хвороба серця (ІХС) [4]. Завдяки поліпшенню діагностики, лікування та запровадженню заходів профілактики, смертність від ІХС у західних країнах впродовж останніх десятиліть різко знизилася [5]. В Україні смертність від ІХС є однією з найвищих у Європі, залишається головною причиною смертності населення [6].

У пацієнтів з ІХС часто діагностують супутні захворювання, що можуть спричинити посилення тяжкості симптомів та прогресування цієї патології [7]. Наявність коморбідних станів ускладнює діагностику, лікування та профілактику, а також істотно знижує якість життя у хворих на ІХС [8]. У старшому віці, особливо коли є коморбідні стани, перебіг ІХС значно тяжчий, частіше виникають ускладнення, що може спричинити кардіоваскулярну смерть [9]. Це зумовлено розвитком вікових морфофункціональних змін, а також зниженням адаптаційних можливостей серцево-судинної системи в осіб старшого віку [10].

Наявність супутньої патології в пацієнтів старшого віку з ІХС пов'язана з ризиком передчасної смерті та зниженням тривалості життя [8]. Прогнозування три-

Таблиця 1. Частота виявлення коморбідних станів у пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС, які померли внаслідок кардіоваскулярної події

Показник, одиниці вимірювання	Кількість пацієнтів (n = 236)
Без супутньої патології, n (%)	0 (0,0 %)
АГ, n (%)	153 (64,8 %)
ЦД 2 типу, n (%)	47 (19,9 %)
ХОЗЛ, n (%)	56 (23,7 %)
Дисліпідемія, n (%)	203 (86,0 %)

Таблиця 2. Коефіцієнти регресії показників (змінних) математичної моделі прогнозування ймовірності дожити до 80 років у пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС і коморбідними станами

Показник	Коефіцієнти регресії
АГ	-4,43
ЦД	-2,56
ХОЗЛ	-0,22
Дисліпідемія	-1,99
Константа	5,04

валості життя у таких хворих дасть змогу оптимізувати лікувально-профілактичні заходи, допоможе знизити ризик передчасної смерті та сприятиме подовженню тривалості життя.

Мета роботи

Розробити модель прогнозування ймовірності дожити до 80 років в осіб похилого та старечого віку, хворих на ІХС і супутні захворювання.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз результатів обстеження пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС. Хворі перебували під спостереженням у ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» у 1997–2019 роках.

Сформували вибірку з 236 хворих (126 чоловіків і 110 жінок, середній вік – $71,4 \pm 7,8$ року), які померли внаслідок кардіоваскулярної події.

Критерії залучення в дослідження – похилий і старечий вік (незалежно від статі); основний діагноз ІХС: стабільна стенокардія напруження I–III ФК, атеросклеротичний та/або постінфарктний кардіосклероз (діагноз встановлено за критеріями Міннесотського коду та рекомендаціями МОЗ України); наявність супутньої патології (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет 2 типу (ЦД), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), дисліпідемія); смерть внаслідок кардіоваскулярної події.

Критерії виключення: вади серцевих клапанів, запальні ураження серця, клінічно значуща неврологічна патологія, ендокринна патологія (крім ЦД), патологія кровотворної системи, онкологічні захворювання.

Протокол дослідження схвалений комісією з біоетики при ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Статистично результати опрацювали за допомогою комп'ютерної програми Excel 2010 (Microsoft Office 2010, Product ID: 02954-076-111196, Order ID: 6368848992). Використавши логістичну регресію з поступовим виклю-

ченням малоінформативних показників, розрахунком відносного ризику (RR) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ), побудували математичну модель. Значущість впливу показників оцінювали шляхом розрахунку відношення шансів (OR). Значущим вплив вважали при OR більше ніж 1,0. Для оцінювання прогностичного значення моделі виконали ROC-аналіз, прогностичну силу моделі визначала площа під кривою (AUC). Критичний рівень статистичної значущості – 0,05.

Результати

Аналіз отриманих даних показав, що майже в усіх пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС були супутні патологічні стани. Частіше діагностували дисліпідемію та АГ, значно рідше – ХОЗЛ і ЦД (табл. 1).

Одну супутню патологію виявили у 6,8 % пацієнтів, одночасно дві – в 17,8 %, три – у 38,1 %, одночасно чотири супутні патології – в 37,3 % випадків. Отже, більшість пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС, які померли від кардіоваскулярної події, одночасно мали три та більше супутніх захворювань.

За допомогою бінарного логістичного регресійного аналізу розробили модель ймовірності дожити до 80 років у хворих на ІХС із коморбідними станами. Для цього використали формулу:

$$X = \frac{1}{1+e^z},$$

де X – ймовірність дожити до 80 років (значення X від 0,0 до 0,5 свідчить про низьку ймовірність дожити до 80 років, а від 0,5 до 1,0 – про високу ймовірність. Чим ближче значення X до 0, тим нижча ймовірність дожити до 80 років, а чим ближче значення X до 1,0, тим вища ймовірність дожити до 80 років);

Z – умовний коефіцієнт у вигляді рівняння лінійної регресії: $Z = b_1 \cdot y_1 + b_2 \cdot y_2 + b_3 \cdot y_3 + b_4 \cdot y_4 + \dots + b_n \cdot y_n + a$ (b – коефіцієнти; y – значення показників конкретного хворого; a – константа);

e – основа натурального логарифма, що дорівнює 2,71.

Використавши бінарну логістичну регресію, одержали коефіцієнти регресії коморбідних станів (АГ, ЦД, ХОЗЛ, дисліпідемії), а також константу рівняння (табл. 2).

Отримали рівняння: $Z = -4,43 \times \text{АГ} - 2,56 \times \text{ЦД} - 0,22 \times \text{ХОЗЛ} - 1,99 \times \text{дисліпідемія} + 5,04$, де Z – умовний розрахунковий коефіцієнт, АГ – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) артеріальної гіпертензії, ЦД – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) цукрового діабету, ХОЗЛ – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) хронічного обструктивного захворювання легень, дисліпідемія – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) дисліпідемії.

Далі одержали остаточне рівняння:

$$X = \frac{1}{1 + 2,71^{(-4,43 \times \text{АГ} - 2,56 \times \text{ЦД} - 0,22 \times \text{ХОЗЛ} - 1,99 \times \text{дисліпідемія} + 5,04)}} \times 100 \%,$$

де X – ймовірність дожити до 80 років у пацієнтів старшого віку з ІХС, наведена у відсотках; АГ – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) артеріальної

гіпертензії; ЦД – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) цукрового діабету; ХОЗЛ – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) хронічного обструктивного захворювання легень; дисліпідемія – відсутність (0 балів) або наявність (1 бал) дисліпідемії.

Якщо діагностовано супутню патологію, коефіцієнт множать на одиницю; якщо немає, – на нуль. Значення $0\% \leq X \leq 50\%$ свідчать про низьку ймовірність дожити до 80 років, наближення до «0» показує зменшення ймовірності дожити до 80 років. Значення $50\% < X \leq 100\%$ свідчать про високу ймовірність дожити до 80 років, і наближення до 100% відбиває збільшення ймовірності дожити до 80 років.

Загальна точність моделі становила 83,12% ($\chi^2 = 6,70$, $p < 0,05$). Належність до групи 0 «не дожиття до 80 років» становила 91,22%, належність до групи 1 «дожиття до 80 років» – 69,66%. Прогностична точність моделі (AUC = 0,853, 95% ДІ 0,802–0,896) доволі висока та цілком достатня для використання в клінічній практиці.

Розрахунок відношення шансів (OR) показав, що найбільший внесок у зниження ймовірності дожити до 80 років належить АГ (OR 0,01, 95% ДІ 0,003–0,044) і ЦД (OR 0,08, 95% ДІ 0,018–0,323). Інші супутні патології: ХОЗЛ (OR 0,79, 95% ДІ 0,22–2,86) та дисліпідемія (OR 0,14, 95% ДІ 0,05–0,37) – не так сильно, але також суттєво знижували ймовірність дожити до 80 років у пацієнтів старшого віку з ІХС.

Обговорення

Для прогнозування серцево-судинного ризику використовують шкали ризику та таблиці стратифікації ризику. Так, застосовують шкалу ризику SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), що дає змогу оцінювати ймовірність розвитку фатальної серцево-судинної події в найближчі 10 років. Втім, окремі дослідники вважають, що рекомендовані нині методи оцінювання масштабів серцево-судинного ризику в здорових людей (SCORE, Framingham та ASCVD) недостатньо мотивують молодих дорослих та осіб похилого віку, не враховують захисних факторів, і їх не можна застосовувати в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [11].

Прогностичне значення для стратифікації фатальних кардіоваскулярних подій у хворих на ІХС також мають коронарна комп'ютерна томографія, ангіографія та стрес-перфузійна магнітно-резонансна томографія [12,13], але ці методи не враховують наявність коморбідних станів.

Для оцінювання прогностичного значення коморбідних станів використовують індекс Чарлсон. Він дає змогу оцінювати виживаність залежно від наявності патологічних станів і віку. Втім, він не є специфічним для ІХС і залежить не тільки від наявності внутрішніх захворювань [14].

Практичне використання створеної моделі показало її зручність та ефективність. Наводимо приклади використання запропонованої моделі прогнозування ймовірності дожити до 80 років у пацієнтів старшого віку з ІХС і коморбідними станами.

Пацієнт Е., 76 років, перебуває під спостереженням із 2014 року. За результатами обстеження встановлено діагнози: основний – ІХС, атеросклероз аорти та коро-

нарних артерій, СН I ст.; супутній – цукровий діабет 2 типу, стадія субкомпенсації, дисліпідемія, гіперліпідемія, тригліцеридемія.

Отже, в пацієнта Е., хворого на ІХС, є супутні патології: ЦД і дисліпідемія.

Розрахунок ймовірності дожити до 80 років у пацієнта Е.:

$$X = \frac{1}{1 + 2,71^{(-4,43 \times 0 - 2,56 \times \text{ЦД} - 0,22 \times 0 - 1,99 \times \text{дисліпідемія} + 5,04)}} \times 100\%.$$

Ймовірність дожити до 80 років пацієнта Е. становить 62%. Оскільки це значення відповідає діапазону $50\% < X \leq 100\%$, зробили висновок: хворий Е. має значну ймовірність дожити до 80 років. Нині триває спостереження за пацієнтом Е., який вже старший за 80 років.

Пацієнтка Р., 69 років, перебувала під спостереженням із 2015 року. У результаті обстеження встановлено діагнози: основний – ІХС, стенокардія напруження ФК II, атеросклероз аорти та коронарних артерій, СН ІІА ст.; супутній – цукровий діабет 2 типу, стадія субкомпенсації, діабетична мікроангіопатія сітківки обох очей; артеріальна гіпертензія, II ст., ступінь 2; дисліпідемія, гіперліпідемія, тригліцеридемія.

Отже, у пацієнтки Р. діагностовано ІХС і супутні патології: АГ, ЦД, дисліпідемія.

Розрахунок ймовірності дожити до 80 років у пацієнтки Р.:

$$X = \frac{1}{1 + 2,71^{(-4,43 \times \text{АГ} - 2,56 \times \text{ЦД} - 0,22 \times 0 - 1,99 \times \text{дисліпідемія} + 5,04)}} \times 100\%.$$

Ймовірність дожити до 80 років пацієнтки Р. становить 2%. Оскільки це значення відповідає діапазону $0\% < X \leq 50\%$, зробили висновок: хвора Р. мала низьку ймовірність дожити до 80 років. Наступне спостереження за пацієнткою Р. показало, що вона померла у віці 72 роки.

Висновки

1. Більшість пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС мають три та більше супутніх захворювань.

2. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет 2 типу істотніше знижують ймовірність дожити до 80 років у пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС, менш значущий вплив мають хронічне обструктивне захворювання легень і дисліпідемія.

3. Розроблена модель прогнозування ймовірності дожити до 80 років у пацієнтів старшої вікової групи з ІХС і коморбідними станами може бути використана для оцінювання ефективності та корекції вжитих лікувально-профілактичних заходів.

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні показників коморбідних станів, що впливають на тривалість життя у пацієнтів похилого та старечого віку з ІХС.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»: «Визначення міжпоколінних відмінностей факторів доживання та характеру перебігу серцево-судинних захворювань у осіб, що пережили

соціально-гуманітарні кризи» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0118U100313 (2018–2020).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 15.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 22.06.2023

Відомості про авторів:

Асанов Е. О., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-4021-1710

Войнаровська Г. П., канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-1953-0314

Дяба І. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-4212-8868

Information about the authors:

Asanov E. O., MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Voinarovska H. P., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, SI "D. F. Chebotarov Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

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

References

- Putcha, N., Ozol-Godfrey, A., Sanjar, S., & Sharma, S. (2021). Impact of Comorbidity Prevalence and Cardiovascular Disease Status on the Efficacy and Safety of Nebulized Glycopyrrolate in Patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 16, 1061-1073. <https://doi.org/10.2147/COPD.S302088>
- Cruz-Avila, H. A., Vallejo, M., Martínez-García, M., & Hernández-Lemus, E. (2020). Comorbidity Networks in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 1009. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01009>
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396(10258), 1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Khan, M. A., Hashim, M. J., Mustafa, H., Baniyas, M. Y., Al Suwaidi, S. K. B. M., AlKatheeri, R., Alblooshi, F. M. K., Almatrooshi, M. E. A. H., Alzaabi, M. E. H., Al Darmaki, R. S., & Lootah, S. N. A. H. (2020). Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*, 12(7), e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
- Triposkiadis, F., Xanthopoulos, A., & Butler, J. (2019). Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(6), 804-813. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.053>
- Fedorov, S. V. (2022). Ishemichna khvoroba sertsia – osnovna prychnyna smertnosti khvorykh na sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia [Ischemic heart disease is the main cause of death in patients with cardiovascular diseases]. *Liky Ukrainy*, (2), 15-17. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2\(258\).264086](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2(258).264086)
- Rashid, M., Kwok, C. S., Gale, C. P., Doherty, P., Olier, I., Sperrin, M., Kontopantelis, E., Peat, G., & Mamas, M. A. (2017). Impact of co-morbidity burden on mortality in patients with coronary heart disease, heart failure, and cerebrovascular accident: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*, 3(1), 20-36. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcw025>
- Hall, M., Dondo, T. B., Yan, A. T., Mamas, M. A., Timmis, A. D., Deanfield, J. E., Jernberg, T., Hemingway, H., Fox, K. A. A., & Gale, C. P. (2018). Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. *PLoS medicine*, 15(3), e1002501. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002501>
- Madhavan, M. V., Gersh, B. J., Alexander, K. P., Granger, C. B., & Stone, G. W. (2018). Coronary Artery Disease in Patients ≥80 Years of Age. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(18), 2015-2040. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.068>
- Paneni, F., Diaz Cañestro, C., Libby, P., Lüscher, T. F., & Camici, G. G. (2017). The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(15), 1952-1967. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.064>
- Zdreghea, D., Guşetu, G., Zdreghea, M., Cismaru, G., Caloian, B., Vaidean, G., & Pop, D. (2019). CV RISK – A new relative cardiovascular risk score. *Medical hypotheses*, 132, 109362. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109362>
- Pezel, T., Sanguineti, F., Kinnel, M., Hovasse, T., Garot, P., Untersee, T., Champagne, S., Louvard, Y., Morice, M. C., & Garot, J. (2021). Prognostic value of dipyridamole stress perfusion cardiovascular magnetic resonance in elderly patients >75 years with suspected coronary artery disease. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 22(8), 904-911. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa193>
- Antonopoulos, A. S., Angelopoulos, A., Tsioufis, K., Antoniadis, C., & Tousoulis, D. (2022). Cardiovascular risk stratification by coronary computed tomography angiography imaging: current state-of-the-art. *European journal of preventive cardiology*, 29(4), 608-624. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab067>
- Kahl, A., du Bois, A., Harter, P., Prader, S., Schneider, S., Heitz, F., Traut, A., Alesina, P. F., Meier, B., Walz, M., Brueckner, A., Groeben, H. T., Brunkhorst, V., Heikus, S., & Ataseven, B. (2017). Prognostic Value of the Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI) on Short- and Long-Term Outcome in Patients with Advanced Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Annals of surgical oncology*, 24(12), 3692-3699. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6079-9>

Клініко-прогностичне значення С-реактивного протеїну в умовах розвитку стабільної стенокардії напруги в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень II–III стадій

С. Я. Доценко^{1D,E,F}, О. О. Крайдашенко^{1D}*^{A,B,C,D}

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 – оцінювання клініко-прогностичного значення порушення рівня експресії С-реактивного протеїну при стабільній стенокардії напруги II–III функціонального класу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) II–III стадій.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 122 особи, яких поділили на 4 клінічні групи: 1 група – 30 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), стабільною стенокардією напруги II–III функціонального класу, середній вік – $56,93 \pm 1,25$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 86,67 % / 13,33 %; 2 група – 30 хворих на ХОЗЛ II–III стадій, середній вік – $57,99 \pm 1,12$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 80,0 % / 20,0 %; 3 група – 40 обстежених із ІХС + ХОЗЛ, середній вік – $56,48 \pm 1,16$ року; співвідношення чоловіки / жінки – 76,92 % / 23,08 %; 4 група – 22 практично здорових осіб, середній вік – $54,37 \pm 1,84$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 77,50 % / 22,50 %.

Результати. У групі ІХС та ІХС + ХОЗЛ виявили достовірні кореляційні зв'язки між рівнем С-реактивного білка (СРБ) та тропоніном I ($r = +0,71$ та $r = +0,82$, $p < 0,01$ для обох пар). Отже, при елевачії рівня експресії СРБ відбувається виразніше підвищення рівня кардіоспецифічних білків (тропонін I), що може свідчити про пошкодження міокарда.

Визначили позитивну асоціацію між рівнем СРБ і бальним показником шкали САТ у групах ХОЗЛ та ІХС + ХОЗЛ ($r = +0,65$ та $r = +0,73$ відповідно, $p < 0,05$), що свідчить про достовірний зв'язок між процесами системного запалення та динамікою суб'єктивного стану пацієнта, яка зумовлена передусім тяжкістю вентиляційно-респіраторних порушень і легеневої обструкції.

Відносний ризик погіршення кардіореспіраторної витривалості (за даними 6MWD) у пацієнтів із високим рівнем СРБ (>6 мг/л) майже в 13 разів вищий (EER 80,0 % CER 6,25 %, RR = 12,8 при 95 % ДІ, який становив 1,87–87,56, $p < 0,001$), при цьому відношення шансів становило 60 (OR = 60,0 при 4,69–767,85 ДІ, $p < 0,001$), порівняно з хворими із рівнем СРБ <6 мг/л. Це свідчить про важливе патогенетичне значення прогресування системних запальних процесів у розвитку негативного прогнозу ІХС на тлі ХОЗЛ.

Висновки. Визначення рівня СРБ необхідне не тільки для загального моніторингу активності запальних процесів у хворих на ХОЗЛ із кардіальною коморбідністю, його можна вважати прогностичним предиктором під час оцінювання ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень при ІХС на тлі ХОЗЛ.

Ключові слова:

стенокардія напруги, хронічне обструктивне захворювання легень, С-реактивний білок, запалення, тропонін I, прогноз.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 5(140).
С. 395-402

*E-mail:
Sashko_kr@ukr.net

Clinical and prognostic significance of C-reactive protein in the conditions of stable angina pectoris in combination with chronic obstructive pulmonary disease stage II–III

S. Ya. Dotsenko, O. O. Kraidashenko

The aim of the study: to evaluate the clinical and prognostic value of the altered C-reactive protein expression level in functional class II–III stable angina pectoris combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) stage II–III.

Materials and methods. In accordance with the goal of the study, 122 individuals were examined being assigned to 4 clinical groups: Group 1 – 30 patients with ischemic heart disease (IHD, functional class II–III stable angina pectoris, mean age 56.93 ± 1.25 years; male / female ratio 86.67 % / 13.33 %); Group 2 – 30 patients with COPD stage II–III (mean age 57.99 ± 1.12 years; male / female ratio 80.0 % / 20.0 %); Group 3 – 40 patients with IHD + COPD (mean age 56.48 ± 1.16 years; male / female ratio 76.92 / 23.08 %) and Group 4 – 22 apparently healthy individuals (mean age 54.37 ± 1.84 years old, male / female ratio 77.50 % / 22.50 %).

Results. Significant correlations have been found between the level of C-reactive protein (CRP) and troponin I ($r = +0.71$ and $r = +0.82$, $p < 0.01$ for both pairs) in IHD and IHD + COPD groups. When the level of CRP expression was elevated, a clear increase in the level of cardiospecific proteins (troponin I) was seen, which could indicate a damage to the myocardium.

A positive association was found between the CRP level and the CAT scale score in COPD and IHD+COPD groups ($r = +0.65$ and $r = +0.73$, respectively, $p < 0.05$) indicating a significant association between the processes of systemic inflammation and the dynamics of a patient's subjective condition, caused mainly by the severity of ventilatory and respiratory disorders and pulmonary obstruction.

The relative risk for cardiorespiratory fitness impairment (according to 6MWD) in patients with a high level of CRP (>6 mg/L) was almost 13 times higher (EER 80.0 % CER 6.25 %, RR = 12.8 at 95 % CI, which was 1.87–87.56, $p < 0.001$), while the odds ratio

Key words:

angina pectoris, chronic obstructive pulmonary disease, C-reactive protein, inflammation, troponin I, prognosis.

Zaporozhye medical journal,
2023. 25(5), 395-402

was 60 (OR = 60.0 with CI 4.69–767.85, $p < 0.001$), compared to patients with a CRP level < 6 mg/L, indicating systemic inflammatory process progression in the development of a negative prognosis of IHD combined with COPD.

Conclusions. The study and examination of the CRP level is necessary as a prognostic predictor for assessing the risk for developing cardiovascular complications in IHD combined with COPD.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – поширений прояв атеросклерозу, що характеризується високим відсотком захворюваності та смертності у світі. Поширеність ІХС серед дорослого населення України визначена на рівні 8834,1 на 100 тисяч населення, а в структурі смертності від усіх хвороб системи кровообігу ІХС посідає перше місце (69 %); серед осіб працездатного віку поширеність ІХС становить 10 % [1]. Захворюваність на цю патологію сягає 2 %.

Підтверджено, що запальні механізми відіграють важливу роль у всіх фазах атерогенезу та розвитку ІХС – від утворення жирових смуг до гострої коронарної події внаслідок розриву вразливої бляшки [2].

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – поширене респіраторне захворювання, що характеризується стійкими інфламаторними симптомами й обмеженням прохідності дихальних шляхів, асоціюється з підвищеною запальною відповіддю на дію шкідливих часток і газів. Поширеність ХОЗЛ в Україні становить 2969,1 на 100 тис. дорослого населення, тобто 2,9 %. Втім, останні дослідження свідчать, що цей показник значно вищий – від 8 % до 22 % осіб віком понад 40 років хворіють на ХОЗЛ [3].

Враховуючи істотну поширеність ІХС, зокрема стенокардії напруги, та ХОЗЛ у світі та Україні, а також наявність численних спільних факторів ризику, закономерно прогнозувати високу частоту поєднання цих патологічних станів, особливо в пацієнтів старших вікових груп [4]. У пацієнтів з ІХС наявність супутнього ХОЗЛ модифікує розвиток основного захворювання та спричиняє його тяжчий перебіг.

С-реактивний білок (СРБ) – основний білок гострої фази, концентрація якого може збільшуватися більш ніж у 1000 разів при тяжких запальних станах. СРБ людини – пентамірний білок, що складається з п'яти ідентичних нековалентно пов'язаних субодиниць із 206 амінокислотних залишків (молекулярною маса – ~23 кДа). СРБ зв'язується з фосфохоліном (PCh, phosphocholine) Ca^{2+} -залежним способом. Розрізняють п'ять сайтів зв'язування PCh, по одному на кожній субодиниці. Кожна субодиниця зв'язує два іони Ca^{2+} . Коли СРБ зв'язується з лігандом, що містить PCh, він активує класичний шлях комплементу [5].

СРБ є багатofункціональним компонентом вродженого захисного механізму людини. На мишачих моделях пневмококової інфекції показано, що трансгенний або пасивно введений СРБ людини захищає від летальної інфекції *S. pneumoniae*. Подібним чином СРБ може бути атеропротекторною молекулою, як показано за допомогою використання трансгенного СРБ на тваринних моделях атеросклерозу. Встановили, що СРБ відкладається в місцях запалення, і це вказує на наявність неприродного СРБ *in vivo*. Функції СРБ у місцях запалення остаточно не визначено. Втім, припустили: структурна зміна СРБ і зсув, що виникає в результаті, від функції розпізнавання ліганду СРБ у його нативній конформації до іншої функції розпізнавання ліганду в його ненативній конформації відбувається в місцях запалення [6].

Ступінь, до якого рівень СРБ у крові підвищується понад 10 мкг/мл, використовували для диференційної діагностики окремих захворювань. Наприклад, рівень СРБ підвищується більш виражено при ревматоїдному артриті порівняно з системним вовчаком. Вищий рівень СРБ також частіше визначають при бактеріальних інфекціях, ніж при вірусних, що допомагає під час призначення антибіотикотерапії. Рівні СРБ підвищені під час гострого бронхіту порівняно з епізодами астми. Найголовніше, що чим складніше пошкодження тканин і більш стимульована запальна відповідь, тим вищі рівні СРБ. Повідомляли, що вищі показники СРБ корелюють із гіршим прогнозом при будь-якому захворюванні, де оцінювали цей параметр. Підсумовуючи дані щодо зв'язку рівнів СРБ у крові з пошкодженням тканин, а не запаленням, зробили висновок: СРБ > 50 – 100 мкг/мл вказує на пошкодження тканин, яке є настільки складним, що загрожує життю [7].

Запалення відіграє важливу роль у патогенезі серцево-судинних і легеневих захворювань, атеросклерозу та нестабільності бляшок. Моноцити / макрофаги вважають ключовими промоторами гострих і хронічних запальних реакцій. Високі рівні СРБ пов'язані з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань. Спільна локалізація СРБ і макрофагів виявлена в атеросклеротичній бляшці людини на пізній стадії. Механічний зв'язок між СРБ, серцево-судинними подіями та атеросклерозом оцінювали у багатьох дослідженнях. Втім, досі немає достатнього масиву даних *in vivo*, що могли б підтвердити прозапальні ефекти СРБ [8].

СРБ є не тільки маркером ризику судинних подій, але й безпосередньо бере участь у механізмах, що призводять до ремоделювання та дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Препарат аторвастатин – потенційний терапевтичний засіб для запобігання таким подіям. Дослідили вплив СРБ на MMP-1, 2, 9 та експресію гена їхнього тканинного інгібітора (TIMP-1) у моноцитарній клітинній лінії THP-1 [9]. Специфічні інгібітори мітоген-активованої протеїн-кінази (ERK, p38 і JNK) використано для з'ясування залучених сигнальних шляхів. Вплив аторвастатину на експресію генів визначали за наявності СРБ, експерименти здійснили залежно від часу та дози. Результати показали, що обробка клітин THP-1 100 мкг CRP/мл/10⁶ клітин протягом 24 годин істотно посилювала експресію генів MMP і TIMP-1. СРБ посилював експресію цих генів через FcγRII та використовував сигнальний шлях ERK для трансдукції сигналів. Аторвастатин міг значно послабити експресію MMP, що спричинена СРБ, і суттєво підвищити експресію гена TIMP-1 [10,11].

Продовження дослідження потребує активність маркерів запального процесу, зокрема СРБ, у пацієнтів із ХОЗЛ, що поєднана з ІХС, як потенційних предикторів оцінювання, прогнозу клінічного перебігу й ризику розвитку ускладнень цієї поширеної коморбідної патології.

Мета роботи

Оцінювання клініко-прогностичного значення порушення рівня експресії С-реактивного протеїну при стабільній стенокардії напруги II–III функціонального класу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень II–III стадій.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 122 особи, яких поділили на 4 клінічні групи: 1 група – 30 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), стабільна стенокардія напруги II–III функціонального класу, середній вік – $56,93 \pm 1,25$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 86,67 % / 13,33 %; 2 група – 30 хворих на ХОЗЛ II–III стадій, середній вік – $57,99 \pm 1,12$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 80,0 % / 20,0 %; 3 група – 40 обстежених із ІХС + ХОЗЛ, середній вік – $56,48 \pm 1,16$ року; співвідношення чоловіки / жінки – 76,92 % / 23,08 %; 4 група – 22 практично здорових осіб, середній вік – $54,37 \pm 1,84$ року, співвідношення чоловіки / жінки – 77,50 % / 22,50 %. Усі групи зіставні за статтю пацієнтів та їхніми демографічними показниками.

Порівняльний аналіз стажу, початкового віку й анамнезу куріння у групах 2 і 3 не показав вірогідної різниці.

Критерії залучення: наявність письмової інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні; вік від 40 до 70 років, незалежно від статі, встановлений діагноз ІХС, стабільна стенокардія напруги II–III ФК (підтверджена за медичною документацією, клініко-інструментальними даними хворого, зокрема наявністю ангиографічних змін коронарних артерій або оперативного втручання / процедур реоваскуляризації міокарда); наявність ХОЗЛ II–III стадій (GOLD 2014, після проби з бронхолітиком короткої дії $\text{ОФВ}_1 \geq 30\%$ і $\leq 80\%$, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ} < 0,7$ (70 %), оцінені через 20 хвилин після інгаляції 400 мкг салбутамолу); відсутність протипоказань для призначення β -адреноблокаторів, антиагрегантів, статинів. У дослідження залучали пацієнтів, схема лікування або стан яких можуть залишатися стабільними протягом усього періоду участі в дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження: вагітність, лактація; діагностовані гострий гепатит, гострий пієлонефрит, нестабільна стенокардія; інфаркт міокарда в анамнезі; гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі; наявність клінічно значущої патології клапанного апарату серця, атріовентрикулярної блокади II–III ступенів, кардіоміопатій, виражених порушень серцевого ритму, онкологічних захворювань, а також клінічно значущої патології або відхилень лабораторних показників, що можуть вплинути на результати дослідження; виявлені будь-які інші супутні декомпенсовані захворювання або гострі стани, які можуть вплинути на результати; приймання будь-яких лікарських засобів, що впливають на метаболізм міокарда, протягом 1 місяця до залучення в дослідження; необхідність супутнього призначення лікарських засобів, не рекомендованих під час дослідження; участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні.

Діагностику ХОЗЛ, визначення її стадії та ступеня тяжкості здійснили за критеріями міжнародної програми «Глобальна ініціатива з ХОЗЛ (GOLD, 2022)». Хворі, які брали участь у дослідженні, мали здебільшого ХОЗЛ

середнього та тяжкого ступенів (згідно з GOLD і наказом МОЗ України від 12.03.2007 № 128). Для стенокардії напруження визначали I–IV функціональні класи за класифікацією Канадської асоціації кардіологів.

Анамнез куріння та індекс пачко-років обчислювали за формулою: число викурених цигарок на день \times кількість років / 20.

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки передбачало оглядову рентгенографію легень у двох проєкціях на апараті TOSHIBA RADREX MRAD-A 50S.

Функцію зовнішнього дихання визначали за стандартною методикою на спірографічному апараті «СПІРОКОМ», використовуючи програмне забезпечення, відповідно до рекомендацій Американської торакальної та Європейської респіраторної спілнот. Оцінювали об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ_1), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ, %), співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень ($\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$), хвилинний об'єм дихання, життєву ємність легень, максимальну об'ємну швидкість (МОШ 25 %, 50 %, 75 %). Зворотність бронхіальної обструкції розраховували стандартним методом до видиху салбутамолу і після 10 хвилин.

Усі хворі отримували терапію діагностованих захворювань за чинними стандартами з персоналізованим визначенням препаратів.

Пацієнтам здійснили тест 6-хвилинної ходьби (6MWD). Мета тесту – оцінювання толерантності до фізичних навантажень, стратифікація ризику, визначення ФК стабільної ІХС. Тест 6MWD провели вранці, не раніше, ніж через 4 години після сніданку. Пацієнтам рекомендували обмежити фізичні навантаження та не курити впродовж 2 годин до початку тесту, вдягнути зручний одяг і взуття. Артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і SpO_2 визначали до початку ходьби та після тесту – на 2 і 10 хвилинах. Після цього заповнювали протокол тесту 6MWD, пацієнт визначав індивідуальне сприйняття навантаження за шкалою Борга (від 0 до 10 балів) [12].

Враховуючи коморбідність нозологій, що дослідили, оцінювали кардіореспіраторну витривалість, яка показує здатність організму витримувати фізичне навантаження та тісно пов'язана з функціонуванням кардіоваскулярної та дихальної систем. Низький рівень кардіореспіраторної витривалості зафіксували, коли пройдена дистанція менша ніж 300 м або менше за 50 % порівняно з очікуваною відстанню здорового пацієнта з аналогічними демографічними показниками, а також коли визначали диспное за шкалою Борга понад 5 балів. Аналіз результатів досліджень останніх десятиліть показав: низький рівень кардіореспіраторної витривалості асоціюється з підвищенням ризику серцево-судинних захворювань і смертності від усіх причин [13].

Для кількісного оцінювання самопочуття хворого та тяжкості перебігу ХОЗЛ використали опитувальник САТ-тест (COPD Assessment Test). САТ-тест складається з 8 запитань, що об'єктивно характеризують захворювання незалежно від статі пацієнта, країни проживання, стадії захворювання, описують основні симптоми та відчуття: кашель, мокротиння, відчуття стиснення в грудній клітці, задишку під час підйому сходами, рівень активності

Таблиця 1. Рівень СРБ у сироватці крові обстежених осіб, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, ІХС (n = 30)	Група 2, ХОЗЛ (n = 30)	Група 3, ІХС + ХОЗЛ (n = 40)	Група 4, практично здорові (n = 22)	Величина відмінностей		
					2 vs. 1	3 vs. 1	3 vs. 2
СРБ, мг/л	1,48 ± 0,44 (0,60–2,36)*	3,78 ± 0,43 (2,90–4,65)*	5,42 ± 0,29 (4,84–6,00)*#	0,96 ± 0,21 (0,54–1,38)	155,41 %	3,7 раза*	43,39 %

*: $p < 0,05$ порівняно з групою ІХС; #: $p < 0,05$ порівняно з групою ХОЗЛ.

Таблиця 2. Величина відмінностей показників рівня СРБ у сироватці крові пацієнтів із груп дослідження порівняно з показником практично здорових осіб

ІХС vs. практично здорові особи	ХОЗЛ vs. практично здорові особи	ІХС + ХОЗЛ vs. практично здорові особи
54,17 %*	293,75 %*	354,5 %*

*: $p < 0,05$.

вдома й енергійності [14]. Кожну відповідь оцінювали за 5-бальною шкалою. Результати тесту інтерпретували так: 0–10 балів – незначний вплив на життя пацієнта, 11–20 балів – помірний, 21–30 балів – сильний, 31–40 балів – надзвичайно сильний вплив.

Концентрацію СРБ у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми BenderMedSystems (Австрія) на імуноферментному аналізаторі DIGISCAN SA400. Оптичну щільність зразків вимірювали за допомогою багатофункціонального фотометра для мікропланшета SynergyMX (BioTek, США). Вміст СРБ наводили в мг/л. Дослідження здійснили на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Нормальність розподілу даних оцінювали за критерієм Shapiro–Wilk (W). Результати дослідження наведено як середнє арифметичне \pm стандартна помилка репрезентативності середнього значення, 95 % довірчий інтервал. Під час аналізу результатів дослідження розраховували частоту експериментальних / виявлених подій (EER/CER) відносний ризик (RR), відношення шансів (OR) і 95 % довірчі інтервали (CI). Ступінь зв'язку між парами незалежних ознак, що наведені за кількісними шкалами, оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Пірсона (r). Результати дослідження опрацьовано з застосуванням програм SPSS 16, Microsoft Excel 2015 і Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Для всіх видів аналізу статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Рівні СРБ у сироватці крові пацієнтів із груп дослідження наведено у таблиці 1. Найнижчі значення маркера гострофазового запалення СРБ встановили в пацієнтів з ІХС – 1,48 \pm 0,44 мг/л; це на 155,41 % менше, ніж в пацієнтів із ХОЗЛ – 3,78 \pm 0,43 мг/л ($p < 0,05$). У групі пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ виявили найвищі значення цієї складової неспецифічної імунної відповіді – 5,42 \pm 0,29 мг/л, це у 3,7 раза більше щодо параметра пацієнтів з ІХС ($p < 0,05$); а також на 43,39 % більше порівняно з хворими на ХОЗЛ. Отже, коморбідний стан статистично достовірно асоціюється з вищими рівнями СРБ. Зауважимо, що СРБ (білок гострої фази альтерації та чутливий індикатор ушкодження тканин при некрозі, запаленні, травмі) у практично здорових осіб становив 0,96 \pm 0,27 мг/л.

Величини відмінностей рівнів СРБ у сироватці крові пацієнтів із груп дослідження порівняно з параметрами практично здорових осіб наведено у таблиці 2. У результаті порівняння концентрації СРБ у здорових осіб і пацієнтів з ІХС визначили різницю на рівні 54,17% ($p < 0,05$), вищі показники – у хворих на кардіальну патологію. Ще більшу різницю за рівнями СРБ встановили в пацієнтів із ХОЗЛ щодо практично здорових осіб – 293,75 % ($p < 0,05$); це свідчить про статистично достовірно вищу активність запальних процесів у пацієнтів із хронічним бронхообструктивним станом. При поєднаному перебігу ІХС і ХОЗЛ рівень неспецифічного маркера запального процесу збільшився в 5,6 раза порівняно з параметром відносно здорових людей, відповідав інтервалу статистично значущих результатів ($p < 0,05$).

Найчастіше концентрація СРБ корелювала з активністю та поширеністю запального процесу. Зміна концентрації СРБ відбиває динаміку запального процесу, а нормалізація показників свідчить про припинення або суттєве пригнічення активності запалення. Визначення СРБ може бути корисним для моніторингу перебігу й успішності лікування захворювань, а також для оцінювання прогнозу. Підвищення концентрації гострофазового протеїну – прогностичний фактор виникнення серцево-судинних подій. СРБ може бути незалежним прогностичним фактором або тільки маркером запалення та тромбозу [9,10]. Найвищу концентрацію СРБ визначають у хворих із супутніми серцево-судинними факторами ризику та легеневою патологією. Активацію розвитку інфламаторних процесів при ІХС на тлі респіраторно-вентиляційних порушень, імовірно, можна пояснити взаємним потенціюванням низки патофізіологічних механізмів, включаючи цитокинову активацію на тлі циркуляторно-гіпоксичного синдрому. В умовах коморбідності ІХС і бронхообструктивної патології це може додатково інтенсифікувати процеси атерогенезу та тромбозу, спричиняючи дестабілізацію, прогресування ІХС і негативно детермінуючи прогноз хворих при поєднаній патології.

У групах пацієнтів з ІХС та ІХС + ХОЗЛ встановили достовірні кореляційні зв'язки між сироватковою концентрацією СРБ і тропоніном I ($r = +0,71$ та $r = +0,82$, $p < 0,01$ для обох пар). Зробили висновок, що при елевації рівня експресії СРБ відбувається виразніше підвищення рівня кардіоспецифічних білків (тропонін I). Це може свідчити про невеликі пошкодження міокарда (без клінічних симптомів та ознак ураження серця, що виявлені інструментально) та підвищений ризик дестабілізації ІХС.

Виявили позитивну асоціацію між рівнем СРБ і бальним показником за шкалою САТ у групах пацієнтів із ХОЗЛ і ХОЗЛ + ІХС ($r = +0,65$ та $r = +0,73$ відповідно, $p < 0,05$). Цей кореляційний односпрямований зв'язок середньої сили свідчить про наявність статистично значущої асоціації між процесами системного запалення та динамікою суб'єктивного стану пацієнта, що зумовлена передусім тяжкістю вентиляційно-респіраторних порушень і легеневої обструкції.

Зауважимо, що відносний ризик погіршення кардіореспіраторної витривалості (за даними 6MWD) у пацієнтів із високим рівнем СРБ (>6 мг/л) майже в 13 разів вищий (EER 80,0 % CER 6,25 %, RR = 12,8 при 95 % ДІ, що становив 1,87–87,56, $p < 0,001$), при цьому відношення шансів становило 60 (OR = 60,0 при 4,69–767,85 ДІ, $p < 0,001$), порівняно з хворими із рівнем СРБ <6 мг/л. Це свідчить про важливе патогенетичне значення прогресування системних запальних процесів у розвитку негативного прогнозу ІХС на тлі ХОЗЛ, а показник СРБ можна статистично обґрунтовано вважати інформативним предиктором несприятливого перебігу ІХС на тлі ХОЗЛ.

Обговорення

Результати, що одержали, узгоджуються з даними сучасної фахової літератури, де показано: рівні СРБ у крові помітно змінюються протягом кількох годин або днів після будь-якої події, яка включає патологію, що пошкоджує тканини.

Хоча лабораторні методи, що використовують для встановлення початкових рівнів, мають певну варіабельність, виявили: у здорових осіб рівень СРБ у крові становить 1–3 мг/мл. У відповідь на ураження тканин рівень СРБ у крові зростає протягом 6–48 годин до рівнів, що загалом залежать від ступеня альтерації клітин. Оскільки запалення – природна захисна реакція організму на руйнування тканин, історично рівень СРБ діагностично асоціювався з запаленням. Більш прямолінійно рівні СРБ змінюються у відповідь на наявність і ступінь пошкодження тканини, що, своєю чергою, активує гостру фазу запальної відповіді на травму. Гостре запалення, що виникає протягом кількох хвилин або годин після пошкодження тканини, зазвичай вважають сприятливим щодо захисної реакції організму. Хронічне запалення, що може тривати днями, тижнями, місяцями або роками, може спричинити пошкодження та руйнування здорових тканин, послаблення захисних сил організму та проблемної реакції на біль.

Це розрізнення є актуальним для обговорення ролі СРБ, оскільки тепер відомо, що він існує принаймні у двох ізомерних структурних формах із протилежною дією на запальну відповідь. Ізоформа СРБ, яку розпізнають і вимірюють у крові, – високорозчинний, нековалентно пов'язаний циклічний пентамер (рСРБ). Нещодавно показано, що рСРБ має слабку протизапальну біоактивність. Втім, коли пентамер змушують дисоціювати на окремі субодиниці, він зазнає непротеолітичної, суттєвої конформаційної зміни на структурно, антигенно та біологічно відмінну молекулу, що описана як модифікований мономерний СРБ (мСРБ). мСРБ – ізоформа, що існує короткий час, із потужною прозапальною активністю

підсилення гострої фази, що пов'язана з найбільш ранніми фазами гострого запалення [15]. рСРБ – субстрат для утворення мСРБ. У локальних місцях пошкодження тканини рСРБ можна індукувати до перетворення на мСРБ шляхом зв'язування та взаємодії з мембранними ліпідами, спочатку використовуючи його кальційзалежну специфічність зв'язування для лігандів, що експресують фосфохолін (ФХ). Мембранні групи ФХ найбільш доступні для зв'язування рСРБ після того, як фосфоліпаза А2 відщеплює ацильний ланцюг від фосфоліпиду, утворюючи детергентний ліпід, моноацил (Lyso)-ФХ. Зв'язаний із мембраною рСРБ поєднується з аполярними ділянками мембрани, що сприяє біохімічній енергії, необхідній для дисоціації пентамера. Крім того, структурна зміна кожної субодиниці СРБ, що супроводжує взаємодію з мембраною, відкриває новий сайт зв'язування (лише експресований на ізоформі мСРБ) для холестерину, який міститься в ліпідних плотах, мембранних мікродоменах, що регулюють клітинні сигнальні шляхи, важливі для здоров'я та захворювання [16].

З часу публікації першого епідеміологічного дослідження, де описано зв'язок між підвищеними рівнями СРБ і більшим ризиком розвитку ІХС, здійснили понад 50 досліджень. У метааналізі 22 досліджень, що загалом включали 7068 випадків ІХС із середнім періодом спостереження 12 років, встановили загальне співвідношення шансів 1,58 (95 % довірчий інтервал, 1,48–1,68) у пацієнтів зі значеннями у верхній третині порівняно з нижньою третьою вихідного рівня концентрації СРБ. Ці результати збігаються з даними субаналізу чотирьох найбільших досліджень із залученням 4107 випадків ІХС, де встановлено співвідношення шансів 1,49 (95 % довірчий інтервал, 1,37–1,62). Згодом опубліковано ще один метааналіз, який включав 23 дослідження з 8 останніми статтями, де наведено загальне співвідношення шансів 1,60 (95 % довірчий інтервал, 1,43–1,78) шляхом порівняння рівнів СРБ $<1,0$ мл/дл проти $>3,0$ мл/дл; не встановлено вірогідної різниці з результатами досліджень, що опубліковані раніше [17].

Встановлено, що рівні СРБ можна застосувати для перекласифікації суб'єктів, які потрапляють у категорію середнього ризику ІХС, запропоновано шкалу ризику за Рейнольдсом для чоловіків і жінок. Оцінки підвищили точність клінічних алгоритмів для прогнозування глобального серцево-судинного ризику, що перекласифікували суб'єктів із проміжним ризиком у категорії вищого або нижчого ризику. Пізніше визначили інший бал, що ґрунтується на рівнях СРБ, продуктів розпаду фібрину та білка теплового шоку 70 як предикторів майбутнього ризику смерті та інфаркту міокарда в пацієнтів із припущенням про наявність ІХС або діагностованою ІХС [18]. У нашому дослідженні підтверджено теорію щодо важливого патогенетичного значення прогресування системних запальних процесів у розвитку негативного прогнозу ІХС на тлі ХОЗЛ, зокрема ризик погіршення кардіореспіраторної витривалості (за даними 6MWD) у пацієнтів із високим рівнем СРБ.

Дослідження статинотерапії, де порівнювали помірну (40 мг правастатину на добу) й інтенсивну (80 мг аторвастатину на добу) терапію статинами в пацієнтів із ІХС, показало: зниження рівня СРБ під час лікування статинами незалежно та значущо корелює з прогресу-

ванням атеросклерозу. У дослідженні JUPITER взяли участь 17 802 особи без серцево-судинних захворювань. Усі учасники мали рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) нижче ніж 130 мг/дл, але рівні СРБ перевищували 2 мг/дл. Суб'єктам випадковим чином призначили розувастатин у дозі 20 мг на добу або плацебо. Випробування зупинили достроково, оскільки проміжні результати відповідали заздалегідь визначеним критеріям припинення дослідження. Так, встановили 44 % зниження первинної кінцевої точки дослідження всіх судинних подій. Частота плацебо-подій у цьому дослідженні свідчить, що підвищені рівні СРБ мають високий судинний ризик, навіть якщо рівні ЛПНЩ відповідають рекомендованим інтервалам. Це відповідає результатам метааналізів досліджень СРБ та ІХС, що наведені [19].

Ні метааналіз, ані дослідження JUPITER не дали відповіді на запитання про те, чи СРБ є причиною ІХС, чи маркером запалення, відомим патофізіологічним механізмом атеросклерозу. Втім, кілька нещодавніх досліджень показали значний внесок СРБ у прогнозування коронарного ризику незалежно від традиційної Фремінгемської шкали ризику. Тому його наводять у клінічних рекомендаціях щодо заходів первинної профілактики [20]. За результатами нашого дослідження, показник СРБ можна статистично обґрунтовано вважати інформативним предиктором несприятливого сценарію ІХС на тлі ХОЗЛ.

Гострі коронарні синдроми (ГКС) характеризуються активацією системних і місцевих медіаторів запалення. Зв'язок між цими розчинними запальними маркерами та їхньою асоціацією з маркерами некрозу міокарда вивчено недостатньо. Здійснили дослідження для оцінювання зв'язку системних рівнів MMP-9 і TIMP-1 із СРБ, інтерлейкіном-6 і тропоніном I сироватки крові пацієнтів, які госпіталізовані з ГКС. Сироваткові концентрації цих маркерів запалення проаналізували в 53 пацієнтів із нестабільною стенокардією (НС), 15 осіб з інфарктом міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) протягом 48 годин після надходження, а також у 34 пацієнтів зі стабільною ІХС. Порівняно з пацієнтами зі стабільною стенокардією, в пацієнтів із ГКС виявили підвищений рівень MMP-9 ($p = 0,04$), СРБ ($p < 0,001$) та IL-6 ($p = 0,001$), але не TIMP-1 ($p = 0,55$). Порівняно з пацієнтами з НС, пацієнти з NSTEMI також мали вищі рівні IL-6 ($p < 0,001$), СРБ ($p = 0,002$) і MMP-9 ($p = 0,05$). У пацієнтів із ГКС рівень медіаторів запалення, включаючи MMP-9, СРБ та IL-6, значно підвищений, особливо у зв'язку з сироватковим тропоніном I [21]. Системні та місцеві маркери запальної активності можуть бути безпосередньо пов'язані з ураженням міокарда. Результати, що встановили у нашому дослідженні, показали: у пацієнтів з ІХС та ІХС + ХОЗЛ встановлено достовірні кореляційні зв'язки між концентрацією СРБ і тропоніном I. Отже, при елевації рівня експресії СРБ відбувається підвищення рівня кардіоспецифічних білків, що свідчить про пошкодження міокарда.

СРБ наявний в атеросклеротичних бляшках і, вочевидь, спричиняє атерогенез. СРБ в атеросклеротичних ураженнях людини локалізується разом з окисненим ліпопротеїном низької щільності (OxLDL) і макрофагами. Виявили зв'язок матричної металопротеїнази-9

(MMP-9) та розриву бляшки. СРБ зумовлює захоплення OxLDL та індукцію MMP *in vitro*. Втім, вони не були досліджені *in vivo*. Вивчали вплив СРБ на поглинання OxLDL і продукування MMP-9 *in vivo* у щурів Wistar. Встановили, що СРБ значно збільшив поглинання OxLDL в перитонеальних макрофагах і макрофагах стерильного мішка порівняно з сироватковим альбуміном людини (huSA) [22]. СРБ також істотно збільшив внутрішньоклітинне накопичення ефіру холестерину порівняно з huSA. Підвищене поглинання OxLDL СРБ пригнічували попередньою обробкою антитілами до CD32, CD64, CD36 і фукоїдину, що свідчить про поглинання як рецепторами-аццепторами, так і рецепторами Fc-γ. Крім того, лікування СРБ збільшило активність MMP-9 у макрофагах порівняно з huSA, який був скасований інгібіторами p38 мітоген-активованої протеїнкінази, позаклітинної сигнал-регульованої кінази (ERK) і ядерного фактора (NF)-κB, але не Jun N-термінальної кінази (JNK) перед лікуванням СРБ людини. Оскільки поглинання OxLDL макрофагами сприяє утворенню пінистих клітин, а вивільнення MMP спричиняє нестабільність бляшок, це дослідження дає нові *in vivo* докази щодо ролі СРБ в атеросклерозі [23].

Повідомляли, що індуктор позаклітинної матричної металопротеїнази (EMMPRIN) і MMP-9 експресуються в багатій на макрофаги ділянці коронарної атеросклеротичної бляшки людини. Вивчали вплив СРБ на активацію макрофагів для експресії EMMPRIN і MMP-9 *in vitro* та пригнічення його статинами. Перитонеальні макрофаги щурів збирали за допомогою перитонеального лаважу й інкубували з СРБ чи без нього. При 5 мкг/мл СРБ збільшив експресію гена EMMPRIN щодо GAPDH, виміряну за допомогою RT-PCR, у 1,67 ± 0,07 раза через 24 години, 1,85 ± 0,49 раза через 48 годин ($p < 0,05$) [24]. Експресія гена MMP-9 за наявності СРБ при 5 мкг/мл супроводжувалася збільшенням у 1,36 ± 0,11 раза через 24 години, в 3,95 ± 0,81 раза через 48 годин ($p < 0,05$). СРБ при 5 мкг/мл протягом 48 годин шестеро підвищував активність MMP-9, що виміряно за допомогою зимографії, без впливу на тканинний інгібітор металопротеїнази-1. Кип'ятіння СРБ при 5 мкг/мл протягом 48 годин не впливало на активність MMP-9. Флувастатин блокував індуковане СРБ підвищення експресії та активності EMMPRIN і MMP-9. Діфеніленіодоній, інгібітор НАДФН-оксидази, мав аналогічний вплив на активність MMP-9. Флувастатин пригнічував індуковане СРБ підвищення рівнів 8-епі-простагландину F(2α) у стані середовища [25]. Отже, СРБ – активатор макрофагів для посилення експресії EMMPRIN і MMP-9. Флувастатин пригнічує їх, імовірно, внаслідок антиоксидантного ефекту.

У нашому дослідженні встановили статистично значущий зв'язок між елевацією СРБ і динамікою суб'єктивного стану пацієнта, що зумовлена передусім тяжкістю вентиляційно-респіраторних порушень і легеневої обструкції. Тому цей лабораторний показник можна використовувати в клінічній практиці для корекції терапевтичних схем пацієнтів. Схожі дані отримано в результаті рандомізованого контрольованого дослідження PACE. Так, автори виявили: стратегія введення масового тесту на СРБ (CRP-POCT) у пацієнтів із ХОЗЛ призвела до 20 % зниження споживання антибіотиків, як повідомляли пацієнти, протягом 4 тижнів після консуль-

тацій з приводу загострення ХОЗЛ у рамках первинної медичної допомоги.

Розуміння передбачуваної цінності СРБ для клініцистів і пацієнтів, потенційних механізмів, а також виявлення перешкод і факторів, що сприяють його використанню, є край важливим для визначення перспектив щодо впровадження цього тесту. Встановили, що СРБ має високий потенціал до використання під час лікування ХОЗЛ у загальній практиці, підвищуючи впевненість клініциста, зменшуючи невизначеність рішень, а також як інструмент для полегшення спілкування та навчання пацієнтів. Лікарі первинної та вторинної ланки мають потенційну можливість до розширення використання СРБ у рутинному лікуванні загострень ХОЗЛ [26].

Висновки

1. У хворих на стабільну стенокардію напруги ІІ–ІІІ ФК у поєднанні з ХОЗЛ ІІ–ІІІ стадій встановили достовірно вищі рівні СРБ порівняно з групою пацієнтів із ІХС (у 3,7 раза), з ХОЗЛ (на 43,39 %) та практично здоровими особами (у 5,6 раза) ($p < 0,05$).

2. У групах пацієнтів з ІХС та ІХС, що коморбідна з ХОЗЛ, виявлено пряму кореляційну залежність рівня СРБ і тропоніну І ($r = +0,71$ та $r = +0,82$ відповідно, $p < 0,01$). Це може бути свідченням асоціації високої експресії СРБ із виразнішим ушкодженням міокарда.

3. Виявлений у групах ХОЗЛ і стабільної стенокардії напруги позитивний кореляційний зв'язок рівня СРБ і бального показника за шкалою САТ ($r = +0,65$ та $r = +0,73$ відповідно, $p < 0,05$) показує достовірний зв'язок системного запального процесу та суб'єктивного стану пацієнта, що зумовлена передусім тяжкістю вентиляційно-респіраторних порушень і бронхо-легеневої обструкції.

4. Відносний ризик погіршення кардіореспіраторної витривалості (за даними 6MWD) у пацієнтів із високим рівнем СРБ (>6 мг/л) порівняно зі значеннями СРБ <6 мг/л майже в 13 разів вищий (EER 80,0 % CER 6,25 %, RR = 12,8 при 95 % ДІ, що становив 1,87–87,56, $p < 0,001$). Показник відношення шансів становив 60 (OR = 60,0 при 4,69–767,85 ДІ, $p < 0,001$). Це свідчить про важливе патогенетичне значення прогресування системних запальних процесів у розвитку негативного прогнозу ІХС на тлі ХОЗЛ.

5. Дослідження рівня СРБ доцільне для моніторингу активності запальних процесів і як негативний прогностичний предиктор перебігу стабільної стенокардії напруги на тлі ХОЗЛ.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні рівня СРБ на тлі різних схем лікування осіб з ішемічною хворобою серця в коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Патогенетичні механізми взаємообтяження коморбідного перебігу деяких захворювань внутрішніх органів: клінічні, діагностичні, прогностичні аспекти та можливості оптимізації лікування», № держреєстрації 0121U112262 (2021–2025).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.07.2023

Після доопрацювання / Revised: 11.08.2023

Схвалено до друку / Accepted: 17.08.2023

Відомості про авторів:

Доценко С. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5231-391X

Крайдашенко О. О., аспірант каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8911-3292

Information about the authors:

Dotsenko S. Ya., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kraidashenko O. O., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Ministry of Health of Ukraine. (2021, December 23). Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Stabilna ishemichna khvoroba sertsia" [On the approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable ischemic heart disease" (No. 2857)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21#n609>
- Krakhmalova, O. O., Hetman, O. A., Kharchenko, Yu. Y., & Izmaylova, O. V. (2017). Dynamika ultrazvukovykh parametriv diastolichnoi ta systolichnoi funktsii sertsia u khvorykh na KHOZL ta sputniu IKHS v zalezhnosti vid vyboru bazysnoi terapii KHOZL ta naiavnosti pulmonalnoi rehabilitatsii [Dynamics of ultrasound parameters of diastolic and systolic heart function in patients with COPD and concomitant coronary heart disease depending on the choice of basic COPD therapy and presence of pulmonary rehabilitation]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (4), 30-34. [in Ukrainian].
- Ministry of Health of Ukraine. (2013, June 27). Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for chronic obstructive pulmonary disease (No. 555)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13?lang=en#Text>
- Pope, J. E., & Choy, E. H. (2021). C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 51(1), 219-229. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.11.005>
- Yao, Z., Zhang, Y., & Wu, H. (2019). Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflammation research*, 68(10), 815-823. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01269-1>
- Pathak, A., & Agrawal, A. (2019). Evolution of C-Reactive Protein. *Frontiers in immunology*, 10, 943. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00943>
- Herwald, H., & Eggesten, A. (2021). C-Reactive Protein: More than a Biomarker. *Journal of innate immunity*, 13(5), 257-258. <https://doi.org/10.1159/000519091>
- Dyer, E. M., Waterfield, T., & Baynes, H. (2019). How to use C-reactive protein. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 104(3), 150-153. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315079>
- Bogner, J. R. (2021). C-reaktives Protein (CRP): Serie Laborparameter, Folge 1 [C-reactive protein]. *MMW Fortschritte der Medizin*, 163(5), 52-53. <https://doi.org/10.1007/s15006-020-9504-0>
- Levinson, T., & Wasserman, A. (2022). C-Reactive Protein Velocity (CRPv) as a New Biomarker for the Early Detection of Acute Infection/Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 23(15), 8100. <https://doi.org/10.3390/ijms23158100>
- Said, S., Pazoki, R., Karhunen, V., Vösa, U., Ligthart, S., Bodinier, B., Koskeridis, F., Welsh, P., Alizadeh, B. Z., Chasman, D. I., Sattar, N., Chadeau-Hyam, M., Evangelou, E., Jarvelin, M. R., Elliott, P., Tzoulaki, I., & Dehghan, A. (2022). Genetic analysis of over half a million people characterises C-reactive protein loci. *Nature communications*, 13(1), 2198. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29650-5>

12. Agarwala, P., & Salzman, S. H. (2020). Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*, 157(3), 603-611. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.014>
13. Ross, R., Blair, S. N., Arena, R., Church, T. S., Després, J. P., Franklin, B. A., Haskell, W. L., Kaminsky, L. A., Levine, B. D., Lavie, C. J., Myers, J., Niebauer, J., Sallis, R., Sawada, S. S., Sui, X., Wisløff, U., American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, ... Stroke Council (2016). Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(24), e653-e699. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461>
14. Sundh, J., Ställberg, B., Lisspers, K., Kämpe, M., Janson, C., & Montgomery, S. (2016). Comparison of the COPD Assessment Test (CAT) and the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) in a Clinical Population. *COPD*, 13(1), 57-65. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1043426>
15. Pohanka, M. (2022). Diagnoses Based on C-Reactive Protein Point-of-Care Tests. *Biosensors*, 12(5), 344. <https://doi.org/10.3390/bios12050344>
16. Liu, T., Zhang, Q., Song, C., Siyin, S. T., Chen, S., Zhang, Q., Song, M., Cao, L., & Shi, H. (2022). C-reactive protein trajectories and the risk of all cancer types: A prospective cohort study. *International journal of cancer*, 151(2), 297-307. <https://doi.org/10.1002/ijc.34012>
17. Puthuchery, Z., Tadié, J. M., & Patel, J. J. (2022). C-reactive protein in immunometabolism: spared from 'paying the piper'. *Intensive care medicine*, 48(1), 103-105. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06586-w>
18. Singh, S. K., & Agrawal, A. (2019). Functionality of C-Reactive Protein for Atheroprotection. *Frontiers in immunology*, 10, 1655. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01655>
19. Friend, S. F., Nachnani, R., Powell, S. B., & Risbrough, V. B. (2022). C-Reactive Protein: Marker of risk for post-traumatic stress disorder and its potential for a mechanistic role in trauma response and recovery. *The European journal of neuroscience*, 55(9-10), 2297-2310. <https://doi.org/10.1111/ejn.15031>
20. Ullah, N., & Wu, Y. (2022). Regulation of Conformational Changes in C-reactive Protein Alters its Bioactivity. *Cell biochemistry and biophysics*, 80(4), 595-608. <https://doi.org/10.1007/s12013-022-01089-x>
21. Rajab, I. M., Hart, P. C., & Potempa, L. A. (2020). How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. *Frontiers in immunology*, 11, 2126. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02126>
22. McFadyen, J. D., Zeller, J., Potempa, L. A., Pietersz, G. A., Eisenhardt, S. U., & Peter, K. (2020). C-Reactive Protein and Its Structural Isoforms: An Evolutionary Conserved Marker and Central Player in Inflammatory Diseases and Beyond. *Sub-cellular biochemistry*, 94, 499-520. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_20
23. Santonocito, C., Sanfilippo, F., De Locker, I., Chiarenza, F., Giacomo, C., Njimi, H., George, S., Astuto, M., & Vincent, J. L. (2022). C-Reactive protein kinetics after cardiac surgery: A retrospective multicenter study. *Annals of cardiac anaesthesia*, 25(4), 498-504. https://doi.org/10.4103/aca.aca_141_21
24. Manolis, A. S., & Manolis, A. A. (2022). High C-Reactive Protein/Low Serum Albumin: A Hidden Villain in Cardiovascular Disease. *Angiology*, 73(9), 797-799. <https://doi.org/10.1177/00033197221120135>
25. Ngwa, D. N., & Agrawal, A. (2019). Structure-Function Relationships of C-Reactive Protein in Bacterial Infection. *Frontiers in immunology*, 10, 166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00166>
26. Avan, A., Tavakoly Sany, S. B., Ghayour-Mobarhan, M., Rahimi, H. R., Tajfard, M., & Ferns, G. (2018). Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *Journal of cellular physiology*, 233(11), 8508-8525. <https://doi.org/10.1002/jcp.26791>

Вплив загального ожиріння на рівень серотоніну та його наслідки у гострій фазі коронавірусної інфекції та постковідному періоді: аспекти нейропсихологічних і когнітивних порушень

О. В. Зінич^{А, D, E, F}, Н. М. Кушнарьова^{В, C, D, E}, А. А. Шупрович^{В, C, E}, **О. М. Трофименко**^{В, C}

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

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

Мета роботи – вивчення взаємозв'язку між нейромедіаторним забезпеченням і ступенем когнітивних, психоемоційних порушень у пацієнтів у постковідному періоді залежно від наявності загального ожиріння.

Матеріали та методи. Обстежили 44 пацієнтів віком від 19 до 76 років (17 жінок і 27 чоловіків), які перенесли COVID-19 у середній і тяжкій формі. Хворих поділили на 2 групи залежно від наявності ожиріння: група 1 – 20 осіб без ожиріння (з нормальним або помірно підвищеним індексом маси тіла; ІМТ <30 кг/м²; 10 чоловіків, 10 жінок); група 2 – 24 пацієнти з ожирінням (ІМТ ≥30 кг/м²; 17 чоловіків, 7 жінок). Групи обстежених зіставні за віком, тривалістю госпіталізації, тяжкістю перебігу COVID-19, гематологічними, біохімічними показниками. Параметри якості життя (ЯЖ), психоемоційного стану, когнітивної функції вивчали методом анкетування через 6 місяців після одужання за допомогою відповідних опитувальників.

Результати. Встановлено, що рівень серотоніну в гострому періоді інфекції значно нижчий у групі хворих на ожиріння порівняно з такою у групі без ожиріння, але після лікування цей показник відновився до референтних значень. Не зафіксовано достовірні відмінності між групами пацієнтів за значеннями нейрокогнітивних і соціальних параметрів у постковідному періоді. Кореляційний аналіз показав: оцінки ЯЖ у групі 1 позитивно корелювали з когнітивною функцією ($r = 0,54-0,73$), негативно – з тривогою та депресією (r від $-0,60$ до $-0,80$). У групі 2 рівень серотоніну позитивно пов'язаний із самооцінками якості життя ($r = 0,42-0,53$), негативно – з когнітивними здібностями та тривожністю (r від $-0,51$ до $-0,60$).

Висновки. Загальне ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м²) у пацієнтів із COVID-19 супроводжувалося зниженим рівнем серотоніну в сироватці крові під час гострої фази хвороби. У постковідному періоді початковий рівень серотоніну в пацієнтів з ожирінням корелював із погіршенням оцінок якості життя та когнітивної функції.

Ключові слова:

COVID-19, серотонін, ускладнення, когнітивні порушення, психоемоційні порушення, якість життя, ожиріння.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 403-408

*E-mail: angelaanat7070@gmail.com

The impact of overall obesity on serotonin level in the acute phase of coronavirus infection and post-coronavirus sequelae: aspects of neuropsychological and cognitive impairments

O. V. Zynych, N. M. Kushnarova, A. A. Shuprovych, **O. M. Trofymenko**

Aim: to study the relationship between neurotransmitter support and the degree of cognitive and psycho-emotional impairments in patients in the post-coronavirus period depending on the presence of overall obesity.

Materials and methods. 44 patients aged 19 to 76 years (17 women and 27 men) with a history of moderate-to-severe COVID-19 were examined. 2 groups were allocated depending on body mass index (BMI): Group 1 – 20 non-obese patients (BMI <30 kg/m²; male / female 10/10); Group 2 – 24 obese people (BMI ≥30 kg/m²; male / female 17/7). The groups of subjects were comparable in age, length of hospital stay, severity of COVID-19, hematological and biochemical parameters, C-reactive protein, D-dimer. Parameters of quality of life (QL), psycho-emotional state, and cognitive function were studied by a questionnaire method 6 months after recovery.

Results. It has been found that the serotonin level was significantly lower in the acute period of infection in the group of obese patients compared to that in the non-obese group. However, after treatment, serum serotonin returned to reference values. No significant differences were detected between the two groups of patients regarding the values of neurocognitive and social parameters in the post-COVID period. Correlation analysis has shown that QL scores in Group 1 were positively correlated with cognitive function (r from 0.54 to 0.73) and negatively – with anxiety and depression (r from -0.60 to -0.80). In Group 2, the serotonin level was positively correlated with self-assessments of the QL (r from 0.42 to 0.53) and negatively – with cognitive abilities and anxiety (r from -0.51 to -0.60).

Conclusions. The presence of obesity (BMI ≥30 kg/m²) in patients with COVID-19 was accompanied by reduced serum serotonin levels during the acute phase of COVID-19. In the post-COVID period, the initial level of serotonin in obese patients was correlated with the deterioration of quality of life and worsening cognitive function assessments.

Key words:

COVID-19, serotonin, complications, cognitive disorders, psycho-emotional disorders, quality of life, obesity.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 403-408

Пандемія COVID-19 є новим викликом для пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, погіршує перебіг ускладнень, що вже є, та спричиняє формування нових; це зумовлює загрозу не лише фізичному, але й психічному здоров'ю інфікованих осіб. Пацієнти із COVID-19 можуть відчувати короткострокові й тривалі розлади психічного

здоров'я: делірій, сплутаність свідомості, збудження та порушення свідомості, а також депресію, тривогу, травматичний стрес і безсоння [1,2,3].

До патофізіологічних механізмів COVID-19 можуть бути залучені зміни шляхів синтезу серотоніну та дофаміну [4]. Гени ферменту, що каталізує біосинтез

цих нейромедіаторів (дофа-декарбоксілази (ДДК)), експресуються та регулюються разом із геном ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2) – головного рецептора SARS-CoV-2. Вважають, що індукована SARS-CoV-2 дефектна експресія АПФ2 може поєднуватися з дисфункцією ДДК і потенційними змінами рівнів нейромедіаторів [5,6,7,8].

Встановлено, що соціальний стрес, втрата фізичної працездатності, гострі та підгострі нейрокогнітивні симптоми – вагомими прогностичними факторами щодо погіршення психічного здоров'я та зниження якості життя після COVID-19 [1].

Припускають: серотонін може бути медіатором, що пов'язує легеневі, кишкові, серцеві, неврологічні та інші системні прояви, які характеризують тяжку форму COVID-19 в осіб з ожирінням і діабетом [9,10,11]. Встановлена роль серотоніну в регуляції гомеостазу глюкози, метаболізму ліпідів, щільності кісткової тканини, в передачі смакових і нюхових сигналів, виникненні нейрозапалення та нейродегенерації через вивільнення медіаторів запалення [4,13].

Короткострокові та тривалі нервово-психічні розлади в пацієнтів із COVID-19 можна пояснити, принаймні частково, дисфункцією / дисрегуляцією нейротрансмісії, зокрема змінами рівнів таких нейромедіаторів, як мелатонін (продукт серотоніну), ацетилхолін, дофамін, серотонін і гістамін. Так, серотонінергічна система відіграє важливу роль у двосторонніх зв'язках між імунною та нервовою системами, а також пов'язана з патофізіологічними механізмами запальних процесів і психоневрологічних проявів, що асоційовані з COVID-19 [14,15]. Показано також, що вірусні інфекції з наступним цитокіновим штормом можуть пригнічувати доступність серотоніну та мелатоніну [2,16,17].

Відомо, що профіль забезпеченості нейрогормонами та медіаторами визначається взаємодією генетичних передумов і довкілля, що формують індивідуальний фенотип організму. Фенотип визначають як сукупність характеристик, властивих індивіду на певній стадії розвитку, включаючи будь-які клінічно значущі характеристики чи риси організму. Розширене визначення фенотипу включає і зовнішні характеристики (антропометричні, морфологічні), й особливості гормонально-метаболічного профілю, що можуть бути виявлені за допомогою лабораторних або діагностичних процедур. Метаболічне фенотипування (або метаболітичне) – нова сучасна концепція для ідентифікації та стратифікації груп осіб із подібним метаболічним профілем, що дає змогу біохімічно класифікувати фізіологічні та патологічні стани людини. Метаботипи можуть бути утворені з використанням кількох вибраних метаболітів, у поєднанні з композиційними й антропометричними характеристиками. Різні метаболічні фенотипи можуть по-різному реагувати на терапевтичне та дієтичне втручання. Отже, метаболітичне фенотипування в перспективі може стати важливим інструментом у стратегіях лікування [18,19].

Нині активно досліджують психоневрологічні наслідки COVID-19 у різні строки після закінчення гострої фази захворювання, проте досі є недостатньо відомостей про особливості таких розладів в осіб із різними фенотипами при дисметаболічних станах. Тому особливо актуальним є вивчення порушень метаболізму нейромедіаторів у

пацієнтів із патологічними фенотипами як можливих маркерів ризику неврологічних і психосоціальних розладів у постковідному періоді.

Мета роботи

Вивчення взаємозв'язку між нейромедіаторним забезпеченням і ступенем когнітивних, психоемоційних порушень у пацієнтів у постковідному періоді залежно від наявності загального ожиріння.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 44 пацієнтів (17 жінок і 27 чоловіків) віком $48,0 \pm 15,3$ року, які перенесли COVID-19 у середній і тяжкій формі та перебували на стаціонарному лікуванні у ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України» (м. Київ). Діагноз COVID-19 (ідентифікація вірусу ПЛР тестуванням) і тяжкість захворювання встановили згідно з протоколом МОЗ України (наказ від 17.09.2020 № 2116). Критерії залучення в дослідження – гостре захворювання на коронавірусну інфекцію терміном не більше ніж 7 днів, вік понад 18 років і наявність письмової інформованої згоди на участь. Критерії виключення – діагностована депресія чи інше психічне захворювання в будь-який період до залучення пацієнта в дослідження; приймання антидепресантів чи інших препаратів, що впливають на рівень серотоніну; злоякісне утворення в анамнезі менше ніж за 5 років до початку дослідження.

Тривалість госпіталізації становила $15,9 \pm 1,3$ дня. ЦД 2 типу діагностовано у 25 % пацієнтів, гіпертонічну хворобу 2–3 ступенів – у 51 %, серцеву недостатність 1–2 ступенів – у 47 % обстежених. Двобічну пневмонію виявили у 83 % хворих, односторонню – у 17 % випадків. Легеневу недостатність 1 ступеня діагностували у 16 % пацієнтів, 2 ступеня – у 11 %, 3 ступеня – у 6 % випадків. Оксигенотерапію отримували 55 % осіб, із них 27 % – високопоточкову назальну оксигенотерапію. Сатурація кисню після лікування становила $92,71 \pm 0,63$ %. Гормональну терапію кортикостероїдами (дексаметазон) отримували 62 % хворих.

Пацієнтам планово виконали загальноклінічне обстеження, визначили гематологічні (формула крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)) і біохімічні (загальний білок, холестерин, білірубін, АЛТ, АСТ, глюкоза, сечовина, азот сечовини, креатинін) показники, встановили рівні С-реактивного білка та D-димера. Дослідження здійснили в лабораторії ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України» згідно з протоколом МОЗ України.

У сироватці крові пацієнтів, що отримали на початку лікування та через 6 місяців після одужання (в постковідному періоді), визначали концентрації серотоніну імуноферментним методом за допомогою набору Serotonin ELISA. Оптичну густина вимірювали на сертифікованому аналізаторі StatFax №3200-2039 (Awareness Technology, США). Референтні показники становили 100–270 нг/мл.

Розрахувавши індекс маси тіла (ІМТ), визначали фенотип обстежених за критерієм відсутності чи наявності ожиріння. Пацієнтів поділили на дві групи: 1 – 20 осіб

без ожиріння (ІМТ <30 кг/м²); 2 – 24 хворих на ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м²).

Групи пацієнтів зіставні за основними клініко-анамнестичними показниками: тяжкістю коронавірусної хвороби, супутніми захворюваннями, статтю, віком. Зазначимо, що пацієнти групи 1 виявились молодшими за осіб групи 2 (40 ± 17 років та 53 ± 14 років відповідно, Me ± σ).

Параметри якості життя (ЯЖ) пацієнтів вивчали через 6 місяців після закінчення гострої фази методом анкетування за допомогою опитувальників ВООЗ (WHOQOL-BREF 2022). Визначали середні бали за даними анкет у таких сферах: фізичне та психічне благополуччя; самосприйняття; мікросоціальна підтримка; соціальне благополуччя. Результати наведено як відсотки (%) до максимального значення. Інтерпретація результатів: 0–20 % – низький показник; 21–40 % – знижений, 41–60 % – середній; 61–80 % – підвищений, 81–100 % – високий.

Для оцінювання психоемоційного стану пацієнтів здійснили анкетування за Госпітальною шкалою тривоги та депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Когнітивну функцію визначили, застосувавши Тести оцінювання когнітивних функцій лікарем загальної практики (The General Practitioner Assessment of Cognition, GPCOG). Результати оцінювали в балах за шкалою:

- когнітивна функція (9 – норма, 5–8 – незначні, 0–4 – значні порушення);
- тривожність (0–7 – норма, 8–10 – субклінічна, 11 і більше – клінічна тривога);
- депресія (0–7 – норма; 8–10 – субклінічна; 11 і більше – клінічна депресія).

Усі обстежені підписали Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я від 14 лютого 2012 року № 110, розробленого на основі Гельсінської декларації 1975 року та її зміненого, доповненого варіанта (2000 р.).

Статистично результати опрацювали за допомогою стандартних пакетів статистичних розрахунків MedStatv.5.2 (Copyright 2002–2019, freeware). Для всіх проаналізованих кількісних параметрів здійснили перевірку гіпотези щодо відповідності фактичного розподілу кожного з показників критеріям нормального розподілу Шапіро–Вілкі. Враховуючи, що дані відповідали нормальному розподілу, різницю показників до та після лікування оцінювали, використовуючи t-критерій Стьюдента, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Кореляцію між оцінками психоемоційної, когнітивної сфери, якості життя в постковідному періоді та рівнями серотоніну в сироватці крові пацієнтів різних груп оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати

Встановили, що в гострому періоді коронавірусної інфекції пацієнти групи 2 (з ожирінням) відрізнялися від хворих групи 1 (без ожиріння) значно зниженою концентрацією серотоніну в сироватці крові ($p < 0,05$) (рис. 1). Рівень серотоніну в сироватці крові пацієнтів групи 1 не змінив-

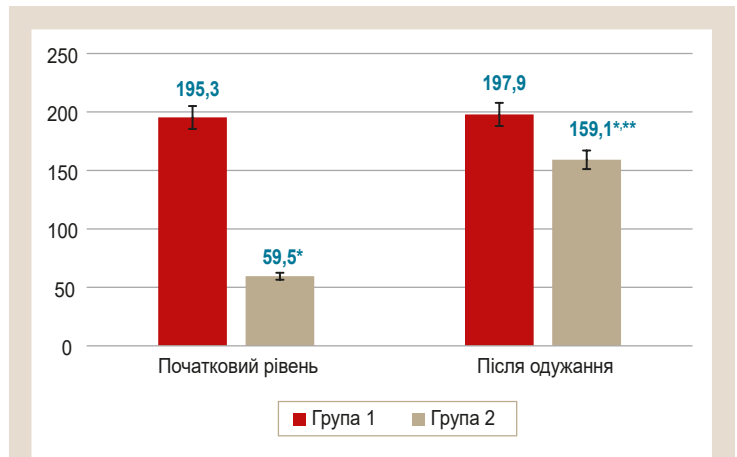


Рис. 1. Рівень серотоніну в сироватці крові пацієнтів (нг/мл), визначений на початку захворювання на COVID-19 і в постковідному періоді.

Група 1: пацієнти без ожиріння; Група 2: пацієнти з ожирінням; *: вірогідність різниці показників за групами ($p < 0,05$); **: достовірність різниці показників на початку захворювання на COVID-19 і після одужання ($p < 0,05$).

ся після одужання ($p > 0,05$), а в групі 2 збільшився в 2,7 раза ($p < 0,05$), проте залишався нижчим, ніж у групі порівняння після лікування ($p < 0,05$).

У загальній групі хворих визначили сильну зворотну кореляцію між ІМТ і рівнем серотоніну до лікування ($r = -0,77$). У групі 1 це показник становив $-0,53$, у групі 2 – $r = -0,41$.

Зазначимо, що вихідний рівень ШОЕ в усіх обстежених значно вищий за референтні значення. З одного боку, це свідчить про запальний стан і можливу агрегацію еритроцитів, а з іншого, може вплинути на нейросудинні та психоемоційні функції в віддаленій перспективі на тлі недостатності серотоніну. Тривалість госпіталізації, тяжкість перебігу COVID-19, рівень тромбоцитів і ШОЕ, біохімічні показники, рівні С-реактивного білка та D-димера на початку лікування не відрізнялись у хворих різних груп ($p > 0,05$).

Нейрокогнітивні та соціальні параметри в постковідному періоді не мали вірогідних відмінностей у пацієнтів із груп дослідження ($p > 0,05$), оскільки опитування здійснили через 6 місяців після одужання, коли рівень серотоніну в усіх групах нормалізувався (табл. 1).

У групі 1 оцінки когніції, тривоги, депресії та ЯЖ у різних сферах після одужання не мали кореляції з рівнем серотоніну, проте позитивно корелювали з когнітивною функцією ($r = 0,54–0,73$), негативно – з тривогою та депресією (r від $-0,60$ до $-0,80$) (табл. 2).

У пацієнтів групи 2 рівень серотоніну в гострий період коронавірусної інфекції позитивно пов'язаний із показниками самооцінки після лікування в усіх сферах ($r = 0,42–0,53$), негативно – з когнітивною функцією та тривожністю (r від $-0,51$ до $-0,60$). У період одужання вміст серотоніну в цій групі значно підвищився, що могло сприяти поліпшенню показників благополуччя (помірна кореляція, $r = 0,28–0,39$), підтверджуючи тим самим відомий позитивний вплив цього нейромедіатора на настрій і самооцінку (табл. 3).

Показники тривоги та депресії в обох групах зворотньо корелювали з оцінками когнітивних здібностей

Таблиця 1. Оцінки когнітивної функції, психоемоційних порушень і якості життя пацієнтів у постковідному періоді, Ме (Q25; Q75)

Групи пацієнтів	Когнітивні та психоемоційні порушення, бали			Якість життя у різних сферах, %			
	Когнітивна функція	Тривога	Депресія	Сфера 1	Сфера 2	Сфера 3	Сфера 4
Група 1, n = 20	8 (7; 9)	7 (3; 9)	5 (0; 10)	62 (54; 65)	66 (53; 74)	66 (60; 86)	67 (55; 75)
Група 2, n = 24	8 (8; 9)	7 (4; 11)	5 (2; 10)	57 (46; 62)	66 (58; 73)	66 (50; 80)	57 (46; 66)

Сфера 1: фізичне та психічне благополуччя; **Сфера 2:** самосприйняття; **Сфера 3:** мікросоціальна підтримка; **Сфера 4:** соціальне благополуччя.

Таблиця 2. Кореляція (r) між оцінками психоемоційної, когнітивної сфер, якості життя в постковідному періоді та рівнями серотоніну в сироватці крові пацієнтів без ожиріння (група 1, n = 20)

Показник	Серотонін 1 [#]	Серотонін 2 ^{##}	Когніція	Тривога	Депресія	Якість життя			
						Сфера 1	Сфера 2	Сфера 3	Сфера 4
Серотонін 1 [#]	1,00								
Серотонін 2 ^{##}	0,46*	1,00							
Когніція	-0,02	-0,07	1,00						
Тривога	0,16	-0,18	–	1,00					
Депресія	0,14	-0,08	-0,60*	0,78*	1,00				
Якість життя									
Сфера 1	-0,06	-0,02	0,73*	–	–	1,00			
Сфера 2	-0,14	0,23	0,70*	–	–	0,74*	1,00		
Сфера 3	-0,10	0,21	0,66*	–	–	0,60*	0,69*	1,00	
Сфера 4	-0,11	0,14	0,54*	–	–	0,84*	0,76*	0,64*	1

Сфера 1: фізичне та психічне благополуччя; **Сфера 2:** самосприйняття; **Сфера 3:** мікросоціальна підтримка; **Сфера 4:** соціальне благополуччя; *: достовірність коефіцієнта кореляції Пірсона ($p < 0,05$); #: рівень серотоніну в гострий період COVID-19; ##: рівень серотоніну в постковідному періоді.

Таблиця 3. Кореляція (r) між оцінками психоемоційної, когнітивної та соціальної сфери в постковідному періоді та рівнями серотоніну в сироватці крові пацієнтів з ожирінням (група 2, n = 24)

Показник	Серотонін 1 [#]	Серотонін 2 ^{##}	Когніція	Тривога	Депресія	Якість життя			
						Сфера 1	Сфера 2	Сфера 3	Сфера 4
Серотонін 1 [#]	1,00								
Серотонін 2 ^{##}	0,32	1,00							
Когніція	0,16	0,29	1,00						
Тривога	-0,32	-0,27	-0,35	1,00					
Депресія	0,08	-0,16	-0,46*	0,76*	1,00				
Якість життя									
Сфера 1	0,53*	0,30	–	–	1,00				
Сфера 2	0,45*	0,34	–	–	0,87*	1,00			
Сфера 3	0,42*	0,39*	–	–	0,83*	0,74*	1,00		
Сфера 4	0,53*	0,28	–	–	0,89*	0,86*	0,85*	1,00	1

Сфера 1: фізичне та психічне благополуччя; **Сфера 2:** самосприйняття; **Сфера 3:** мікросоціальна підтримка; **Сфера 4:** соціальне благополуччя; *: достовірність коефіцієнта кореляції Пірсона ($p < 0,05$); #: рівень серотоніну в гострий період COVID-19; ##: рівень серотоніну в постковідному періоді

($r = 0,35-0,67$, $p < 0,05$), що є закономірним. Водночас когнітивна функція у пацієнтів групи 1 мала пряму кореляцію з оцінками ЯЖ ($r = 0,57-0,73$, $p < 0,05$), а в групі 2 виявлено зворотну кореляцію цих показників (r від $-0,50$ до $-0,62$, $p < 0,05$) та зростання рівня серотоніну після одужання.

Обговорення

Аналіз результатів дослідження показав взаємозв'язки між забезпеченістю серотоніном і нейропсихологічними наслідками COVID-19, що вказує на доцільність визначення рівня цього нейромедіатора в різні строки після перенесеного захворювання для відповідної фармакологічної корекції лікування за наявності клінічних проявів його зниженого вмісту. Ці дані узгоджуються з відомостями фахової літератури про можливу роль серотоніну в механізмах, що пов'язують між собою та визначають тяжкість легеневих, кишкових, серцево-судинних, неврологічних та інших системних проявів COVID-19 і постковідних ускладнень, особливо в осіб

із фенотипом ожиріння [11,17,18]. Так, показано, що на тлі коронавірусної інфекції низький рівень серотоніну та дофаміну в осіб із цукровим діабетом та ожирінням пов'язаний із тривожністю, порушенням уваги та когнітивної функції [9].

У результаті дослідження виявили відмінність між групою пацієнтів без ожиріння та групою з ожирінням за забезпеченням серотоніном у гострому періоді COVID-19, а саме знижений рівень серотоніну в сироватці крові при ожирінні. Через 6 місяців після одужання рівень серотоніну в осіб з ожирінням нормалізувався.

Отже, визначення рівня серотоніну й анкетування пацієнтів із цукровим діабетом та ожирінням становить практичний інтерес, оскільки ці патологічні стани відомі як фактори посилення тяжкості перебігу коронавірусної хвороби та ризику виникнення її ускладнень. Для таких пацієнтів особливо важливим є відстеження віддалених наслідків впливу COVID-19, зокрема тих, що можуть бути пов'язані з недостатнім забезпеченням серотоніном.

Результати, що одержали, обґрунтовують доціль-

ність наступних досліджень із залученням більшої кількості пацієнтів, які перенесли COVID-19, а також виокремлення групи хворих на ЦД 2 типу як самостійної когорти спостереження. Результати такої роботи дадуть змогу розширити уявлення щодо патогенетичних механізмів виникнення ускладнень у постковідному періоді з боку нервової системи та отримати наукове обґрунтування щодо застосування персоналізованих підходів лікування виявлених порушень.

Висновки

1. На тлі гострої фази коронавірусної інфекції визначили знижений рівень серотоніну в пацієнтів з ІМТ ≥ 30 кг/м² порівняно з особами з нормальною та помірно збільшеною масою тіла (ІМТ < 30 кг/м²).

2. Тривалість госпіталізації, тяжкість перебігу COVID-19, загальноклінічні показники не залежали від забезпеченості організму серотоніном.

3. Не зафіксували вірогідні відмінності груп спостереження за нейрокогнітивними та соціальними параметрами в постковідному періоді залежно від ступеня ожиріння та початкового рівня серотоніну.

4. Показники ЯЖ у пацієнтів без ожиріння (група 1) позитивно корелювали з оцінками когнітивної функції, негативно – з тривогою та депресією. У групі 2 (хворі на ожиріння) знижений рівень серотоніну в гострий період інфекції позитивно корелював із показниками самооцінки після лікування в усіх сферах, негативно – з когнітивною функцією та тривожністю. Значне підвищення рівня серотоніну в постковідний період асоціювалося з поліпшенням оцінок соціальної сфери за даними анкетування.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення забезпеченості нейромедіаторами (серотоніном і дофаміном) та їх прекурсорами, визначенні їхньої діагностичної та прогностичної цінності в пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з різними фенотипами щодо віддалених наслідків коронавірусної інфекції.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді», що фінансується з державного бюджету України, № 538.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 05.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 15.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 22.06.2023

Відомості про авторів:

Зінич О. В., д-р мед. наук, керівник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-0516-0148

Кушнар'ова Н. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-5390-6784

Шупрович А. А., канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-7437-0309

Трофименко О. М., аспірант відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-0512-7997

Information about the authors:

Zynych O. V., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Kushnarova N. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Shuprovych A. A., PhD, Senior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Trofymenko O. M., Postgraduate student of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

References

- Hüfner, K., Tymoszyk, P., Ausserhofer, D., Sahanic, S., Pizzini, A., Rass, V., Galfy, M., Böhm, A., Kurz, K., Sonnweber, T., Tancevski, I., Kiechl, S., Huber, A., Plagg, B., Wiedermann, C. J., Bellmann-Weiler, R., Bachler, H., Weiss, G., Piccoliori, G., Helbok, R., ... Sperner-Unterwiesing, B. (2022). Who Is at Risk of Poor Mental Health Following Coronavirus Disease-19 Outpatient Management? *Frontiers in medicine*, 9, 792881. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.792881>
- Anderson, G., & Reiter, R. J. (2020). Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Reviews in medical virology*, 30(3), e2109. <https://doi.org/10.1002/rmv.2109>
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology*, 215, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Aghayan, S. S., Farajzadeh, A., Bagheri-Hosseinabadi, Z., Fadaei, H., Yarmohammadi, M., & Jafarizadeh, M. (2020). Elevated homocysteine, as a biomarker of cardiac injury, in panic disorder patients due to oxidative stress. *Brain and behavior*, 10(12), e01851. <https://doi.org/10.1002/brb3.1851>
- Nataf, S. (2020). An alteration of the dopamine synthetic pathway is possibly involved in the pathophysiology of COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(10), 1743-1744. <https://doi.org/10.1002/jmv.25826>
- Antonini, A., Leta, V., Teo, J., & Chaudhuri, K. R. (2020). Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Movement disorders*, 35(6), 905-908. <https://doi.org/10.1002/mds.28104>
- Collantes, M. E., Espiritu, A. I., Sy, M. C., Anlacan, V. M., & Jamora, R. D. (2021). Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 48(1), 66-76. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.146>
- Xu, Y., Zhuang, Y., & Kang, L. (2021). A Review of Neurological Involvement in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Medical science monitor*, 27, e932962. <https://doi.org/10.12659/MSM.932962>
- Attademo, L., & Bernardini, F. (2021). Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? The European journal of psychiatry, 35(1), 62-63. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.10.004>
- Zhang, Q., Chen, D., Shen, Y., Bian, M., Wang, P., & Li, J. (2021). Incidence and Prevalence of Poststroke Shoulder Pain Among Different Regions of the World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in neurology*, 12, 724281. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.724281>
- Santos, A. P., Couto, C. F., Pereira, S. S., & Monteiro, M. P. (2022). Is Serotonin the Missing Link between COVID-19 Course of Severity in Patients with Diabetes and Obesity?. *Neuroendocrinology*, 112(11), 1039-1045. <https://doi.org/10.1159/000522115>

12. Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Meigs, D. D., Hasan, M., Patel, M., Kline, P., Chang, R. C., Chang, L., Gendelman, H. E., & Kevadiya, B. D. (2020). The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of neuroimmune pharmacology*, 15(3), 359-386. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
13. Páramo, J. A. (2022). Inflammatory response in relation to COVID-19 and other prothrombotic phenotypes. *Reumatologia clinica*, 18(1), 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.06.007>
14. Eteraf-Oskouei, T., & Najafi, M. (2022). The relationship between the serotonergic system and COVID-19 disease: A review. *Heliyon*, 8(5), e09544. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09544>
15. Molgora, S., Saita, E., Barbieri Carones, M., Ferrazzi, E., & Facchin, F. (2022). Predictors of Postpartum Depression among Italian Women: A Longitudinal Study. *International journal of environmental research and public health*, 19(3), 1553. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031553>
16. Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C., & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
17. Al-Sabah, S., Al-Haddad, M., Al-Youha, S., Jamal, M., & Almazzeedi, S. (2020). COVID-19: Impact of obesity and diabetes on disease severity. *Clinical obesity*, 10(6), e12414. <https://doi.org/10.1111/cob.12414>
18. Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J. M., Darzi, A. W., Takats, Z., & Lindon, J. C. (2012). Metabolic phenotyping in clinical and surgical environments. *Nature*, 491(7424), 384-392. <https://doi.org/10.1038/nature11708>
19. Rundblad, A., Christensen, J. J., Hustad, K. S., Bastani, N. E., Ottestad, I., Holven, K. B., & Ulven, S. M. (2023). Associations between dietary intake and glucose tolerance in clinical and metabolomics-based metabolotypes. *Genes & nutrition*, 18(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12263-023-00721-6>

Зміни перекисного окиснення ліпідів у мозку та печінці щурів при експериментальному цукровому діабеті та можливості його корекції ніацин-оксіетилендифосфонатогерманатом

В. Й. Кресюн¹ A,C,E,F, Н. Аль-Надаві Джавад² B,C,D

Одеський національний медичний університет, Україна

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

Методи фармакологічного контролю проявів оксидантного стресу при цукровому діабеті можна розробляти з використанням органічних комплексних сполук германію. Одна з перспективних сполук – ніацин-оксіетилендифосфонатогерманат (МІГУ-4), який є ефективним коректором ліпідного обміну та стабілізатором ліпідного шару мембран еритроцитів і гепатоцитів за умов відтворення стрептозотозин-індукованого діабету.

Мета роботи – визначення динаміки вмісту малонового діальдегіду (МДА), активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ), глутатіонпероксидази (ГПО) в тканині мозку, а також вмісту дієнових кон'югатів (ДК), гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), відновленого глутатіону (ВГ) в мітохондріях печінки, активності аспартат- та аланін-амінотрансфераз (АСТ, АЛТ) у сироватці крові при експериментальному цукровому діабеті та його корекції комплексною сполукою германію з ніотиною кислотою – МІГУ-4 та препаратом інсуліну, окремо препаратом інсуліну, а також порівняти ефективність впливу з вітаміном Е.

Матеріали та методи. Діабет викликали у щурів-самців лінії Вістар внутрішньоочеревинним введенням стрептозотозину (60,0 мг/кг). МІГУ-4 застосовували внутрішньоочеревинно в дозі ED_{50} , що становила 25,0 мг/кг. Мембрани мітохондрій отримували за допомогою диференційного центрифугування тканини печінки. У щурів із цукровим діабетом досліджували вміст показників перекисного окиснення й антиоксидантного захисту з використанням відомих біохімічних і біофізичних методів.

Результати. Через вісім тижнів після відтворення стрептозотозин-індукованого цукрового діабету в щурів, котрим вводили МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер), рівень глюкози нижчий на 29,4 %, ніж у щурів із нелікованим діабетом ($p < 0,05$), на тлі застосування інсуліну це зниження становило 39,0 % ($p < 0,05$), а при одночасному застосуванні препаратів – 47,2 % ($p < 0,05$). У тканині мозку вміст МДА вищий від контролю в 3,48 раза ($p < 0,05$), а активність СОД і КАТ знижена на 46,4 % і 32,0 % відповідно, вдвічі зменшена активність ГПО ($p < 0,05$). У мітохондріях печінки вміст ДК перевищував такий у контролі на 53,5 % ($p < 0,05$), а рівні МДА та ГПЛ були вищими в 2,48 раза та на 31,7 % відповідно ($p < 0,05$). Активність АСТ зростала майже вдвічі, АЛТ – в 5,48 раза. Окреме застосування інсуліну та біологічно активної речовини МІГУ-4 супроводжувалось помірним коригувальним ефектом. Одночасне застосування препаратів спричиняло вірогідний лікувально-профілактичний вплив: вміст МДА в мозку знижувався в 2,4 раза, зростала активність СОД на 45,6 %, КАТ – на 35,2 %, ГПО – на 67,3 % ($p < 0,05$). У мітохондріях печінки вміст ДК, МДА та ГПЛ зменшувався на 41,0 %, 53,3 % і 28,4 % порівняно з показниками щурів із діабетом ($p < 0,05$). Активність СОД, КАТ і вміст ВГ зростали в 2,7 раза, на 51,9 % і 23,0 % відповідно ($p < 0,05$). Активність АСТ зменшувалась на 42,2 %, АЛТ – на 74,3 % ($p < 0,05$). Одночасне застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) та вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер) спричиняло зниження вмісту МДА на 70,1 % ($p < 0,05$) у тканині мозку експериментальних щурів. На тлі одночасного застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) та вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер) активність ГПО вища від такої в щурів із діабетом на 58,3 % ($p < 0,05$); це свідчить про сумарний характер ефектів препаратів.

Висновки. Застосування МІГУ-4 запобігає виникненню проявів оксидантного стресу в тканинах мозку та в мітохондріях печінки при стрептозотозин-індукованому діабеті. Виразність коригувального впливу МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) відповідає такій вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер).

Ключові слова:

стрептозотозин, цукровий діабет, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантні ензими, мембрани, інсулін.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 409-415

*E-mail:

norochkaalnadawi@gmail.com

State of peroxidation in the brain and liver in experimental diabetes and its correction possibility with niacin-oxyethylenediphosphonatogermanate

V. Y. Kresyun, N. Al-Nadawi Javad

The development of pharmacological methods to control oxidant stress manifestations in diabetes can be achieved using organic complex germanium compounds. One of the promising compounds is niacin-oxyethylenediphosphonatogermanate (MIGU-4), which is an effective corrector of lipid metabolism and a stabilizer of the lipid layer of erythrocyte and hepatocyte membranes in the streptozotocin-induced diabetic model.

The aim of the work is to determine the dynamics of the malondialdehyde (MDA) content, the activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPO) in the brain tissue, as well as the diene conjugate (DC) content, lipid hydroperoxides (LHP), reduced glutathione (GSH) in the liver mitochondria, the serum activities of aspartate and alanine aminotransferases (AST and ALT) in experimental diabetes mellitus with the correction using a complex compound of germanium with nicotinic acid – MIGU-4 and insulin, insulin alone as well as in comparison with effectiveness of vitamin E supplementation.

Materials and methods. Diabetes was induced in male Wistar rats by intraperitoneal injection of streptozotocin (60.0 mg/kg). MIGU-4 was administered intraperitoneally at a dose of ED_{50} that was 25.0 mg/kg. Mitochondrial membranes were obtained by

Key words:

streptozotocin, diabetes, lipid peroxidation, antioxidant enzymes, membranes, insulin.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 409-415

differential centrifugation of the liver tissue. In rats with confirmed diabetes, parameters of peroxidation and antioxidant protection were studied by generally accepted biochemical and biophysical methods.

Results. Glucose levels were 29.4 % lower in rats treated with MIGU-4 (25.0 mg/kg) after 8 weeks of streptozotocin-induced diabetes than those in untreated diabetic rats ($p < 0.05$), while a decrease was 39.0 % ($p < 0.05$) upon insulin treatment, and 47.2 % ($p < 0.05$) – with combined use of the drugs. The MDA content in the brain tissue was 3.48 times higher than that in the control ($p < 0.05$). At the same time, the activities of SOD and CAT were decreased by 46.4 % and 32.0 %, respectively, the activity of GPO was decreased by half ($p < 0.05$).

In the liver mitochondria, the DC content exceeded that in the control by 53.5 % ($p < 0.05$), and the MDA and LHP levels were 2.48 times and 31.7 % higher ($p < 0.05$), respectively. AST activity was almost doubled, ALT activity was 5.48 times increased. Insulin and the biologically active substance MIGU-4 used alone exerted a moderate corrective effect. The combined use of the drugs caused definite therapeutic and preventive effects as the brain content of MDA was 2.4 times decreased, the activity of SOD, CAT and GPO was increased by 45.6 %, 35.2 % and 67.3 % ($p < 0.05$), respectively. In the liver mitochondria, the DC, MDA, and LHP contents were decreased by 41.0 %, 53.3 %, and 28.4 %, respectively, compared to those in rats with diabetes ($p < 0.05$).

The activity of SOD and CAT as well as GSH content were increased by 2.7 times, 51.9 %, and 23.0 % ($p < 0.05$), respectively. AST and ALT activities were 42.2 % and 74.3 % ($p < 0.05$) reduced, respectively. The combined use of MIGU-4 (25.0 mg/kg) and vitamin E (250.0 mg/kg) caused a decrease in the brain MDA content by 70.1 % ($p < 0.05$) in experimental rats. The combination of MIGU-4 and vitamin E increased the activity of GPO by 58.3 % ($p < 0.05$) as compared to rats with diabetes, indicating cumulative effects of these drugs.

Conclusions. The use of MIGU-4 prevents the occurrence of oxidant stress manifestations in the brain tissue and liver mitochondria in streptozotocin-induced diabetes. The corrective effect size of MIGU-4 (25.0 mg/kg) corresponds to that of vitamin E (250.0 mg/kg).

Нині встановлена ефективність застосування органічних сполук германію щодо лікування широкого спектра нозологічних форм захворювань, у патогенезі яких визначають механізми запалення та пухлинного росту [1,2,3]. Сполуки германію здійснюють протизапальний та антиоксидантний вплив шляхом активації відповідних геномних кластерів [4,5].

Розвиток цукрового діабету відбувається на тлі активації продукування вільних радикалів і перекисного ураження тканин організму [6,7]. Відповідно, встановлена перспективність застосування антиоксидантних препаратів як коректорів ускладнень діабету [8,9]. Виявили, що однією з біологічно активних сполук, яка спричиняє центральні нейротропні ефекти та здійснює антиоксидантний вплив, є ніацин-оксіетилендифосфонатогерманат $[\text{Ge}(\text{OH}_2(\text{Oedph})) \times \text{H}_2\text{O}$ (MIGU-4) [10]. Доведено його позитивний фармакологічний вплив щодо нормалізації стану ліпідного бішару мітохондрій еритроцитів і гепатоцитів, обміну фосфоліпідів, а також антирадикального захисту мембран [11].

Втім, досі не здійснили дослідження щодо характеристик стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) на рівні центральних і периферичних тканин за умов моделювання цукрового діабету та курсового введення MIGU-4.

Мета роботи

Визначення динаміки вмісту малонового діальдегіду, активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази в тканині мозку, а також вмісту дієнових кон'югатів, гідропероксидів ліпідів, відновленого глутатіону в мітохондріях печінки, активності аспартат- та аланін-амінотрансфераз у сироватці крові при експериментальному цукровому діабеті та його корекції комплексною сполукою германію з нікотиною кислотою – MIGU-4 та препаратом інсуліну, окремо препаратом інсуліну, а також порівняти ефективність впливу з вітаміном Е.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили в умовах хронічного експерименту на 75 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–270 г. На виконання дослідження одержали дозвіл комісії з біоетики Одеського національного медичного університету.

Цукровий діабет моделювали шляхом внутрішньо-очеревинного (в/очер) застосування стрептозотозину (СТЗ, Sigma Aldrich, США) натще в дозі 60,0 мг/кг, який попередньо розчиняли в буферному натрієво-цитратному розчині (рН 4,5) [6]. У спостереженні використовували щурів, у яких вміст глюкози у крові був не нижчим від 16,7 ммоль/л.

У дослідженні використовували препарат інсуліну Актрапід НМ («Novo Nordisks», Данія), який вводили тваринам за 30–40 хв до їди, (\pm)- α -токоферол, DL-*rac*- α -токоферол – вітамін Е (Sigma Aldrich, США), а також біологічно активну сполуку ніацин-оксіетилендифосфонатогерманат (MIGU-4, синтезований під керівництвом заслуженого діяча науки і техніки України, професора І. Й. Сейфулліної в Одеському національному університеті імені І. І. Мечнікова), яку в/очер застосовували в дозах 5,0 мг/кг (E_{16}) та 25,0 мг/кг маси тіла (E_{50}). MIGU-4 вводили протягом 4 тижнів, починаючи з 30 доби після залучення щурів у спостереження. Щурам групи контролю за аналогічних умов вводили 0,5 мл 0,9 % фізіологічного розчину (натрій хлорид). Через 24 год після останньої ін'єкції здійснили евтаназію тварин шляхом в/очер введення пентобарбіталу (100,0 мг/кг). У щурів вилучали необхідні тканини для наступних досліджень.

Зміни стану ПОЛ, яке відбувалося в тканині півкуль головного мозку та мітохондріях печінки при розвитку цукрового діабету, визначали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК), що з'являються на початкових стадіях оксидантного стресу, а також малонового діальдегіду (МДА) – одного з найважливіших кінцевих продуктів обміну ліпідів. Кількісне визначення дієнної кон'югації ненасичених жирних кислот у мембранах мітохондрій здійснили за методом [11], наводили як E_{233} /мг тканини. МДА визначали за методом [12], кількісно наводили

Таблиця 1. Динаміка маси тіла та вмісту глюкози в крові щурів із СТЗ-модельованим діабетом за умов експериментального лікування (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	До початку експерименту		Термін після відтворення СТЗ-діабету			
	Маса тіла	Глюкоза, ммоль/л	1 місяць після введення СТЗ, до початку лікування		2 місяці після введення СТЗ і через 4 тижні від початку лікування	
			Маса тіла	Глюкоза, ммоль/л	Маса тіла	Глюкоза, ммоль/л
Контроль, n = 10	257,2 ± 15,3	6,35 ± 0,29	293,4 ± 16,8	6,25 ± 0,34	335,3 ± 21,2	6,72 ± 0,55
Діабет, n = 9	264,7 ± 16,2	6,31 ± 0,26	227,4 ± 13,9*	20,72 ± 0,85*	207,2 ± 12,2*	22,36 ± 0,94*
Діабет + МІГУ-4 (5,0 мг/кг), n = 7	248,3 ± 14,8	6,22 ± 0,31	225,3 ± 13,2*	21,32 ± 0,76*	211,5 ± 13,0*	20,92 ± 0,83*
Діабет + МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 8	253,4 ± 15,0	6,01 ± 0,32	230,2 ± 14,1*	19,63 ± 0,56*	228,1 ± 13,6*	16,02 ± 0,62**
Діабет + інсулін, n = 7	267,5 ± 17,4	6,40 ± 0,26	237,3 ± 14,5*	19,41 ± 0,60*	233,8 ± 15,3*	13,60 ± 0,71**
Діабет + МІГУ-4 (25,0 мг/кг) + інсулін, n = 7	251,7 ± 12,6	6,07 ± 0,22	219,0 ± 13,1*	21,01 ± 0,62*	240,1 ± 14,0*	11,71 ± 0,61**
Вітамін Е (25,0 мг/кг), n = 8	269,3 ± 18,0	6,15 ± 0,24	236,7 ± 16,3 *	18,90 ± 0,68*	223,6 ± 15,2*	21,05 ± 0,95*
Вітамін Е (250,0 мг/кг), n = 8	252,4 ± 15,0	6,23 ± 0,30	214,5 ± 12,9*	20,35 ± 0,77*	227,7 ± 13,8*	19,30 ± 0,75*#
Вітамін Е (250,0 мг/кг) + МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 7	260,2 ± 13,6	6,03 ± 0,33	235,2 ± 11,8*	21,50 ± 0,81*	248,5 ± 12,7*#	14,23 ± 0,55*#

*: p < 0,05 порівняно з контролем; #: p < 0,05 порівняно з показниками щурів із СТЗ-діабетом без лікування (метод ANOVA + Newman-Keuls тест).

Таблиця 2. Показники перекисного окиснення й антиоксидантного захисту в тканині півкуль головного мозку щурів із стрептозотин-викликаним діабетом за умов застосування МІГУ-4 та інсуліну (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання (8 тижнів після СТЗ)	Контроль, n = 8	Діабет, n = 9	Діабет + МІГУ-4 (5,0 мг/кг), n = 7	Діабет + МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 8	Діабет + інсулін, n = 7	Діабет + інсулін+ МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 7
МДА, нмоль/мг білка	1,28 ± 0,13	4,45 ± 0,46*	3,67 ± 0,58*	1,73 ± 0,21#	3,98 ± 0,53*	1,85 ± 0,27#
СОД, ум. од./мг білка	11,23 ± 1,37	6,02 ± 0,72*	7,24 ± 0,76*	10,73 ± 1,22#	7,02 ± 0,65*	11,07 ± 1,25#
КАТ, H ₂ O ₂ /хв/мг білка, нМ	3,24 ± 0,23	2,17 ± 0,15*	2,26 ± 0,20	3,08 ± 0,29#	2,73 ± 0,18	3,35 ± 0,25#
ГПО, мкмоль/хв на 1 мг білка	58,74 ± 1,93	23,82 ± 1,71*	29,60 ± 1,64*	52,33 ± 2,02#	36,35 ± 2,13*#	55,86 ± 2,11#

*: p < 0,05 порівняно з контролем; #: p < 0,05 порівняно з показниками щурів із діабетом (тест ANOVA + критерій Newman-Keuls).

для тканини мозку в нмоль/мг протеїну, а для мембран мітохондрій печінки – в мкмоль/г. Вміст протеїнів оцінювали за методом Лоурі [12].

Інтегральний параметр стану ПОЛ – визначення продуктів перекисної деградації ліпідних компонентів, а саме вмісту гідропероксидів ліпідів (ГПЛ), який оцінювали за методом [13], наводили в умовних одиницях (ум. од.) – ×10³ ум. од./кг. Найінформативніші критерії функціонального стану ферментативної частини антиоксидантного захисту – активність супероксид-дисмутази (СОД), каталази (КАТ), а також вміст відновленого глутатіону (ВГ), що визначали за методом [14], наводили в ум. од./мг, ммоль H₂O₂ / (хв × г білка), ммоль/кг відповідно. Активність глутатіонпероксидази (ГПО) оцінювали спектрофотометричним методом за накопиченням окисненого глутатіону [13,14]. Активність аспартат- та аланін- амінотрансфераз (АСТ та АЛТ) визначали в сироватці крові за методом [15], наводили в ум. од./л.

Статистичне опрацювання даних здійснили за допомогою статистичної програми Primer Biostatistics (США). Застосовували метод ANOVA та статистичний тест Newman-Keuls для визначення відмінностей.

Результати

Моніторинг маси тіла щурів із модельованим СТЗ-діабетом показав: через місяць після відтворення захворювання, перед початком експериментального лікування маса тіла щурів була меншою порівняно з контролем на 19,1–26,7 % (p < 0,05) (табл. 1). Вміст глюкози в крові перевищував такий у групі контролю в 3,0–3,4 раза (p < 0,05). Через 4 тижні після початку експериментального лікування маса тіла щурів із СТЗ-діабетом

залишалась вірогідно меншою, ніж у групі контролю на 25,9–37,0 % (p < 0,05).

У щурів з одночасним застосуванням вітаміну Е (250,0 мг/кг, вочер) та МІГУ-4 (25,0 мг/кг, вочер) маса тіла перевищувала відповідний показник тварин із діабетом без лікування на 14,9 % (p < 0,05). Вміст глюкози в крові щурів із діабетом та експериментальним лікуванням вищий, ніж у контролі в 1,74–3,13 раза (p < 0,05). Встановили, що у щурів, які одержували МІГУ-4 у дозі 25,0 мг/кг, вочер, рівень глюкози нижчий, ніж у тварин із нелікованим діабетом на 29,4 % (p < 0,05), на тлі застосування інсуліну це зниження становило 39,0 % (p < 0,05), а при одночасному застосуванні препаратів – 47,2 % (p < 0,05). Внаслідок введення вітаміну Е (250,0 мг/кг, вочер) рівень глюкози нижчий, ніж у щурів з діабетом на 13,7 % (p < 0,05), а при одночасному застосуванні з МІГУ-4 – на 36,4 % (p < 0,05) (табл. 1).

Дослідження показників ПОЛ та антиоксидантного захисту в тканині півкуль головного мозку щурів із СТЗ-викликаним діабетом показало: вміст МДА перевищував показник у групі контролю в 3,48 раза (p < 0,05), а активність СОД і КАТ знижувались на 46,4 % і 32,0 % відповідно (p < 0,05) (табл. 2). Крім того, у понад двічі знизилася активність ГПО (p < 0,05).

На тлі вочер застосування МІГУ-4 у дозі 5,0 мг/кг показники, що аналізували, залишалися вірогідно нижчими щодо контролю (p < 0,05), крім активності КАТ (p > 0,05).

Застосування МІГУ-4 у дозі 25,0 мг/кг, вочер спричиняло зниження рівня МДА на 61,1 % порівняно з показником щурів із нелікованим діабетом (p < 0,05). Активність СОД, КАТ і ГПО перевищувала показники контролю на 43,9 %, 29,5 % і 54,5 % відповідно (p < 0,05). У щурів, які одержували інсулін, вміст МДА вищий від такого в контролі в 3,1 раза, активність СОД – нижча на

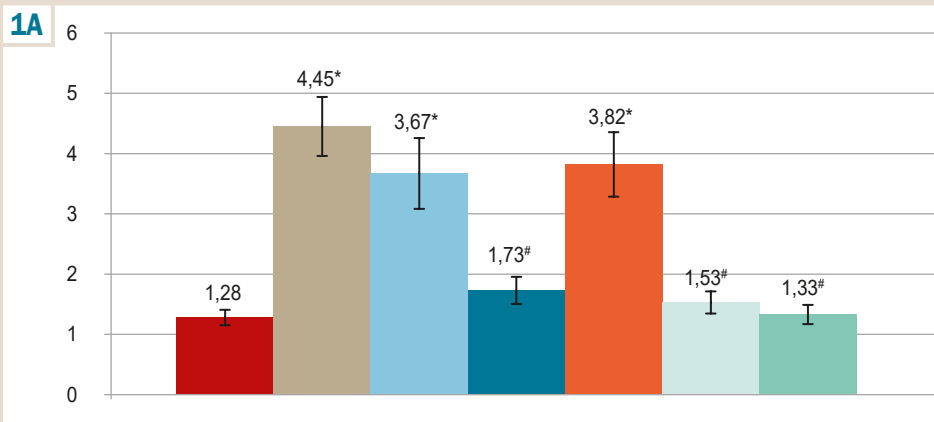
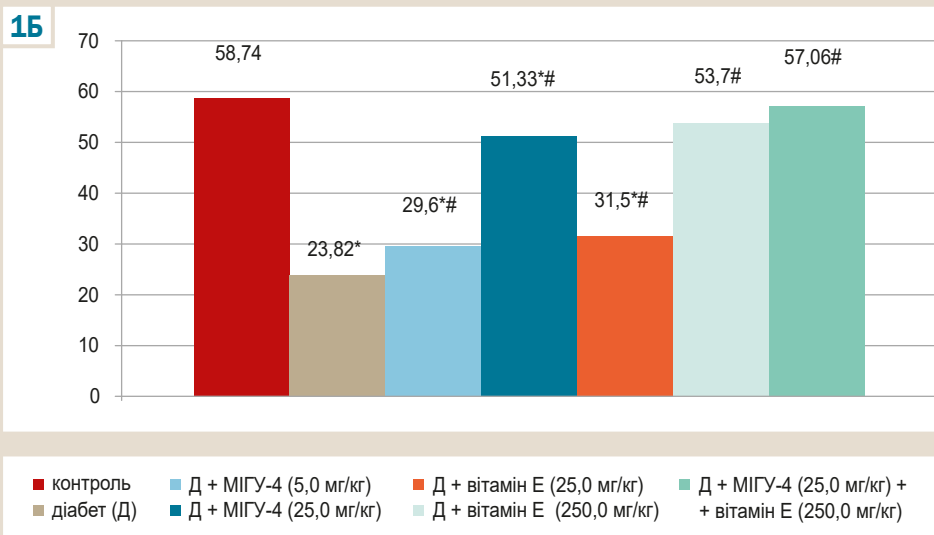


Рис. 1. Порівняння антиоксидантної активності МІГУ-4 та вітаміну Е у щурів із СТЗ-індукованим діабетом ($M \pm m$).

А: вміст МДА (по осі ординат – нмоль/мг білка);

Б: активність ГПО (по осі ординат – мкмоль/хв на 1 мг білка) в тканині півкуль мозку щурів. По осі абсцис – групи спостереження.

*: $p < 0,05$ порівняно з контролем;
#: $p < 0,05$ порівняно з показниками щурів із СТЗ-діабетом без лікування (метод ANOVA + Newman-Keuls тест).



37,5 % ($p < 0,05$). Активність КАТ залишалась меншою на 15,7 % ($p > 0,05$), активність ГПО менша на 38,1 % ($p < 0,05$), але водночас вища від показника щурів із нелікованим діабетом на 34,5 % ($p < 0,05$).

Застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) разом з інсуліном спричинило зниження рівня МДА в 2,4 раза, а також зростання активності СОД на 45,6 %, КАТ – на 35,2 %, ГПО – на 67,3 % ($p < 0,05$) порівняно з параметрами тварин із діабетом без лікування (табл. 2).

Наступний етап дослідження – порівняльне вивчення антиоксидантної ефективності МІГУ-4 та вітаміну Е.

Результати, що одержали, показали: вміст МДА в тканині мозку щурів із СТЗ-діабетом на тлі застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) знижувався на 61,1 % порівняно з параметрами тварин із діабетом без лікування ($p < 0,05$), а застосування вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер) спричинило зниження на 65,6 % ($p < 0,05$) (рис. 1). Одночасне застосування препаратів призводило до зниження вмісту МДА на 70,1 % ($p < 0,05$). Активність ГПО зростала внаслідок застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) на 19,5 % ($p < 0,05$) порівняно з щурами із діабетом без лікування. Разом із тим, активність ГПО залишалась нижчою, ніж в контролі на 12,6 % ($p < 0,05$).

Введення вітаміну Е у дозі 25,0 мг/кг, в/очер спричинило зростання активності ГПО на 24,4 % ($p < 0,05$), що, втім, залишалась достовірно нижчою (на 46,4 %

$p < 0,05$), ніж у контролі. У разі в/очер застосування вітаміну Е в дозі 250,0 мг/кг активність ГПО перевищувала таку в групі щурів із діабетом без лікування на 56,6 % ($p < 0,05$). На фоні одночасного застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) та вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер) активність ГПО перевищувала таку в тварин із діабетом на 58,3 % ($p < 0,05$) (рис. 1).

У результаті дослідження показників ПОЛ та антиоксидантного захисту в мітохондріях печінки щурів із СТЗ-діабетом встановили, що вміст ДК перевищував показник контролю на 53,5 % ($p < 0,05$) (табл. 3). Крім того, вищим залишався рівень МДА та ГПЛ – в 2,48 раза та на 31,7 % відповідно ($p < 0,05$).

На тлі застосування нижчої з доз МІГУ-4, що вивчали (5,0 мг/кг, в/очер), усі аналізовані показники зберігали вірогідну відмінність від таких у групі контролю ($p < 0,05$). Застосування більшої дози МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) спричинило зниження вмісту ДК та МДА порівняно з показником щурів із СТЗ-діабетом без лікування на 36,7 % та 51,6 % відповідно ($p < 0,05$). При цьому обидва показники залишалися вищими, ніж у контролі – на 26,6 % та 17,0 % відповідно ($p < 0,05$). Вміст ГПЛ залишався на 20,8 % ($p < 0,05$) вищим, недостовірно (на 13,8 %) перевищував контрольні показники ($p > 0,05$). Активність СОД, КАТ і вміст ВГ збільшені порівняно з параметрами щурів із діабетом на 57,2 %, 33,6 % і

1А

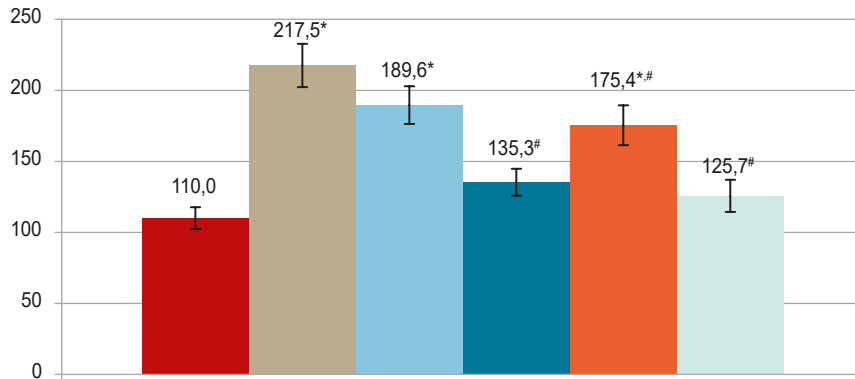
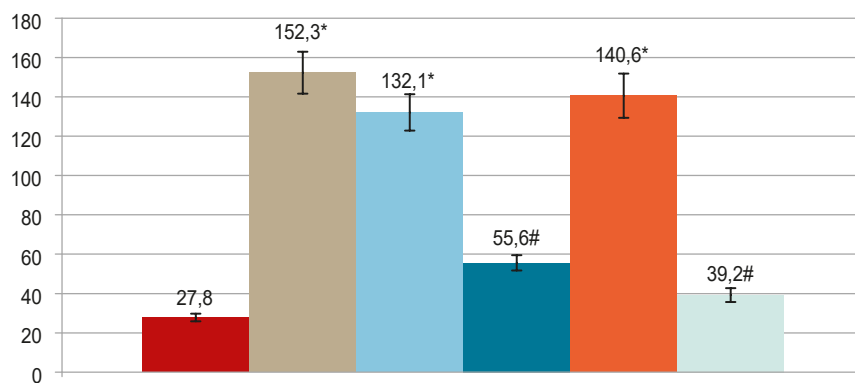


Рис. 2. Динаміка активності аспартатамінотрансферази (А) та аланінамінотрансферази (Б) в сироватці крові щурів із СТЗ-індукованим діабетом під час експериментального лікування (M ± m).

По осі ординат – активність ферментів (ум. од./л);
* : p < 0,05 порівняно з контролем;
: p < 0,05 порівняно з показниками групи щурів із діабетом.

1Б



■ контроль ■ Д + МІГУ-4 (5,0 мг/кг) ■ Д + інсулін
■ діабет (Д) ■ Д + МІГУ-4 (25,0 мг/кг) ■ Д + інсулін + МІГУ-4 (25,0 мг/кг)

Таблиця 3. Показники перекисного окиснення у мембранах мітохондрій печінки щурів із стрептозотозин-викликаним діабетом при застосуванні МІГУ-4 та інсуліну (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання (8 тижнів після СТЗ)	Контроль, n = 8	Діабет, n = 9	Діабет + МІГУ-4 (5,0 мг/кг), n = 7	Діабет + МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 8	Діабет + інсулін, n = 7	Діабет + інсулін + МІГУ-4 (25,0 мг/кг), n = 7
ДК, E ₂₃₃ /мг тканини	0,127 ± 0,010	0,273 ± 0,014*	0,256 ± 0,017*	0,173 ± 0,012*#	0,265 ± 0,013*	0,161 ± 0,011*#
МДА, мкмоль/г	1,405 ± 0,056	3,482 ± 0,075*	3,127 ± 0,092*	1,685 ± 0,074*#	3,253 ± 0,082*	1,652 ± 0,077*#
ГПЛ, ×10 ³ ум. од./кг	5,76 ± 0,22	8,43 ± 0,41*	8,14 ± 0,32*	6,68 ± 0,27#	7,52 ± 0,32*	6,04 ± 0,25#
СОД, ум. од./мг білка	21,32 ± 1,15	7,02 ± 0,29*	8,63 ± 0,30*	16,42 ± 1,03*#	9,24 ± 0,81*	18,80 ± 1,06#
КАТ, H ₂ O ₂ /хв/мг білка, нМ	73,61 ± 2,92	30,43 ± 1,86*	28,61 ± 1,75*	45,84 ± 2,73*#	38,22 ± 2,15*	62,35 ± 3,15*#
ВГ, ммоль/кг	4,06 ± 0,13	3,04 ± 0,11*	3,21 ± 0,15*	3,72 ± 0,20#	3,27 ± 0,16*	3,95 ± 0,14#

#: p < 0,05 порівняно з контролем, *: p < 0,05 порівняно з показниками щурів із діабетом (тест ANOVA + критерій Newman-Keuls).

18,3 % відповідно (p < 0,05). Однак активність СОД і КАТ залишалась нижчою, ніж у контролі (на 23,0 % і 37,7 % відповідно, p < 0,05).

На тлі застосування інсуліну показники, що оцінювали, зберегли достовірні відмінності від таких у щурів із нелікованим діабетом (p < 0,05). Застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) разом з інсуліном викликало зниження вмісту ДК, МДА та ГПЛ на 41,0 %, 53,3 % і 28,4 % порівняно з параметрами тварин із діабетом (p < 0,05). Вміст ДК і МДА при цьому залишався більшим (на 21,1 % і 15,0 %), ніж у контролі (p < 0,05). Активність СОД, КАТ і вміст ВГ зростали щодо показників у щурів із діабетом в 2,7 раза, на 51,9 % і 23,0 % (p < 0,05) відповідно. При

такому режимі лікування активність КАТ залишалась нижчою (на 15,3 %), ніж у контролі (p < 0,05) (табл. 3).

Дослідження активності амінотрансфераз тканини печінки показало: в щурів із нелікованим діабетом активність АСТ зростала майже вдвічі порівняно з показником групи контролю, становила 217,5 ± 14,3 ум. од./л (рис. 2А). Активність АЛТ збільшилася в 5,48 раза – 152,3 ± 14,3 ум. од./л (рис. 2Б).

На тлі застосування МІГУ-4 у нижчій дозі (5,0 мг/кг, в/очер) показники АСТ та АЛТ перевищували такі в групі контролю на 42,0 % і 79,0 % відповідно (p < 0,05). На тлі в/очер застосування МІГУ-4 у дозі 25,0 мг/кг активність АСТ знизилася на 37,8 %, активність АЛТ – на

63,5 % порівняно з параметрами щурів із діабетом без лікування ($p < 0,05$).

У разі застосування інсуліну спостерігали тенденцію до зниження показників: активність АСТ достовірно зменшилася щодо показника щурів із діабетом – на 19,4 % ($p < 0,05$), хоча залишалася вищою, ніж у тварин групи контролю ($p < 0,05$) (рис. 2).

Одночасне застосування МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) та інсуліну спричинило зменшення активності АСТ на 42,2 %, АЛТ на 74,3 % порівняно з показниками щурів із діабетом ($p < 0,05$) (рис. 2).

Обговорення

Отже, результати дослідження свідчать: курсове застосування МІГУ-4 у дозі ЕД₅₀ (25,0 мг/кг, в/очер) забезпечує ефективну корекцію стану ПОЛ та антирадикального захисту в щурів із СТЗ-викликаним цукровим діабетом. Такий позитивний вплив спостерігали в тканині і печінки, і головного мозку. Крім того, застосування МІГУ-4 сприяє відновленню амінотрансферазної функціональної ланки печінки. Ці зміни посилюються в разі одночасного введення тваринам інсуліну.

Застосування МІГУ-4 спричиняє помірний гіпоглікемічний ефект, який за виразністю подібний до дії вітаміну Е в дозі 250,0 мг/кг, в/очер та зростає при одночасному застосуванні МІГУ-4 із препаратом інсуліну, а також вітаміном Е. Зазначимо, що антиоксидантні впливи органічних сполук германію пов'язані зі зростанням вмісту α -токоферолу в плазмі крові мишей [4]. Автори встановили, що подібний ефект є результатом змін активності 1220 генів у 1,5 раза, зокрема спостерігали активацію в 1,62 раза генів, що регулюють метаболізм α -токоферолу [4]. Зауважимо, що для дії інсуліну також характерні помірні ефекти корекції оксидантного стресу, які відбуваються на фоні збільшення вмісту вітаміну Е [16]. Такі ефекти можуть свідчити про сумарний характер коригувальних впливів МІГУ-4 у разі його поєднаного застосування з вітаміном Е і препаратом інсуліну.

Порівняння виразності ефектів МІГУ-4 із вітаміном Е показало: щодо вмісту МДА в тканині мозку їхні впливи зрівняні в разі в/очер застосування в дозах 25,0 мг/кг і 250,0 мг/кг відповідно. Втім, щодо активності ГПО в тканині мозку вплив вітаміну Е в дозі 25,0 мг/кг, в/очер був ефективним, що свідчить про подібну за виразністю активність із застосуванням МІГУ-4 у дозі 25,0 мг/кг.

Зазначимо, що прооксидантну дію СТЗ спостерігали на рівні структур головного мозку [9,10]. Такі дані свідчать про системність процесів, що виникають за умов моделювання цукрового діабету (введенням СТЗ), й обов'язково спричиняють істотні зміни на рівні центральних нервових структур, а також нейродегенеративні порушення сітківки ока [7]. Припустили, що підвищення ефективності МІГУ-4 при його поєднаному застосуванні з інсуліном певною мірою можна пояснити центральними ефектами інсуліну, що зумовлює посилення ГАМК-ергічної ланки гальмівних механізмів мозку [17], компрометація яких притаманна впливу СТЗ [18].

Результат, що одержали, показали суттєві порушення функції печінки при діабеті, який викликаний введенням СТЗ. Ці порушення виявляли на рівні вільнорадикального ураження структур мітохондрій,

а також за зростанням активності амінотрансфераз, причому більше АЛТ, ніж АСТ, що є характерним для експериментальних моделей цукрового діабету [19]. Важлива ланка патогенезу СТЗ-індукованого цукрового діабету – посилення ПОЛ у тканині печінки, що спричиняє зниження функції гепатоцитів [20]. Встановлені в нашому дослідженні порушення функціонального стану мітохондрій дають підстави вважати їх можливими причиною зниження функції гепатоцитів [20]. Встановлені в нашому дослідженні порушення функціонального стану мітохондрій дають підстави вважати їх можливими причиною зниження функції гепатоцитів [20]. Встановлені в нашому дослідженні порушення функціонального стану мітохондрій дають підстави вважати їх можливими причиною зниження функції гепатоцитів [20].

Отже, результати дослідження свідчать про перспективність наступного вивчення фармакологічної дії МІГУ-4 як сполуки, що має широкий спектр позитивних фармакологічних впливів і запобігає порушенню функції периферичних органів і центральних систем регуляції при цукровому діабеті.

Висновки

1. Розвиток експериментального цукрового діабету, що викликаний СТЗ, супроводжується посиленням перекисного окиснення ліпідів у тканині головного мозку, а в мембранах мітохондрій печінки – змінами активності амінотрансфераз.
2. У тканині головного мозку щурів із СТЗ-індукованим діабетом спостерігали збільшення вмісту малонового діальдегіду та посилення активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази.
3. У тканині печінки щурів виявили збільшення вмісту дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду, гідропероксидів ліпідів, зменшення активності супероксиддисмутази, каталази, вмісту відновленого глутатіону, а також зниження активності аспратат- та аланінамінотрансфераз.
4. Курсове застосування германійвмісної сполуки МІГУ-4 у дозі ЕД₅₀ (25,0 мг/кг, в/очер) запобігає надмірному зростанню перекисного окиснення ліпідів у тканині мозку та мітохондріях печінки, відновлює активність амінотрансфераз.
5. Коригувальний вплив МІГУ-4 щодо діабет-викликаного оксидативного стресу й антирадикального захисту тканини мозку і печінки посилюється в разі поєднаного застосування з інсуліном.
6. Коригувальні впливи МІГУ-4 щодо змін ПОЛ у тканині мозку та їх посилення інсуліном є перспективними для запобігання діабетичній ретинопатії та нейродегенеративним змінам структур мозку.
7. Курсове застосування МІГУ-4 спричиняє помірну гіпоглікемічну дію, що посилюється застосуванням інсуліну та вітаміну Е. Виразність коригувального впливу МІГУ-4 (25,0 мг/кг, в/очер) щодо вмісту МДА в тканині мозку відповідає такій вітаміну Е (250,0 мг/кг, в/очер).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.07.2023

Після доопрацювання / Revised: 31.07.2023

Схвалено до друку / Accepted: 18.08.2023

Відомості про авторів:

Кресюн В. Й., д-р мед. наук, професор каф. фармакології та фармакогнозії, Одеський національний медичний університет, академік Національної академії медичних наук України.

ORCID ID: 0000-0002-6660-8858

Аль-Надаві Джавад Н., аспірант каф. фармакології та фармакогнозії, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0976-5897

Information about the authors:

Kresyun V. Y., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odesa National Medical University, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Al-Nadawi Javad N., MD, Postgraduate student of the Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odesa National Medical University, Ukraine.

References

- Fedoruk, R. S., Kovalchuk, I. I., Mezentseva, L. M., Tesarivska, U. I., Pylpypets, A. Z., & Kaplunenko, V. H. (2022). Spoluky hermaniiu ta yikhnia rol v orhanizmi tvaryn [Germanium compounds and their role in the animal body]. *Biologiya tvaryn*, 24(1), 50-60. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/anibiol24.01.050>
- Azumi, J., Shimada, Y., Takeda, T., Aso, H., & Nakamura, T. (2022). The Organogermanium Compound 3-(Trihydroxygermyl) Propanoic Acid (THGP) Suppresses Inflammasome Activation Via Complexation with ATP. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 13364. <https://doi.org/10.3390/ijms232113364>
- Mertens, R. T., Parkin, S., & Awuah, S. G. (2020). Exploring six-coordinate germanium(IV)-diketonate complexes as anticancer agents. *Inorganica chimica acta*, 503(1), 119375. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119375>
- Nakamura, T., Takeda, T., & Tokuji, Y. (2014). The Oral Intake of Organic Germanium, Ge-132, Elevates α -Tocopherol Levels in the Plasma and Modulates Hepatic Gene Expression Profiles to Promote Immune Activation in Mice. *International journal for vitamin and nutrition research*, 84(3-4), 183-195. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000205>
- Grushka, N. G., Pavlovych, S. I., Kondratska, O. A., Pilkevich, N. O., & Yanchii, R. I. (2019). Protektyvna diia tsytratu hermaniiu na funktsionalnyi stan imunokompetentnykh klityn ta aktyvnist neitrofiliv pry zapalenni, indukovanomu lipopolisakharydom [The protective effect of germanium citrate on functional state of immune cells and neutrophil activity under the condition of lipopolysaccharide induced inflammation]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 65(6), 43-50. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/fz65.06.043>
- Kresyun, N. V., & Son, G. O. (2017). Stan perekysnoho okysnennia lipidiv i antyradykalnoho zakhystu pry eksperymentalnomu tsukrovomu diabetei ta yoho medykamentoznii korektsii [The state of lipids peroxidation and antiradical protection in experimental diabetes and its pharmacological correction]. *Dosiakhennia biologii ta medytsyny*, (1), 4-9. [in Ukrainian].
- Yang, H., Fan, S., Song, D., Wang, Z., Ma, S., Li, S., Li, X., Xu, M., Xu, M., & Wang, X. (2013). Long-term streptozotocin-induced diabetes in rats leads to severe damage of brain blood vessels and neurons via enhanced oxidative stress. *Molecular Medicine Reports*, 7(2), 431-440. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1227>
- Kresyun, N. V., Godlevsky L. S., & Son G. O. (2017). Stan membran mitokhondrii pechinky shchuriv pry tsukrovomu diabetei ta medykamentoznii korektsii [The state of mitochondria membrane of rat hepatocytes in experimental diabetes and pharmacological treatment]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (1), 5-12. [in Ukrainian].
- Omer, A. B., Dalhat, M. H., Khan, M. K., Afzal, O., Altamimi, A. S. A., Alzarea, S. I., Almalki, W. H., & Kazmi, I. (2022). Butin Mitigates Memory Impairment in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammatory Responses. *Metabolites*, 12(11), 1050. <https://doi.org/10.3390/metabo12111050>
- Al-Nadawi, N., & Kresyun, V. Y. (2023). Neurodegenerativnyi zminy sitkivky shchuriv z khronichnoiu formoiu epileptychnoho syndromu za umovy zastosuvannya niatsyn-oksietylidendyfosfonatohermanatu (MIHU-4) [Neurodegenerative changes in the retina of rats with a chronic form of epileptic syndrome under the condition of using niacin-oxyethylidenediphosphonategermanate (MIGU-4)]. *Oftalmologicheskii zhurnal*, (2), 26-30. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202322630>
- Janero, D. R., & Burghardt, B. (1989). Thiobarbituric acid-reactive malondialdehyde formation during superoxide-dependent, iron-catalyzed lipid peroxidation: influence of peroxidation conditions. *Lipids*, 24(2), 125-131. <https://doi.org/10.1007/BF02535249>
- Lapovets, L. E. (Ed.). (2021). *Klinichna laboratorna diahnozyka* [Clinical laboratory diagnostics (2nd ed)]. Kyiv: Medicine. [in Ukrainian].
- Kucherenko, M. E., Babenyuk, Y. D., & Voitsitskyi, V. M. (2001). *Suchasni metody biokhimichnykh doslidzhen* [Modern methods of biochemical research]. Kyiv: Phytosocial Center. [in Ukrainian].
- Weydert, C. J., & Cullen, J. J. (2010). Measurement of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in cultured cells and tissue. *Nature protocols*, 5(1), 51-66. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.197>
- Evelson, P., Susemihl, C., Villarreal, I., Llesuy, S., Rodríguez, R., Peredo, H., Lemberg, A., Perazzo, J., & Filinger, E. (2005). Hepatic morphological changes and oxidative stress in chronic streptozotocin-diabetic rats. *Annals of hepatology*, 4(2), 115-120.
- Almulathanon, A. A. Y., Mohammad, J. A., & Allwash, T. A. (2021). Evaluation the effects of insulin on oxidant/antioxidant status in type 1 diabetic patients. *Pharmacia*, 68(3), 699-704. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e70495>
- Trujque-Ramos, S., Castillo-Rolón, D., Galarraga, E., Tapia, D., Arenas-López, G., Mihailescu, S., & Hernández-López, S. (2018). Insulin Regulates GABA_A Receptor-Mediated Tonic Currents in the Prefrontal Cortex. *Frontiers in neuroscience*, 12, 345. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00345>
- Korol, S. V., Tafreshiha, A., Bhandage, A. K., Birnir, B., & Jin, Z. (2018). Insulin enhances GABA_A receptor-mediated inhibitory currents in rat central amygdala neurons. *Neuroscience letters*, 671, 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.022>
- Bayramoglu, G., Senturk, H., Bayramoglu, A., Uyanoglu, M., Colak, S., Ozmen, A., & Kolankaya, D. (2014). Carvacrol partially reverses symptoms of diabetes in STZ-induced diabetic rats. *Cytotechnology*, 66(2), 251-257. <https://doi.org/10.1007/s10616-013-9563-5>
- Yazdi, H. B., Hojati, V., Shiravi, A., Hosseinian, S., Vaezi, G., & Hadjzadeh, M. A. (2019). Liver Dysfunction and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Protective Role of *Artemisia Turanica*. *Journal of pharmacopuncture*, 22(2), 109-114. <https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.014>
- Wada, T., Hanyu, T., Nozaki, K., Kataoka, K., Kawatani, T., Asahi, T., & Sawamura, N. (2018). Antioxidant Activity of Ge-132, a Synthetic Organic Germanium, on Cultured Mammalian Cells. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 41(5), 749-753. <https://doi.org/10.1248/bpb.17-00949>

Оцінювання діагностичного значення зонуліну як біомаркера кишкової проникності в пацієнтів із метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

О. К. Дідик^{1D*}, В. В. Чернявський^{1D}, В. П. Шипулін^{1D}

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

Ключові слова:

зонулін, кишкова проникність, неалкогольна жирова хвороба печінки, синдром надмірного бактеріального росту, цукровий діабет 2 типу.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 416-420

*E-mail: qwetry59@gmail.com

Мета роботи – оцінити діагностичне значення вмісту зонуліну в сироватці крові пацієнтів із метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 93 пацієнти з МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, яких обстежили та поділили на 2 групи. У першу групу залучили 48 пацієнтів із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у поєднанні з ЦД 2 типу без синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР). У другу групу – 45 хворих із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР. Група контролю – 25 практично здорових осіб.

Для кількісного визначення зонуліну в сироватці крові використали метод ELISA.

Результати. У результаті порівняння показників функціональної активності печінки, ультрасонографічних параметрів стеатозу та фіброзу печінки виявили достовірне зростання активності АлАТ та АсАТ у першій ($67,22 \pm 2,25$ Од/л та $52,97 \pm 1,04$ Од/л відповідно, $p < 0,001$) і другій ($69,20 \pm 1,52$ Од/л і $54,82 \pm 1,10$ Од/л відповідно, $p < 0,001$) групах порівняно з контролем ($18,00 \pm 1,01$ Од/л і $18,96 \pm 0,82$ Од/л відповідно, $p < 0,001$).

Визначили також підвищення коефіцієнта затухання ультразвуку (КЗУ) в пацієнтів першої та другої груп ($2,94 \pm 0,03$ дБ/см та $2,92 \pm 0,04$ дБ/см), а також жорсткості паренхіми печінки (ЖПП), $8,06 \pm 0,07$ кПа та $8,00 \pm 0,06$ кПа відповідно за групами) порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,001$).

Виявили вірогідне підвищення рівня зонуліну в сироватці крові пацієнтів першої ($61,69 \pm 1,04$ нг/мл) і другої ($89,39 \pm 1,30$ нг/мл) груп порівняно з контролем ($16,76 \pm 1,47$) ($p < 0,001$). Проаналізувавши коефіцієнт кореляції в пацієнтів першої та другої груп, встановили позитивний лінійний середнього ступеня зв'язок між вмістом зонуліну в сироватці крові та активністю АлАТ, АсАТ, КЗУ і ЖПП.

Висновки. Результати дослідження підтвердили важливе діагностичне значення зонуліну в сироватці крові як біомаркера кишкової проникності в пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР і з ним.

Key words:

zonulin, intestinal permeability, non-alcoholic fatty liver disease, bacterial overgrowth syndrome, type 2 diabetes mellitus.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 416-420

Assessing the diagnostic value of zonulin as a biomarker for intestinal permeability in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus

O. K. Didyk, V. V. Cherniavskiy, V. P. Shypulin

The aim of the study was to assess the diagnostic value of serum zonulin concentrations in patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in combination with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. The study involved 93 patients with MAFLD in combination with T2DM, who were examined and allocated to two groups. Group 1 consisted of 48 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in combination with T2DM without small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome. Group 2 comprised 45 patients with NASH in combination with T2DM and SIBO. The control group consisted of 25 apparently healthy persons. The ELISA method was used for quantitative determination of serum zonulin.

Results. When comparing parameters of liver functional activity and ultrasonographic findings of liver steatosis and fibrosis, a significant increase in the activity of ALT and AST was revealed in Group 1 – 67.22 ± 2.25 U/l and 52.97 ± 1.04 U/l ($p < 0.001$) and in Group 2 – 69.20 ± 1.52 U/l and 54.82 ± 1.10 U/l ($p < 0.001$) compared to those in the control group – 18.00 ± 1.01 U/l and 18.96 ± 0.82 U/l ($p < 0.001$) respectively, as well as an increase in the ultrasound attenuation coefficient (UAC) in patients of Groups 1 and 2 amounting to 2.94 ± 0.03 dB/cm and 2.92 ± 0.04 dB/cm, respectively, and also the liver stiffness (LS) in Group 1 – 8.06 ± 0.07 kPa and in Group 2 – 8.00 ± 0.06 kPa compared to those in the control group ($p < 0.001$).

When measuring the level of serum zonulin, a significant increase was revealed in patients of Group 1 – 61.69 ± 1.04 ng/ml and Group 2 – 89.39 ± 1.30 ng/ml compared to that in the control group – 16.76 ± 1.47 ng/ml ($p < 0.001$). Analyzing correlation coefficients in patients of Groups 1 and 2, a positive linear moderate association was found between the serum zonulin concentration and the activity of ALT, AST and UAC and LS.

Conclusions. The study results obtained have demonstrated the great diagnostic value of serum zonulin as a biomarker of intestinal permeability in NASH patients in combination with T2DM, and with or without SIBO.

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) – найпоширеніша причина хронічного захворювання печінки, що включає широкий спектр патологій, починаючи від простого стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) до цирозу печінки [1,2]. Міжнародна група експертів із 22 країн та регіональна асоціація печінки досягли консенсусу щодо зміни назви неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) на іншу – МАЖХП, що інтегрує метаболічні зміни, асоційовані з жировою хворобою печінки, та діагностичні критерії, які ґрунтуються на наявності стеатозу печінки разом із однією з таких ознак: надмірна маса тіла / ожиріння, наявність цукрового діабету 2 типу, прояви метаболічного синдрому [2,3,4].

Підвищений інтерес і науковців, і лікарів-практиків викликає стан кишкової проникності у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Важливу роль у розвитку та прогресуванні МАЖХП відіграє синдром надмірного бактеріального росту (СНБР), коли в результаті підвищення проникності кишкового бар'єра (так званого leaky gut syndrome) відбувається бактеріальна транслокація й ендотоксемія через зміни мікробіоти кишківника [5]. Виникає кишковий дисбіоз, а саме збільшення кількості грамнегативних бактерій роду *Bacteroidetes*, що продукують ліпополісахариди (ЛПС, LPS) – активні компоненти ендотоксину, які спричиняють активацію сигнальних каскадів, стимуляцію надмірної продукції прозапальних цитокінів і хемокінів клітинами Купфера. Останні запускають процес хронічного субклінічного запалення, що призводить до запально-деструктивних змін у печінці з прогресуванням надалі до фіброзу [6,7]. ЛПС зв'язуються на поверхні епітелію кишківника з системою CD14, що діє як ко-рецептор, потім розпізнаються Toll-подібними рецепторами 4 (TLR4) та утворюють комплекс LPS/CD14/TLR4. Він забезпечує транслокацію ендотоксину через кишкову стінку, що є тригером для підвищеного синтезу зонуліну – білка-регулятора проникності кишкового бар'єра [8].

Чималий науковий інтерес викликають діагностичні методи оцінювання бар'єрної функції кишечника, що ґрунтуються на молекулярному аналізі білків, залучених у структуру кишкового бар'єра. До таких білків належить зонулін [9].

Зонулін – білок із молекулярною масою понад 47 кДа, належить до сімейства білків гаптоглобіну, за структурою ідентичний прегаптоглобіну-2. Синтезується в печінці, епітеліальних клітинах кишківника та відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу слизової оболонки кишківника шляхом регуляції щільних міжклітинних контактів, що відповідають за проникнення мікробних антигенів через парацелюлярний шлях кишкового всмоктування [10].

Мета роботи

Оцінити діагностичне значення вмісту зонуліну в сироватці крові пацієнтів із метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження схвалено комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національ-

ному медичному університеті імені О. О. Богомольця (протокол від 18.10.2021 № 150). Обстеження пацієнтів здійснили на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини № 1 у 2021–2023 рр. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

У дослідженні взяли участь 93 пацієнти з МАЖХП та ЦД 2 типу, яких обстежили та поділили на 2 групи. У першу групу залучили 48 хворих на НАСГ і ЦД 2 типу без СНБР. У другу – 45 пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР. Група контролю – 25 практично здорових осіб. Загальна характеристика пацієнтів із груп дослідження наведена в таблиці 1.

У дослідження залучали чоловіків і жінок віком 25–78 років, пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що діагностовані за підвищенням активності печінкових трансаміназ і внаслідок визначення ступеня стеатозу за результатами УЗ-стеатометрії (за шкалою затухання ультразвуку, КЗУ $\geq 2,20$ дБ/см) та оцінювання ступеня фіброзу печінки за шкалою METAVIR, а також за критеріями діагностики порушень показників вуглеводного обміну. Залучали хворих із позитивним результатом H_2 -дихального тесту з лактулозою (підвищення рівня водню на 20 ppm і більше) для підтвердження СНБР (якщо результат негативний – для виключення СНБР в обстежених).

Критерії виключення з дослідження – вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки, аутоімунні гепатити, медикаментозно індуковане ураження печінки, хвороба Вільсона–Коновалова, ЦД 1 типу, декомпенсований ЦД 2 типу, онкологічні захворювання.

Загальноклінічне дослідження передбачало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, фізикальне обстеження й лабораторне дослідження функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ). Під час фізикального обстеження вимірювали антропометричні показники: зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле, обвід талії (ОТ) та обвід стегон (ОС), – а також визначили співвідношення ОТ/ОС. УЗ-стеатометрію та фіброеластографію виконували на апараті *Ultrasign sonoeus P7* із конвексним датчиком 1–6 МГц.

МАЖХП у пацієнтів діагностували шляхом визначення ступеня стеатозу за шкалою коефіцієнта затухання ультразвуку, що запропонована M. Sasso et al. і валідована за морфологічною шкалою жирової інфільтрації NAS:

1. S0 відповідає нормі (частка гепатоцитів із жиром становить 0–5 %) – від 1,0 дБ/см до 2,19 дБ/см;
2. S1 відповідає легкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром становить 6–33 %) – від 2,20 дБ/см до 2,29 дБ/см;
3. S2 відповідає помірному ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром становить 34–66 %) – від 2,30 дБ/см до 2,90 дБ/см;
4. S3 відповідає тяжкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром становить >66 %) – >2,90 дБ/см.

Для оцінювання ступеня фіброзу використали шкалу METAVIR за коефіцієнтом зсувнохвильової еластометрії (ЗХЕ): F0 (фіброзу немає) – від 0,0 кПа до 5,8 кПа; F1 (початковий фіброз) – від 5,9 кПа до 7,2 кПа; F2 (помірний фіброз) – від 7,3 кПа до 9,5 кПа; F3 (виражений фіброз) – від 9,6 кПа до 12,5 кПа; F4 (цироз печінки) – >12,6 кПа.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів із груп дослідження (Mean \pm SD)

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n = 48)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 25)	p
Середній вік, роки	57,56 \pm 1,58	55,54 \pm 1,77	52,64 \pm 2,32	0,184
Стать (жінки / чоловіки), n (%)	25 (53 %) / 23 (47 %)	29 (64 %) / 16 (36 %)	15 (60 %) / 10 (40 %)	

Таблиця 2. Порівняльна характеристика груп дослідження за антропометричними показниками пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n = 48)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 25)
Маса тіла, кг	97,69 \pm 3,36*#	95,85 \pm 3,75*	72,20 \pm 2,33
ІМТ, кг/м ²	32,10 [29,35; 35,60]*#	31,70 [28,75; 36,70]*	23,60 [22,20; 24,70]
ОТ, см	115,0 [105,0; 127,5]*#	111,0 [101,0; 121,5]*	74,0 [71,0; 96,0]
ОС, см	123,5 [118,5; 132,0]*#	121,0 [111,5; 131,0]*	95,0 [91,0; 110,0]
СТС	0,92 [0,91; 0,97]*#	0,92 [0,90; 0,97]*	0,79 [0,76; 0,87]

*: p < 0,001 щодо групи контролю; #: p > 0,05 – відмінності показників першої групи щодо другої.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика груп дослідження за рівнем зонутину в сироватці крові та показниками функціональної активності печінки (Mean \pm SD)

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n = 48)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 25)
Зонутин в сироватці крові, нг/мл	61,69 \pm 1,04*#	89,39 \pm 1,30*	16,76 \pm 1,47
АлАТ, Од/л	67,22 \pm 2,25*	69,20 \pm 1,52*	18,00 \pm 1,01
АсАТ, Од/л	52,97 \pm 1,04*	54,82 \pm 1,10*	18,96 \pm 0,82

*: p < 0,001 щодо групи контролю; #: p < 0,001 – відмінності показників першої групи щодо другої.

Таблиця 4. Порівняльна характеристика груп дослідження за ультразвукографічними параметрами стеатозу та фіброзу печінки (Mean \pm SD)

Показник, одиниці вимірювання	Перша група (n = 48)	Друга група (n = 45)	Контрольна група (n = 25)
Коефіцієнт затухання ультразвуку, дБ/см	2,94 \pm 0,03*#	2,92 \pm 0,04*	1,49 \pm 0,04
Жорсткість паренхіми печінки, кПа	8,06 \pm 0,07*#	8,00 \pm 0,06*	2,12 \pm 0,08

*: p < 0,001 щодо групи контролю; #: p > 0,05 відмінності показників першої групи щодо другої.

Таблиця 5. Кореляційні зв'язки між рівнем зонутину та параметрами структурно-функціонального стану печінки в пацієнтів із груп дослідження (p < 0,05)

Показник, одиниці вимірювання	Зонутин у сироватці крові	
	Перша група (n = 48)	Друга група (n = 45)
АлАТ, Од/л	r = 0,386	r = 0,388
АсАТ, Од/л	r = 0,377	r = 0,379
КЗУ, дБ/см	r = 0,474	r = 0,476
ЖПП, кПа	r = 0,465	r = 0,467

Діагноз цукровий діабет 2 типу встановили за критеріями діагностики порушень показників вуглеводного обміну: HbA1c >6,5 %; глюкоза плазми венозної крові натще \geq 7,0 ммоль/л; пероральний глюкозо-толерантний тест (через 2 години після приймання 75 г глюкози) \geq 11,0 ммоль/л [11].

H₂-дихальний тест із лактулозою здійснили на апараті Advanced Hydrogen Breath Testing (Micro H₂ Meter).

Для кількісного визначення зонутину в сироватці крові застосували метод ELISA, використали тест-системи IDK Zonulin ELISA, KR5601 (ImmunodiagnosticAG, Німеччина).

Для статистичного опрацювання результатів дослідження застосували програми Microsoft Office

Excel 2016, MedStat версія 5.2. та EZR версія 3.4.1. (R Foundation Statistical Computing). Під час перевірки розподілу даних на нормальність використали критерій Шапіро–Вілкі. При нормальному розподілі кількісні змінні наведено як середнє арифметичне значення і стандартне відхилення (Mean \pm SD). Якщо розподіл даних відрізнявся від нормального, – як медіана, перший і третій квартилі (Median [Q1; Q3]). Для перевірки відмінностей між 3 групами при нормальному розподілі даних застосували метод множинних порівнянь ANOVA, при відмінному від нормального – критерій Крускала–Воліса. Апостеріорні попарні порівняння виконали з поправкою Бонферроні. Для кореляційного аналізу змінних розраховували коефіцієнти кореляції Пірсона (r). Відмінності між групами вважали вірогідними при досягненні значення p < 0,05.

Результати

У результаті порівняння статистичних показників антропометрії (табл. 2) пацієнтів першої та другої груп із параметрами осіб із групи контролю встановили достовірні відмінності за масою тіла, ІМТ, ОТ, ОС, СТС (p < 0,001). Це свідчить про надмірну масу тіла й ожиріння в пацієнтів із НАСГ і ЦД 2 типу без СНБР, а також у пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР. Достовірних відмінностей за антропометричними показниками між групами вважали вірогідними при встановленні (p > 0,05).

Порівнявши показники функціональної активності печінки (табл. 3), виявили достовірне підвищення активності АлАТ у сироватці крові пацієнтів із першої (67,22 \pm 2,25 Од/л) і другої (69,2 \pm 1,52 Од/л) груп порівняно з контролем (18,0 \pm 1,01 Од/л) (p < 0,001). Крім того, встановили зростання активності АсАТ у сироватці крові пацієнтів першої (52,97 \pm 1,04 Од/л) і другої (54,82 \pm 1,10 Од/л) груп порівняно з контрольною (18,96 \pm 0,82 Од/л) (p < 0,001). Активність ферментів сироватки крові, що аналізували, в пацієнтів із НАСГ і ЦД 2 типу без СНБР не відрізнялася від показників хворих із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР (p = 0,72 та p = 0,42 відповідно).

Під час кількісного дослідження рівня зонутину в сироватці крові (табл. 3) встановили його достовірне підвищення в 5,3 раза в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР, у 3,7 раза – у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР порівняно з параметрами осіб із контрольної групи (p < 0,001). Порівнявши рівні зонутину в сироватці крові пацієнтів першої та другої груп, визначили його вірогідне підвищення в 1,5 раза в хворих другої групи (p < 0,001).

Зіставили ультразвукографічні параметри стеатозу та фіброзу печінки (табл. 4). Виявили достовірне підвищення КЗУ в пацієнтів першої та другої груп (2,94 \pm 0,03 дБ/см і 2,92 \pm 0,04 дБ/см відповідно), а також ЖПП (8,06 \pm 0,07 кПа і 8,00 \pm 0,06 кПа відповідно за групами) порівняно з контролем (p < 0,001). Вірогідних відмінностей за підвищенням КЗУ та ЖПП в пацієнтів першої і другої груп не встановили (p = 0,91).

Для досягнення мети дослідження виконали кореляційний аналіз (табл. 5). У результаті аналізу коефіцієнтів кореляції в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без

СНБР і з ним виявили позитивний лінійний середнього ступеня зв'язок між рівнем зонуліну в сироватці крові та показниками функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ), КЗУ і ЖПП.

Обговорення

У численних дослідженнях показано: важливу роль у виникненні та прогресуванні метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки відіграє вісь «кишківник – печінка», що ґрунтується на молекулярному, анатомічному та функціональному зв'язку між функціями кишківника, кишковою мікробіотою та печінкою. Порушення цієї осі потенційно є ключовою патогенетичною ланкою [12].

Особливої уваги потребує порушення проникності кишкового бар'єра (leaky gut syndrome). Для діагностики синдрому кишкової проникності виконують лактулозно-манітоловий тест. Ступінь проникності та всмоктування оцінюють за концентрацією лактулози та манітолу в сечі, яку збирають протягом 6 годин. Крім лактулозно-манітолового тесту, використовують і інші екскреторні тести з сукралозою, сахарозою, міченою хромом-51 (Cr-51) етилендіамінтетраоцтовою кислотою. Альтернативний метод діагностики синдрому кишкової проникності – зонуліновий тест.

Зонулін – білок, що регулює проникність кишкового бар'єра та парацелюлярний шлях всмоктування. Це підтверджено результатами досліджень Miele et al., де показано: ступінь стеатозу печінки корелював із СНБР і підвищеною кишковою проникністю, яку досліджували за допомогою екскреторного тесту з міченою Cr-51 етилендіамінтетраоцтовою кислотою в пацієнтів із МАЖХП. У роботі Giorgio et al. встановлено, що підвищення кишкової проникності, яку визначали за допомогою лактулозно-манітолового тесту, корелювало з запаленням та фіброзом печінки. У дослідженні HENDY et al. встановлено підвищення рівня зонуліну в сироватці крові та взаємозв'язок із показниками функціональної активності печінки (АлАТ та АсАТ) у пацієнтів із НАЖХП і НАСГ. Rasifco et al. зафіксували підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові та позитивний кореляційний зв'язок із тяжкістю стеатозу печінки.

У нашому дослідженні спостерігали зростання рівня зонуліну в сироватці крові в 5,3 раза у пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР, у 3,7 раза – у хворих на НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР порівняно з практично здоровими особами. Це свідчить про підвищення кишкової проникності у цих пацієнтів. Підвищення рівня печінкових амінотрансфераз у пацієнтів першої та другої груп є наслідком гепатоцелюлярного пошкодження, що спричинене запальною жировою інфільтрацією печінки та фіброзом. Результати стеатометрії та еластографії показали тяжкий ступінь стеатозу (S3) та портальний, перипортальний фіброз з одиничними септами (F2) в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР і з ним.

У результаті дослідження, що здійснили, встановлено: в пацієнтів із НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу та СНБР, а також у хворих без СНБР зростання концентрації зонуліну в сироватці крові корелювало з показниками функціональної активності печінки (АлАТ, АсАТ), ступенем стеатозу та фіброзу печінки.

Висновки

1. Результати дослідження свідчать про підвищення кишкової проникності (leaky gut syndrome) та підтвердили важливе діагностичне значення зонуліну в сироватці крові як біомаркера кишкової проникності в пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР і з ним.

2. Підвищення концентрації зонуліну в сироватці крові пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ЦД 2 типу без СНБР і з ним корелює з гепатоцелюлярним пошкодженням (запаленням і некрозом печінки), тяжкістю стеатозу та фіброзу печінки.

Перспективи подальших досліджень. Нині здійснюють численні дослідження стану кишкової проникності у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу, що допоможуть визначити біомаркер кишкової проникності. Це дасть змогу використовувати його для діагностики й удосконалення комплексу лікувальних заходів порівняно зі стандартною терапією хворих на МАЖХП і ЦД 2 типу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 21.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 27.06.2023

Відомості про авторів:

Дідик О. К., аспірант каф. внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4536-3377

Чернявський В. В., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5831-8810

Шипулін В. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6780-130X

Information about the authors:

Didyk O. K., MD, Postgraduate student, Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Cherniavskiy V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Shypulin V. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

1. Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., & International Consensus Panel (2020). MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
2. Younossi, Z. M., Rinella, M. E., Sanyal, A. J., Harrison, S. A., Brunt, E. M., Goodman, Z., Cohen, D. E., & Loomba, R. (2021). From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology*, 73(3), 1194-1198. <https://doi.org/10.1002/hep.31420>
3. Mendez-Sanchez, N., Arrese, M., Gadano, A., Oliveira, C. P., Fassio, E., Arab, J. P., Chávez-Tapia, N. C., Dirchwolf, M., Torre, A., Ridruejo, E., Pinchemel-Cotrim, H., Castellanos Fernández, M. I., Uribe, M., Giralá, M., Diaz-Ferrer, J., Restrepo, J. C., Padilla-Machaca, M., Dagher, L., Gatica, M., Olaechea, B., ... Silva, M. (2021). The Latin American

- Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 6(1), 65-72. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30340-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30340-X)
4. Shiha, G., Alswat, K., Al Khatry, M., Sharara, A. I., Örmeci, N., Waked, I., Benazzouz, M., Al-Ali, F., Hamed, A. E., Hamoudi, W., Attia, D., Derbala, M., Sharaf-Eldin, M., Al-Busafi, S. A., Zaky, S., Bamakhrama, K., Ibrahim, N., Ajlouni, Y., Sabbah, M., Salama, M., ... Soliman, R. (2021). Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and north Africa. *The lancet. Gastroenterology & hepatology*, 6(1), 57-64. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30213-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30213-2)
 5. Cui, Y., Wang, Q., Chang, R., Zhou, X., & Xu, C. (2019). Intestinal Barrier Function-Non-alcoholic Fatty Liver Disease Interactions and Possible Role of Gut Microbiota. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(10), 2754-2762. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00080>
 6. Fasano, A. (2020). All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-69. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>
 7. Miranda-Ribera, A., Ennamorati, M., Serena, G., Cetinbas, M., Lan, J., Sadreyev, R. I., Jain, N., Fasano, A., & Fiorentino, M. (2019). Exploiting the Zonulin Mouse Model to Establish the Role of Primary Impaired Gut Barrier Function on Microbiota Composition and Immune Profiles. *Frontiers in immunology*, 10, 2233. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02233>
 8. Barbara, G., Barbaro, M. R., Fuschi, D., Palombo, M., Falangone, F., Cremon, C., Marasco, G., & Stanghellini, V. (2021). Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Frontiers in nutrition*, 8, 718356. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.718356>
 9. Caviglia, G. P., Rosso, C., Ribaldone, D. G., Dughera, F., Fagoonee, S., Astegiano, M., & Pellicano, R. (2019). Physiopathology of intestinal barrier and the role of zonulin. *Minerva biotecnologica*, 31(3), 83-92. <https://doi.org/10.23736/S1120-4826.19.02554-0>
 10. Wood Heickman, L. K., DeBoer, M. D., & Fasano, A. (2020). Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(5), e3309. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3309>
 11. ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C., Gabbay, R. A., ... on behalf of the American Diabetes Association (2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care*, 46(Suppl 1), S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
 12. Wang, Y., & Liu, Y. (2021). Gut-liver-axis: Barrier function of liver sinusoidal endothelial cell. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 36(10), 2706-2714. <https://doi.org/10.1111/jgh.15512>

Біохімічні показники сироватки крові щурів різного віку після заповнення дефекту в метафізі стегнової кістки аlogenними кістковими імплантатами, насиченими мезенхімальними стовбуровими клітинами

П. М. Воронцов¹*, А. Ф., М. О. Корж¹*, А. Ф., Ф. С. Леонтьєва¹*, Е., В. О. Туляков¹*, В. С. D

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків

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

Мета роботи – на основі аналізу біохімічних показників метаболізму сполучної тканини в сироватці крові лабораторних щурів оцінити перебіг метаболічних процесів після заповнення дефекту в метафізі стегнової кістки аlogenними кістковими імплантатами, що насичені аlogenними мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК).

Матеріали та методи. Використали модель створення транскортикального дефекту критичного розміру в метафізі стегнової кістки білих щурів. Дослідили вміст глікопротеїнів, загальних хондроїтинсульфатів, загального білка кальцію, активності лужної та кислої фосфатази у сироватці крові.

Результати. Порівнюючи з показниками щурів без МСК, на 28 добу в 3-місячних тварин із МСК зафіксували виразні ознаки формування сполучної тканини й активність кісткової резорбції. Про це свідчили перевищення в сироватці крові вмісту хондроїтинсульфатів та активність кислої фосфатази. На 90 добу в цієї групи щурів під впливом МСК виявили ознаки зниження формування кісткової тканини з меншою активністю лужної фосфатази в сироватці крові. На 90 добу експерименту в 3-місячних щурів із МСК зафіксовано ознаки хронізації запального процесу з більшим вмістом глікопротеїнів у сироватці крові порівняно з даними тварин без МСК. У 12-місячних щурів із МСК на 14 добу виявили ознаки резорбції кісткової тканини, зокрема в сироватці крові визначили більшу активність кислої фосфатази при меншому формуванні сполучної тканини, а також нижчий вміст хондроїтинсульфатів. На 28 добу вплив МСК у 12-місячних тварин виявили за уповільненням формування кістки зі зниженням активності лужної фосфатази. На 90 добу в цих тварин зафіксовано активацію формування сполучної тканини з більшим вмістом хондроїтинсульфатів.

Висновки. У 3-місячних тварин біохімічні показники, що вивчали, характеризувалися більшою лабільністю. Перебіг фаз регенерації відбувався швидше у 3-місячних тварин, а також у тварин з алоімплантатами без МСК. Введення аlogenних МСК разом з алотрансплантатом відразу після ушкодження кістки незалежно від віку спричиняє уповільнення кісткоутворення та надлишкове формування сполучної тканини, тому комбінацію аlogenних МСК з аlogenним кістковим імплантатом недоцільно використовувати при «свіжих» переломах.

Ключові слова:

алоімплантат, мезенхімальні стовбурові клітини, дефект, моделювання, регенерація, біохімія, сполучна тканина.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 421-427

*E-mail: vorontsov1963@ukr.net

Serum biochemical indicators in rats of different ages after replacing femoral metaphysis defects with allogeneic bone implants saturated with mesenchymal stem cells

P. M. Vorontsov, M. O. Korzh, F. S. Leontieva, V. O. Tuliakov

The aim of the study: to evaluate the course of metabolic processes after replacing femoral metaphysis defects with allogeneic bone implants saturated with allogeneic mesenchymal stem cells (MSCs) based on the analysis of serum biochemical indicators of connective tissue metabolism in laboratory rats.

Material and methods. A critical-sized transcortical femoral defect model in the femur metaphysis of white rats was used. Blood serum concentrations of glycoproteins, total chondroitin sulfates, total protein and calcium, alkaline and acid phosphatase activity were measured.

Results. On the 28th day, in 3-month-old animals with MSC, in comparison with the data of rats without MSC, clear signs of connective tissue formation and bone resorption activity were observed, as evidenced by an increase in serum chondroitin sulfates and acid phosphatase activity. On the 90th day, this group of rats under the influence of MSCs showed signs of decreased bone tissue formation with lower serum activity of alkaline phosphatase. In 3-month-old rats with MSC, signs of the inflammatory process chronization with higher serum concentrations of glycoproteins were detected on the 90th day of the experiment in comparison with data from animals without MSC. In 12-month-old rats with MSCs, signs of bone resorption were documented on the 14th day, which were manifested by a higher serum activity of acid phosphatase with less formation of connective tissue and lower concentrations of chondroitin sulfates. On the 28th day, the effect of MSCs in 12-month-old animals was manifested in the form of a slowdown in bone formation with a decrease in alkaline phosphatase activity. On the 90th day, the connective tissue formation was activated with higher concentrations of chondroitin sulfates in these animals.

Conclusions. The studied biochemical indicators in 3-month-old animals showed greater lability. The regeneration phases were faster in 3-month-old animals as well as in animals with alloimplants without MSCs. Injections of allogeneic MSCs together with an allograft immediately after a bone damage, regardless of age, caused signs of bone formation slowing and excessive formation of connective tissue, therefore, the combination of allogeneic MSCs with an allogeneic bone implant is not advisable to use in fresh fractures.

Key words:

alloimplant, mesenchymal stem cells, defect, modeling, regeneration, biochemistry, connective tissue.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 421-427

Для видалення жирів кістку витримували в розчині 96 % етилового спирту та 100 % діетилового ефіру (1:1) протягом 2 годин. Для зниження його антигенних властивостей, отриманих від залишкового неколагенового білка, кістки зберігали в розчині солей (0,45 М хлориду натрію, 0,1 М динатрію гідрофосфату) при -40°C протягом ночі. Потім стегнові кістки виймали та сушили за допомогою конвекційного нагрівача протягом 4–5 днів. Алотрансплантати (діаметр – 3 мм, висота – 3 мм) виготовляли з дистального метафіза стегнової кістки та стерилізували дозами опромінення 15–25 кГр за допомогою лінійного прискорювача ЛУ-10 (10 MeV; 10 кВт) [20]. Після стерилізації чотири зразки з кожної партії імплантатів перевіряли на стерильність, використовуючи рідке тіогліколатне середовище для бактеріального культивування. Алотрансплантати вважали стерильними, якщо в живильному середовищі не було проростання колоній мікроорганізмів.

Методика отримання алогенних МСК. Жирову тканину одержували із сальника щурів, переносили до стерильної пробірки типу Falcon 15 мл з середовищем DMEM (Biowest, Lo102-500, Франція) у співвідношенні об'єму тканини та ферментів 1:5. Надалі переносили у стерильну чашку Петрі, де за допомогою ножиць жирову тканину подрібнювали на шматочки діаметром близько 2 мм. Фрагменти піддавали дезагрегації в суміші ферменту колагенази I типу (Worthington, 49P19751, США) у концентрації 0,075 мг/мл і розбавленого до необхідної концентрації буферного розчину Dulbecco's без кальцію та магнію (Biowest, LO615-500, Франція), співвідношення об'єму тканини та ферментів – 1:10; інкубували в термостаті (ТС–1/80 СПУ: ТУ 9452-002 – 00141798-97) при 37°C упродовж 60 хв. Після ферментативної обробки фрагменти жирової тканини центрифугували (центрифуга Nuve NF800R, Туреччина, кат. № 04-0891) при 1200 g протягом 5 хвилин. Центрифугування первинної суспензії призводить до поділу на дві фракції: у верхньому світлому шарі – адипоцити, в осаді – клітини стромальної васкулярної фракції з домішкою гемопоетичних.

Надосадкову рідину відбирали за допомогою стерильної серологічної піпетки, а осад ресуспендували у 20 мл середовища DMEM (Biowest Lo102-500, Франція). Після цього клітини по $3,0 \times 10^5$ розсіяли в культуральні флакони 25 см² (TPP, 20200482, Швейцарія) з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (Biowest, SOOCT100R, Франція), двічі фільтрованої через фільтри шприцеві 0,22 мкм (Millex, SLGP033RB), та 0,01 % гентаміцину сульфату. Культуральні флакони з клітинами поміщали в CO₂-інкубатор EC 160 (Туреччина), температура – 37°C , вміст CO₂ у повітрі – 5 %, вологість – 95 %.

Через 24 години після виділення клітин культуральне середовище з неприкріпленими клітинами злили, флакон із прикріпленими клітинами промили середовищем DMEM. Після цього додали свіже середовище DMEM із 10 % фетальної бичачої сироватки та 0,01 % гентаміцину сульфату. Середовище змінювали кожні 3 доби, культивування тривало 9 діб.

Після утворення моношару (на 9 добу) клітини знімали з дна флакону шляхом інкубації впродовж 5 хвилин у підігрійтій до 37°C суміші 0,25 % розчину трипсину (Boiwest, X0915-100, Франція) з 0,02 % розчином Версену (Vetline) у співвідношенні 1:9; ресуспен-

дували в культуральному середовищі й осаджували центрифугуванням при 1000 об./хв протягом 10 хвилин. Оцінили концентрацію клітин стромати жирової тканини в камері Горяєва за допомогою мікроскопа MC-100X MICROS і знову розсіяли по $3,0 \times 10^5$ клітин у кожен культуральний флакон.

Через 7–9 діб культивування клітини знімали, переносили в стерильні мікропробірки по $1,0 \times 10^6$ клітин на 0,5 мл культурального середовища (DMEM із додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки) для введення в дефекти кістки щурів.

Життєздатність клітин оцінювали на кожному етапі після зняття з культурального флакону за допомогою забарвлення трипановим синім (Roth, C.I. 23850, Німеччина).

Біохімічні дослідження. Зібрану кров після природного зсідання звільняли від формених елементів шляхом 15-хвилинного центрифугування при 3000 об./хв. Надосадкову рідину відокремлювали, у ній визначали необхідні параметри.

Показники біохімічного аналізу обирали так, щоб оцінити перебіг запалення та метаболізму кісткової тканини, а також загальний соматичний стан експериментальних тварин. Зокрема, дослідили:

- вміст глікопротеїнів за реакцією з молібдатом амонію в сірчаноокислотному середовищі [21];
- вміст хондроїтинсульфатів за методом Nemeth–Csoka в модифікації Л. І. Слущкого (реакція з риванолом) [22];
- активність лужної та кислої фосфатази за реакцією з діетаноламіном кінетичними методами (за інструкціями «Лужна фосфатаза-кін. СпЛ» та «Кисла фосфатаза-кін. СпЛ»);
- вміст кальцію потенціометричним методом з використанням аналізатора електродів АЕК-01.

– вміст загального білка біуретовим методом [21].

Статистичний аналіз. Результати проаналізували в середовищі MS Windows, № ліцензійного пакету 439108-251. Нормальність розподілу перевіряли методом Колмогорова–Смирнова. Результати вимірювань наведені як медіана та квартилі (Me [25 %, 75 %]). Для порівняння двох груп використовували аналіз Манна–Вітні. Різницю вважали статистично значущою, якщо $p < 0,05$ [23].

Результати

У щурів віком 3 місяці після імплантації алогенного кісткового імплантата з МСК рівень глікопротеїнів у сироватці крові на 14 добу виявився нижчим в 1,30 раза ($p = 0,008$), а на 90 добу – вищим в 1,20 раза ($p = 0,016$) порівняно з таким у щурів цього віку без використання МСК (табл. 1). Протягом експерименту рівень глікопротеїнів у сироватці крові підвищився на 90 добу в 1,40 раза ($p = 0,008$) порівняно з параметром на 14 добу, в 1,30 раза ($p = 0,008$) – на 28 добу; результати, одержані на 14 і 28 добу, не відрізнялися. Це характеризує хронізацію запального процесу з перебудовою сполучної тканини.

Рівні загального білка та кальцію в сироватці крові лабораторних щурів віком 3 місяці не відрізнялися від показників групи цього віку без використання МСК у всі терміни спостереження. Втім, встановили їх підви-

Таблиця 1. Біохімічні показники сироватки крові щурів різного віку після моделювання дефекту в метафізі стегнової кістки з використанням алогенних кісткових імплантатів і мезенхімальних стовбурових клітин, Me [25 %; 75 %]

Термін після втручання	Показники, одиниці вимірювання	Групи тварин			
		Алоімплантат		Алоімплантат + МСК	
		3-місячні щури, (n = 5)	12-місячні щури, (n = 5)	3-місячні щури, (n = 5)	12-місячні щури, (n = 5)
14 доба	Глікопротеїни, г/л	0,92 [0,88; 0,97]	0,81 [0,78; 0,84] p ₁ = 0,008	0,720 [0,680; 0,765] p ₂ = 0,008	0,73 [0,70; 35,40] p ₁ = 0,421; p ₂ = 0,222
	Загальний білок, г/л	56,7 [54,9; 63,4]	65,7 [60,4; 67,3] p ₁ = 0,151	66,8 [65,85; 68,70] p ₂ = 0,056	71,2 [69,5; 79,1] p ₁ = 0,016; p ₂ = 0,008
	Са, ммоль/л	2,02 [2,01; 2,13]	2,30 [2,23; 2,36] p ₁ = 0,151	2,33 [2,32; 2,37] p ₂ = 0,022	2,38 [2,31; 2,44] p ₁ = 0,032; p ₂ = 0,016
	Хондротинсульфати, г/л	0,300 [0,276; 0,340]	0,384 [0,364; 0,399] p ₁ = 0,008	0,420 [0,389; 0,442] p ₂ = 0,256	0,487 [0,451; 0,526] p ₁ = 0,008; p ₂ = 0,008
	Активність лужної фосфатази, Од/л	343,0 [296,0; 428,0]	295,0 [276,0; 316,0] p ₁ = 0,116	303,0 [273,0; 356,0] p ₂ = 0,456	200,0 [179,5; 245,5] p ₁ = 0,095; p ₂ = 0,151
	Активність кислої фосфатази, Од/л	33,5 [22,1; 35,2]	28,4 [23,0; 33,2] p ₁ = 0,015	37,8 [34,5; 40,9] p ₂ = 0,421	24,0 [22,4; 29,8] p ₁ = 0,032; p ₂ = 0,008
28 доба	Глікопротеїни, г/л	0,67 [0,64; 0,71]	0,95 [0,87; 1,07] p ₁ = 0,008	0,71 [0,67; 0,78] p ₂ = 0,222; p ₃ = 1,000	1,26 [0,84; 1,40] p ₁ = 0,008; p ₂ = 0,421; p ₃ = 0,151
	Загальний білок, г/л	64,1 [61,0; 70,1]	68,4 [60,8; 70,4] p ₁ = 0,841	65,0 [63,2; 82,1] p ₂ = 0,310; p ₃ = 0,690	85,8 [83,8; 87,2] p ₁ = 0,032; p ₂ = 0,008; p ₃ = 0,008
	Са, ммоль/л	2,27 [2,18; 2,34]	2,37 [2,16; 2,38] p ₁ = 0,841	2,3 [2,25; 2,49] p ₂ = 0,310; p ₃ = 0,690	2,53 [2,52; 2,57] p ₁ = 0,032; p ₂ = 0,008; p ₃ = 0,008
	Хондротинсульфати, г/л	0,249 [0,201; 0,287]	0,267 [0,214; 0,313] p ₁ = 0,151	0,364 [0,345; 0,437] p ₂ = 0,008; p ₃ = 0,310	0,427 [0,389; 0,456] p ₁ = 0,841; p ₂ = 0,008; p ₃ = 0,456
	Активність лужної фосфатази, Од/л	348,0 [329,5; 386,0]	302,0 [269,0; 344,5] p ₁ = 0,056	455,0 [396,0; 505,0] p ₂ = 0,310; p ₃ = 0,008	270,0 [146,0; 206,0] p ₁ = 0,008; p ₂ = 0,008; p ₃ = 0,222
	Активність кислої фосфатази, Од/л	36,1 [33,1; 38,5]	32,7 [27,1; 38,2] p ₁ = 0,013	50,5 [42,9; 55,6] p ₂ = 0,008; p ₃ = 0,056	35,9 [31,2; 38,8] p ₁ = 0,008; p ₂ = 0,310; p ₃ = 0,421
90 доба	Глікопротеїни, г/л	0,80 [0,77; 0,85]	0,93 [0,86; 1,10] p ₁ = 0,032	0,95 [0,87; 1,15] p ₂ = 0,016; p ₃ = 0,008; p ₄ = 0,008	0,95 [0,91; 1,16] p ₁ = 0,548; p ₂ = 0,690; p ₃ = 0,151; p ₄ = 0,548
	Загальний білок, г/л	76,7 [69,9; 84,0]	75,6 [68,8; 96,4] p ₁ = 1,000	78,9 [72,3; 82,2] p ₂ = 1,000; p ₃ = 0,008; p ₄ = 0,310	72,8 [67,0; 76,1] p ₁ = 0,151; p ₂ = 0,421; p ₃ = 0,841; p ₄ = 0,008
	Са, ммоль/л	2,41 [2,38; 2,55]	2,38 [2,33; 2,42] p ₁ = 1,000	2,45 [2,40; 2,49] p ₂ = 0,548; p ₃ = 0,016; p ₄ = 0,310	2,38 [2,32; 2,43] p ₁ = 0,151; p ₂ = 0,310; p ₃ = 0,690; p ₄ = 0,008
	Хондротинсульфати, г/л	0,255 [0,221; 0,288]	0,273 [0,247; 0,296] p ₁ = 0,116	0,344 [0,279; 0,369] p ₂ = 0,095; p ₃ = 0,548; p ₄ = 0,151	0,380 [0,283; 0,542] p ₁ = 0,032; p ₂ = 0,008; p ₃ = 0,151; p ₄ = 0,421
	Активність лужної фосфатази, Од/л	278,0 [244,5; 308,5]	212,0 [180,5; 262,5] p ₁ = 0,100	299,0 [245,0; 354,0] p ₂ = 0,456; p ₃ = 0,856; p ₄ = 0,008	305,0 [212,5; 336,5] p ₁ = 0,056; p ₂ = 1,000; p ₃ = 0,548; p ₄ = 0,056
	Активність кислої фосфатази, Од/л	36,5 [29,9; 40,6]	31,2 [27,8; 34,3] p ₁ = 0,045	45,1 [43,1; 50,9] p ₂ = 0,548; p ₃ = 0,008; p ₄ = 0,008	38,7 [35,3; 42,4] p ₁ = 0,690; p ₂ = 0,841; p ₃ = 0,095; p ₄ = 0,056

p₁: вірогідність відмінностей показників у групах щурів різного віку з однаковим типом заповнення дефекту в однаковий термін після втручання; p₂: достовірність відмінностей показників групи з алоімплантатом, що доповнений використанням мезенхімальних стовбурових клітин, з групою щурів того самого віку з алоімплантатом в однаковий термін після втручання; p₃: вірогідність відмінностей показників груп щурів того самого віку та типу заповнення дефекту з показниками щурів на 14 добу після втручання; p₄: порівняння показників групи щурів однакового віку та типу заповнення дефекту на 90 добу після операції з показниками групи тварин на 28 добу після втручання.

щення на 90 добу порівняно з показниками на 14 добу: загального білка – в 1,20 раза (p = 0,008), кальцію – в 1,10 раза (p = 0,016).

Рівень хондротинсульфатів у сироватці крові експериментальних тварин вищий в 1,40 раза (p = 0,032) на 28 добу порівняно з таким у щурів відповідного віку без використання МСК, не відрізнявся в інші терміни та значущо не змінювався протягом експерименту.

На 90 добу встановили достовірне зниження активності лужної фосфатази в сироватці крові щурів віком 3 місяці (в 1,38 раза, p = 0,008) порівняно з показником на 28 добу. Це підтверджує зниження активності процесу формування кісткової тканини з часом.

На 28 добу визначили більшу активність (в 1,90 раза, p = 0,008) кислої фосфатази в сироватці крові тварин віком 3 місяці після імплантації алоімплантатів із МСК порівняно з параметром щурів із групи без них. В інші терміни цей показник не відрізнявся від такого у щурів відповідно віку без використання МСК. Зафіксовано зниження активності цього ферменту на 90 добу в 2,47 раза (p = 0,008) порівняно з таким на 14 добу, в 3,30 раза (p = 0,008) – на 28 добу (табл. 1).

У 12-місячних щурів після імплантації алокістки з МСК рівень глікопротеїнів у сироватці крові порівняно з таким у 3-місячних щурів виявився вищим на 28 добу в 1,80 раза (p = 0,008), а в інші терміни не відрізнявся

(табл. 1). Порівняно з даними щурів цього віку без використання МСК рівень глікопротеїнів у сироватці крові тварин не відрізнявся в усі терміни та суттєво не змінився протягом експерименту.

Рівень загального білка в сироватці крові 12-місячних щурів після імплантації алокістки з МСК на 14 добу вищий в 1,10 раза ($p = 0,016$), на 28 добу – в 1,30 раза ($p = 0,032$) порівняно з таким у 3-місячних щурів і щурів без використання МСК ($p = 0,008$; $p = 0,008$), вірогідно не відрізнявся від показників на 90 добу. Протягом експерименту рівень загального білка в сироватці крові 12-місячних щурів підвищився на 28 добу в 1,20 раза ($p = 0,008$) порівняно з показником на 14 добу, на 90 добу знизився в 1,20 раза ($p = 0,008$) щодо даних на 28 добу, не відрізнявся як порівняти параметри, що одержали на 14 і 90 доби.

Рівень кальцію у сироватці крові 12-місячних щурів також вірогідно вищий в 1,11 раза на 14 і 28 доби порівняно з таким у 3-місячних щурів; в 1,10 раза – щодо параметрів 12-місячних щурів без використання для імплантації МСК. На 90 добу рівень кальцію в сироватці крові 12-місячних тварин знизився в 1,20 раза ($p = 0,008$) порівняно з даними, що одержали на 28 добу, та не відрізнявся від такого на 14 добу експерименту.

Рівень хондроїтинсульфатів у сироватці крові 12-місячних тварин при встановленні імплантатів з МСК порівняно з таким у щурів без використання МСК на 14 добу нижчий в 1,20 раза ($p = 0,016$), на 90 добу – вищий в 2,22 раза ($p = 0,008$). Порівняно з відповідними показниками у 3-місячних щурів рівень хондроїтинсульфатів у сироватці крові лабораторних щурів на 90 добу також вищий (в 2,10 раза, $p = 0,032$), не змінювався протягом експерименту.

Активність лужної фосфатази в сироватці крові 12-місячних тварин нижча на 28 добу в 2,70 раза ($p = 0,008$) та 2,90 раза ($p = 0,008$), а на 14 і 90 доби вірогідно не відрізнялася від показників 3- та 12-місячних тварин без використання МСК. Протягом дослідження активність лужної фосфатази в сироватці крові тварин вірогідно не змінювалася.

Активність кислої фосфатази в сироватці крові 12-місячних щурів порівняно з такою в тварин віком 3 місяці нижча в 1,57 раза ($p = 0,032$) на 14 добу, в 1,45 раза ($p = 0,008$) – на 28 добу. Не зафіксували достовірні відмінності порівняно з показниками щурів того самого віку без використання МСК (табл. 1). Протягом експерименту рівень кислої фосфатази в сироватці крові значущо не змінювався.

Обговорення

Отже, у 3-місячних щурів, які отримали алоімплантати з МСК, порівняно з показниками експериментальних тварин того самого віку без використання МСК встановили нижчий на 14 добу та вищий на 90 добу рівень глікопротеїнів у сироватці крові; це характеризує хронізацію запального процесу. На 28 добу в щурів віком 3 місяці визначили вищий рівень хондроїтинсульфатів у сироватці крові, що свідчить про вплив введення МСК в напрямі активації метаболізму сполучної тканини; виявили також більшу активність кислої фосфатази – маркера кісткової резорбції. На 90 добу в щурів цієї групи зафіксовано зменшення рівня лужної фосфатази

в сироватці крові; імовірно, це визначає припинення утворення кістки.

У сироватці крові 12-місячних щурів порівняно з даними експериментальних тварин без використання МСК на 14 добу визначили вищі рівні загального білка, кальцію та активність кислої фосфатази, зареєстрували нижчу концентрацію хондроїтинсульфатів. На 28 добу в них зафіксували вищі рівні загального білка та кальцію, нижчу активність лужної фосфатази. На 90 добу визначили вищий рівень хондроїтинсульфатів.

Протягом усього експерименту в 3-місячних щурів незмінним залишився тільки рівень хондроїтинсульфатів у сироватці крові, а в 12-місячних тварин не змінилися рівні глікопротеїнів, хондроїтинсульфатів, активність кислої та лужної фосфатази у сироватці крові.

У 3-місячних щурів концентрації загального білка та кальцію в сироватці крові на 28 добу залишалися незмінними щодо рівня на 14 добу, зросли на 90 добу порівняно з таким на 28 добу дослідю. В 12-місячних щурів ці показники вірогідно підвищилися на 28 добу порівняно з параметрами, що встановили на 14 добу, а на 90 добу знову знизилися.

Аналізуючи вплив віку на біохімічні показники, встановили: на 14 добу в 12-місячних щурів порівняно з параметрами тварин віком 3 місяці активність кислої фосфатази у сироватці крові нижча, а інші показники достовірно не відрізнялися. На 28 добу зафіксовано вищі рівні глікопротеїнів, загального білка та кальцію, нижчу активність лужної та кислої фосфатази. На 90 добу визначили тільки вищий рівень хондроїтинсульфатів у сироватці крові.

Загалом зміни біохімічних показників крові, зафіксовані у тварин обох вікових груп, свідчать про негативний вплив введення кісткових імплантатів разом із МСК на перебіг репаративного остеогенезу порівняно із заміщенням дефекту алоімплантатом.

Висновки

1. Ґрунтуючись на результатах біохімічного дослідження сироватки крові експериментальних щурів віком 3 і 12 місяців із дефектом критичного розміру в метафізі стегнової кістки із заповненням дефекту кістковими алоімплантатами, що насичені алогенними МСК, та без МСК, встановили: на 28 добу в 3-місячних тварин, яким встановлено алоімплантати, насичені алогенними МСК, порівняно з даними експериментальних щурів, котрі одержали алоімплантати без МСК, зафіксовано вираженіші ознаки активації формування сполучної тканини, вищу активність кісткової резорбції (вірогідне перевищення в сироватці крові вмісту хондроїтинсульфатів та активності кислої фосфатази). На 90 добу в щурів цієї групи під впливом алогенних МСК зареєстрували різке зниження темпу формування кісткової тканини, що підтверджено достовірно меншим значенням активності лужної фосфатази в сироватці крові порівняно з таким у щурів, які отримали алоімплантати без МСК.

2. У 3-місячних щурів, які отримали алогенні МСК, зафіксовано ознаки хронізації запального процесу (більший вміст глікопротеїнів у сироватці крові на 90 добу експерименту порівняно з параметрами тварин того самого віку, в яких МСК не застосовували).

3. У групі 12-місячних щурів, котрі одержали алогенні МСК, на 14 добу зафіксовано ознаки інтенсивнішої резорбції кісткової тканини: більші значення активності кислотої фосфатази в сироватці крові при меншому формуванні сполучної тканини, а також нижчий вміст хондроїтинсульфатів. На 28 добу експерименту вплив алогенних МСК у 12-місячних тварин виявляли за гальмуванням формування кісткової тканини із відповідним зниженням активності лужної фосфатази. На 90 добу у тварин цієї групи зафіксовано активацію формування сполучної тканини, що визначили за достовірно вищим вмістом хондроїтинсульфатів у сироватці крові.

4. Біохімічні показники у 3-місячних тварин характеризувалися більшою лабільністю, а в 12-місячних щурів їм притаманна більша консервативність. Перебіг фаз регенерації відбувався швидше у 3-місячних тварин порівняно з 12-місячними, а також у тварин з алоімплантатами без МСК щодо щурів з алоімплантатами, насиченими алогенними МСК.

5. Введення алогенних МСК разом з алотрансплантатом відразу після травматичного ушкодження кістки спричиняє уповільнення кісткоутворення незалежно від віку та надлишкового формування сполучної тканини. Тому комбінацію алогенних МСК з алогенним кістковим імплантатом недоцільно використовувати при «свіжих» переломах.

Перспективи подальших досліджень. Надалі плануємо розширити коло стимуляторів ремоделінгу кісткової тканини, зокрема факторами росту плазми крові.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР ДУ «Інститут патології хребта і суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України»: «Вивчити механізми оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами і біологічно активними факторами плазми крові» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0119U102341 (2020–2022).

Подяки

Автори вдячні Катерині Самойлової та Оксані Майбороді, які надавали технічну підтримку в підготовці алотрансплантатів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.01.2023

Після доопрацювання / Revised: 04.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 24.05.2023

Відомості про авторів:

Воронцов П. М., канд. мед. наук, зав. відділення трансплантології, ДУ «Інститут патології хребта і суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: 0000-0002-5758-7223

Корж М. О., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут патології хребта і суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків; заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-0489-3104

Леонтьєва Ф. С., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, зав. відділу лабораторної діагностики і імунології, ДУ «Інститут патології хребта і суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-9801-7908

Туляков В. О., д-р фарм. наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу лабораторної діагностики і імунології, ДУ «Інститут патології хребта і суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0002-3187-1592

Information about the authors:

Vorontsov P. M., MD, PhD, Head of the Department of Transplantology, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.

Korzh M. O., MD, PhD, DSc, Professor, Director of Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv; Honored Worker of Science and Engineering of Ukraine.

Leontieva F. S., PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Laboratory Diagnostics and Immunology, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.

Tuliakov V. O., PhD, DSc, Senior Researcher, Leading Researcher of the Department of Laboratory Diagnostics and Immunology, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.

References

- Raghuram, A., Singh, A., Chang, D. K., Nunez, M., & Reece, E. M. (2019). Bone Grafts, Bone Substitutes, and Orthobiologics: Applications in Plastic Surgery. *Seminars in plastic surgery*, 33(3), 190-199. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693020>
- Rupp, M., Biehl, C., Budak, M., Thormann, U., Heiss, C., & Alt, V. (2018). Diaphyseal long bone nonunions – types, aetiology, economics, and treatment recommendations. *International orthopaedics*, 42(2), 247-258. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3734-5>
- Choi, S. W., Bae, J. Y., Shin, Y. H., Song, J. H., & Kim, J. K. (2021). Treatment of forearm diaphyseal non-union: Autologous iliac corticocancellous bone graft and locking plate fixation. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*, 107(8), 102833. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2021.102833>
- Verma, P. R., Anjanekar, A., & Singh, P. V. (2022). Need, Strategies and Requirements in the Medical System for Bone Banks: A Review Article. *Cureus*, 14(9), e28785. <https://doi.org/10.7759/cureus.28785>
- Petersen, L. L., Baas, J., Sørensen, M., Bechtold, J. E., Søballe, K., & Barckman, J. (2022). Accelerated bone growth, but impaired implant fixation in allograft bone mixed with nano-hydroxyapatite – an experimental study in 12 canines. *Journal of experimental orthopaedics*, 9(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s40634-022-00465-z>
- Lu, Y., Ma, T., Ren, C., Li, Z., Sun, L., Xue, H., Li, M., Zhang, K., Zhang, C., & Wang, Q. (2020). Treatment of segmental tibial defects by bone transport with circular external fixation and a locking plate. *The Journal of international medical research*, 48(4), 300060520920407. <https://doi.org/10.1177/0300060520920407>
- Feltri, P., Solaro, L., Di Martino, A., Candrian, C., Errani, C., & Filardo, G. (2022). Union, complication, reintervention and failure rates of surgical techniques for large diaphyseal defects: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 12(1), 9098. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12140-5>
- Panagopoulos, G. N., Mavrogenis, A. F., Mauffrey, C., Lesenský, J., Angelini, A., Megalokonomos, P. D., Igoumenou, V. G., Papanastassiou, J., Savvidou, O., Ruggieri, P., & Papagelopoulos, P. J. (2017). Intercalary reconstructions after bone tumor resections: a review of treatments. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology : orthopedie traumatologie*, 27(6), 737-746. <https://doi.org/10.1007/s00590-017-1985-x>
- Errani, C., Alfaro, P. A., Ponz, V., Colangeli, M., Donati, D. M., & Manfrini, M. (2021). Does the Addition of a Vascularized Fibula Improve the Results of a Massive Bone Allograft Alone for Intercalary Femur Reconstruction of Malignant Bone Tumors in Children?. *Clinical orthopaedics and related research*, 479(6), 1296-1308. <https://doi.org/10.1097/CORR.0000000000001639>
- Huang, Q., Xu, Y. B., Ren, C., Li, M., Zhang, C. C., Liu, L., Wang, Q., Lu, Y., Lin, H., Li, Z., Xue, H. Z., Zhang, K., & Ma, T. (2022). Bone transport combined with bone graft and internal fixation versus simple bone transport in the treatment of large bone defects of lower limbs after trauma. *BMC musculoskeletal disorders*, 23(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05115-0>

11. Lytle, E. J., Lawless, M. H., Paik, G., Tong, D., & Soo, T. M. (2020). The minimally effective dose of bone morphogenetic protein in posterior lumbar interbody fusion: a systematic review and meta-analysis. *The spine journal*, 20(8), 1286-1304. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2020.04.012>
12. Cerapedics. (2021, December 17). i-FACTOR Peptide Enhanced Bone Graft. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/p140019d.pdf
13. Stanovici, J., Le Nail, L. R., Brennan, M. A., Vidal, L., Trichet, V., Rosset, P., & Layrolle, P. (2016). Bone regeneration strategies with bone marrow stromal cells in orthopaedic surgery. *Current research in translational medicine*, 64(2), 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2016.04.006>
14. Verkhovna Rada of Ukraine. (2006, February 21). *Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia* [On the Protection of Animals from Brutal Treatment (No. 3447-IV)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>
15. Verkhovna Rada of Ukraine. (n.d.). *Yevropeiska konventsia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiutsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei* [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes. 1986, March 18]. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text
16. 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>
17. Poser, L., Matthys, R., Schwalder, P., Pearce, S., Alini, M., & Zeiter, S. (2014). A standardized critical size defect model in normal and osteoporotic rats to evaluate bone tissue engineered constructs. *BioMed research international*, 2014, 348635. <https://doi.org/10.1155/2014/348635>
18. Tao, Z. S., Wu, X. J., Zhou, W. S., Wu, X. J., Liao, W., Yang, M., Xu, H. G., & Yang, L. (2019). Local administration of aspirin with β -tricalcium phosphate/poly-lactic-co-glycolic acid (β -TCP/PLGA) could enhance osteoporotic bone regeneration. *Journal of bone and mineral metabolism*, 37(6), 1026-1035. <https://doi.org/10.1007/s00774-019-01008-w>
19. Thormann, U., Ray, S., Sommer, U., Elkhassawna, T., Rehling, T., Hundgeburth, M., Henß, A., Rohnke, M., Janek, J., Lips, K. S., Heiss, C., Schlewitz, G., Szalay, G., Schumacher, M., Gelinsky, M., Schnettler, R., & Alt, V. (2013). Bone formation induced by strontium modified calcium phosphate cement in critical-size metaphyseal fracture defects in ovariectomized rats. *Biomaterials*, 34(34), 8589-8598. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.036>
20. Korzh, M. O., Vorontsov, P. M., Slota, O. M., Husak, V. S., & Vorontsova, M. P. (2019). *Sposib vyhotovlennia implantatsiinoho dehidratovano-ho kistkovoho biomaterialu alohennoho pokhodzhennia*. Patent UA No. 119699 [Method of manufacturing implantation dehydrated bone biomaterial of allogeneic origin]. Ukraine Patent UA 119699. <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1372114/>
21. Talib, V. H. (2020). *Practical Textbook of Laboratory Medicine* (1st ed.). CBS Publishers and Distributors Pvt Ltd.
22. Morozenko, D. V., & Leontieva, F. S. (2016). *Metody doslidzhennia markeriv metabolizmu spoluchnoi tkanyny u suchasni klinichni ta eksperymentalni medytsyni* [Research methods markers of connective tissue metabolism in modern clinical and experimental medicine]. *Molodyi vchenyi*, (2), 168-172. [in Ukrainian].
23. Walters, S. J., Campbell, M. J., & Machin, D. (2021). *Medical Statistics: A Textbook for the Health Sciences* (5th ed.). Wiley-Blackwell.

Вплив поверхні, модифікованої наночастинами срібла, на запальний компонент інтрагінгівальної періімплантатної зони

Д. Я. Максимов^{id}*^{A,B,C,D}, О. М. Міщенко^{id}^{A,E,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: кровоточивість слизової в ділянці імплантата, запалення періімплантатної зони, плазмове електро-окисдування, наночастини срібла, імплантат.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 428-433

*E-mail: maximovdenis0064@gmail.com

Мета роботи – оцінити інтенсивність запального компонента ясен у навколоімплантатній зоні шляхом вивчення кровоточивості слизової в ділянці імплантата за індексом papilla bleeding index (PBI) при використанні формувачів ясен із поверхнею, що модифікована наночастинами срібла (AgNP).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 40 пацієнтів, які проходили реабілітацію щодо вторинної часткової адентії методом дентальної імплантації. Пацієнтів поділили на 2 групи: 20 особам із першої групи встановили формувачі ясен із поверхнею, що модифікована методом плазмової електроокисації та допована AgNP; 20 обстеженим із другої групи встановлено стандартні формувачі ясен використовуваної імплантаційної системи з полірованою поверхнею. Осіб контрольної групи залучили для визначення референтних параметрів. Отже, загалом залучено 60 осіб. Ступінь кровоточивості визначили за PBI, товщину слизової оболонки оцінили, використавши ендодонтичний ример.

Результати. За рівнем кровоточивості 0 між групами 1 і 2 не було статистично значущої різниці, проте група дослідження суттєво відрізнялася від групи контролю ($p < 0,001$). За рівнем кровоточивості 3 між групами 1 і 2 виявили статистично значущу різницю (12,7 % проти 48,5 %, $p < 0,001$), крім того, показники, що встановили у групі дослідження, вірогідно відрізнялися від параметрів у групі контролю ($p = 0,019$). Це можна пояснити тим, що вимірювання здійснили безпосередньо з ранової поверхні, а показники порівняли для розуміння загальної картини запалення. Рівень кровоточивості 4 не встановили в жодного пацієнта групи дослідження, а в групі порівняння зафіксовано 19,2 % випадків ($p < 0,001$). Отже, ефективним вважаємо використання антибактеріальної дії наночастинок срібла для зменшення запального компонента ясен у навколоімплантатній зоні.

Висновки. Використання індексу кровоточивості (PBI) доцільне під час клінічної діагностики запальних процесів у періімплантатній зоні. Зниження кровоточивості періімплантатної зони за рівнем 3, 4 (на 35,8 % і 19,2 %) у пацієнтів при використанні формувачів ясен, що містять AgNP, порівняно з полірованими формувачами, свідчить про виражений проти-запальний ефект поверхні, що допована AgNP. Відсутність статичної різниці між групами за товщиною слизової оболонки досліджених ділянок дає підстави вважати результати, що зафіксували, наслідком впливу наночастинок срібла, зокрема їхньої антибактеріальної дії. Отже, можна рекомендувати поверхню, що допована AgNP, до використання у клінічній практиці.

Key words: mucosal bleeding in the implant area, inflammation of the peri-implant area, plasma electrooxidation, metal nanoparticles, implant, peri-implantitis.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 428-433

The effect of surface-modified silver nanoparticles on the inflammatory component of the intragingival peri-implant area

D. Ya. Maksymov, O. M. Mishchenko

Aim: to evaluate the intensity of the gingival inflammatory component in the peri-implant area by studying the mucous membrane bleeding in the implant area according to the papilla bleeding index (PBI), when using healing abutments with a surface modified with silver nanoparticles (AgNP).

Materials and methods. 40 patients undergoing rehabilitation for secondary partial adentia by the method of dental implantation were enrolled in the study and divided into 2 groups: Group 1 (20 patients) – healing abutments with the surface modified by the method of plasma electrooxidation and AgNP-doped were fixed; Group 2 (20 patients) – standard healing abutments of the implant system used with a polished surface were fixed. The control group (20 patients) – to determine reference values. A total of 60 patients were involved in the study. The degree of bleeding was measured according to the PBI. The mucous membrane thickness was assessed using an endodontic reamer.

Results. There was no statistically significant difference in bleeding level 0 between Groups 1 and 2, but the study group was significantly different from the control group ($p < 0.001$). According to the bleeding level 3, there was a statistically significant difference between Groups 1 and 2, the study group was (12.7 %) versus 48.5 % ($p < 0.001$). In addition, the study group was significantly different from the control group ($p = 0.019$), but this was due to the fact that the measurements were taken directly from the wound surface and the comparison was made to understand inflammatory manifestations as a whole. According to bleeding level 4, there were no patients with this level in the study group, but in the comparison group there were 19.2 % of those ($p < 0.001$). Based on the results of the data obtained, it is advisable to consider effective use of the antibacterial effect of silver nanoparticles to reduce the gingival inflammatory component in the peri-implant area.

Conclusions. The use of the bleeding index (PBI) is appropriate in the clinical diagnosis of inflammatory processes in the peri-implant area. Reduction of levels 3, 4 bleeding in the peri-implant area by 35.8 % and 19.2 %, respectively, in patients using healing abutments coated with AgNP compared to polished ones, indicates a pronounced anti-inflammatory effect of the proposed AgNP-doped surface. The absence of a statistical difference in the mucous membrane thickness of the studied areas between the groups allows us to consider the obtained results as consequences of the silver nanoparticle impact with an antibacterial effect. The result of this study allows recommending the proposed AgNP-doped surface for use in clinical practice.

Дентальні імплантати широко використовують як засіб реабілітаційної терапії при повній або частковій адентії. Запальні процеси в тканинах, що виникають навколо імплантатів або формувачів ясен, часто призводять до періімплантатних захворювань, включаючи мукозит і періімплантит [1,2,3]. Зазвичай ці процеси визначають як запальне захворювання, що спричинене та підтримуване бактеріями та продуктами їхнього метаболізму.

У терапевтичному аспекті знезараження поверхні імплантатів і формувачів, а також купірування запального процесу є головною метою протидії періімплантиту [4]. Нехірургічні методи лікування виявилися неефективними, а хірургічні протоколи лікування, що включають кісткову пластику, також показали обмежений ефект [5].

Нині розроблено чимало біоматеріалів, різних за природою, для профілактики та лікування періімплантиту. Усі вони спрямовані на оптимізацію антибактеріальних властивостей і регенерацію кістки [6]. У попередні роки пропонували низку альтернативних і додаткових заходів: повітряно-абразивні системи [7], стоматологічний лазер [8], місцеві антибіотики. Хірургічні методи лікування, що запропоновані для підвищення ефективності, мали обмежену клінічну ефективність [9,10,11,12]. Використання антибіотиків є клінічно результативним у протидії періімплантиту, однак системне застосування препаратів цієї групи зазвичай пов'язане з небажаними побічними ефектами, як-от дисбактеріоз, стійкість до антибіотиків [2] і шлунково-кишкові розлади. Використання антибіотиків або хлоргексидину [10,13] також має недоліки, зокрема можливі алергічні реакції чутливості та больові відчуття в порожнині рота, що визначають при використанні хлоргексидину [14].

Пародонт – високоваскулярна структура зі складною мережею кровоносних судин, які постачають і дрениують тканини, та має одне з найбільших кінцевих джерел крові в організмі. Визначили, що 29,1 % ясенних судин «не видимі» на гістологічному рівні та не функціонують у здорових яснах. Ці «сплячі» капіляри – резервні судини, коли кровообіг збільшується у відповідь на запалення [15].

Артеріальна кров надходить до тканин пародонта судинними джерелами з трьох ділянок: міжзубних перетинок, періодонтальної зв'язки та слизової оболонки ротової порожнини. Якщо запалення немає, судинна архітектура регулярна та має багаточаровий сітчастий рисунок [16].

Відомо, що гінгівіт (найпомітніша ознака захворювання пародонта) обмежена поверхневою тканиною ясен. Схожу клінічну картину визначають у разі періімплантиту. Ознаки гінгівіту, як і періімплантиту, включають набряк, еритему та кровотечу після незначної травми (чистка зубів, іноди – жування). Імунна система відіграє важливу роль у функціонуванні та підтримці стабільності пародонта [17,18]. Клінічно здорові ясна щільні за консистенцією і міцно прикріплені до зуба або альвеолярної кістки, що підлягає. Вони рожевого кольору, без видимих набряків, кровотеч і запалень.

Діагностичні показники для оцінювання стану періімплантатної зони спрямовані на виявлення різних характеристик перебігу хвороби [19]. Через інтенсивну васкуляризацію кровоточивість ясен – одна з перших візуальних ознак періімплантиту, що може з'явитися

раніше, ніж зміна кольору або симптоми набряку. З багатьох маркерів, що використовують для опису прогресування захворювання, кровоточивість ясен є об'єктивною ознакою запалення, яку легко оцінити.

Індекс, що заснований лише на одному симптомі, вперше використали Mühlemann et al. Кровотечу можна викликати мануально, використавши пародонтальний зонд. Кровотеча при зондуванні (bleeding on probing, BoP) – об'єктивний симптом, що свідчить про наявність чи відсутність кровотечі на чотирьох поверхнях зуба та дає інформацію про тяжкість запалення [20]. Бали BoP можна використовувати для диференціації здорових ясен і тих, де виникло запалення [1].

Один із напрямів запобігання періімплантатній інфекції – спроби модифікації поверхні імплантованої конструкції для підвищення її бактеріостатичних властивостей. Анодне окиснення та термоокиснення – методи обробки поверхні титану (Ti) та його сплавів, що найбільш поширені [21]. Методи модифікації поверхні можуть покращити фізичні властивості шляхом одержання нанотрубок чи нанопор [22]. Попередні експерименти з нанесення наночастинок Ag на поверхні Ti, модифіковані нанотрубками TiO₂, довели їхню виражену антибактеріальну дію [23].

Зважаючи на те, що кровоточивість – один з основних критеріїв запального процесу, та беручи до уваги недостатність досліджень щодо кровоточивості ясен у періімплантатній зоні, доцільним вважаємо детальне оцінювання цього показника в аспекті інтенсивності запального компонента ясен у навколоімплантатній зоні, що ґрунтується на визначенні кровоточивості слизової оболонки в ділянці імплантата.

Мета роботи

Оцінити інтенсивність запального компонента ясен у навколоімплантатній зоні шляхом вивчення кровоточивості слизової в ділянці імплантата за індексом *parilla* bleeding index (PBI) при використанні формувачів ясен із поверхнею, що модифікована наночастинами срібла.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 40 пацієнтів, які проходили реабілітацію щодо вторинної часткової адентії методом дентальної імплантації. Обстежених поділили на дві групи: 1 група (n = 20) – пацієнтам встановлено формувачі ясен із поверхнею, що модифікована методом плазмової електроокисації та допована наночастинами срібла (AgNP); 2 група (n = 20) – пацієнтам встановлено стандартні формувачі ясен використовуваної імплантаційної системи з полірованою поверхнею.

Осіб контрольної групи (20 осіб) залучили для визначення референтних параметрів. Загалом у дослідження залучено 60 обстежених. Усі обстежені надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Дослідження здійснили на клінічних базах кафедри стоматології післядипломної освіти – КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМР і стоматологія «Ексіма».

Порівняння груп за віком і статтю пацієнтів наведено в таблиці 1. Групи обстежених зіставні за віком



Рис. 1. Визначення товщини слизової оболонки в ділянці формувача.

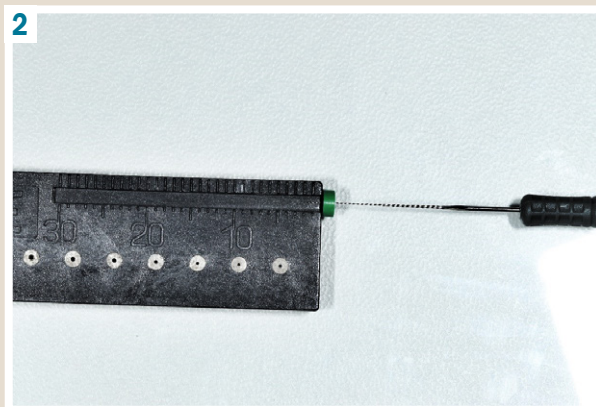


Рис. 2. Фіксація результатів вимірювання товщини слизової оболонки в ділянці формувача.

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів за віком і статтю

Показник, одиниці вимірювання	1 група (дослідження), n = 20	2 група (порівняння), n = 20	3 група (контролю), n = 20	p-level між 1 і 2 групою
Вік, років (M ± m)	49,35 ± 2,20	52,45 ± 2,28	50,35 ± 1,21	0,322
Чоловіки, n / %	11 / 55,0	5 / 25,0	9 / 45,0	0,053
Жінки, n / %	9 / 45,0	15 / 75,0	11 / 55,0	0,053

($p > 0,05$). У групі порівняння чоловіків менше, ніж у групі дослідження (25 % проти 55 %), проте ця різниця не набула статистичної значущості ($p > 0,05$).

Для визначення референтних значень у дослідженні залучили 20 осіб. Критерії залучення – відсутність загальносоматичних захворювань, вік від 16 до 50 років, відсутність приймання системних антибіотиків протягом принаймні 3 місяців до початку дослідження.

Відповідно до термінів, що наведені в кожному індивідуальному протоколі імплантації, пацієнтам встановили формувачі ясен (другий етап двоетапного протоколу дентальної імплантації).

Глибина зондування кишені peri-implant probing depths (PPD), вимірювання кровоточивості під час зондування (BoP) або визначення кровоточивості за парадонтальним індексом (papilla bleeding index, PBI) – важливі показники під час для оцінювання стану пародонта або періімплантатної зони. Використання парадонтальних індексів зазвичай рекомендують під час визначення парадонтального статусу зуба або контакту зубного імплантата зі слизовою оболонкою для виявлення ділянок із мукозитом і періімплантитом. Враховуючи, що у нашому дослідженні вивчали періімплантатну зону на 10 день після встановлення формувача, а в обстежених не діагностували парадонтальні кишені, для оцінювання обрали парадонтальний індекс PBI.

Індекс визначають за допомогою парадонтального зонда з гудзиком. Із легким зусиллям зондом проводять по ясенній борозні від основи сосочка до вершини, вздовж мезіальної та дистальної поверхонь зуба. Через 20–30 с, коли весь квадрант прозондований, визначають і реєструють інтенсивність кровотечі. Розрізняють 4 ступені: 0 – немає кровотечі; 1 – поява окремих точкових кровотеч; 2 – численні точкові кровотечі або виникнення лінійної; 3 – міжзубний проміжок заповнений кров'ю;

4 – інтенсивна кровотеча, кров заповнює ясенну борозну, витікає на зуб або ясна.

Для визначення товщини слизової оболонки виконали інфільтраційну анестезію ділянки, після цього ендодонтичним інструментом (ридер, діаметр 20 мм) з попередньо надітим на інструмент стопором проколювали її. Під час проколювання слизової оболонки інструмент зупиняється при досягненні кісткової тканини, цей рівень визначають стопором (рис. 1). Надалі за допомогою лінійки визначали робочу довжину інструмента (рис. 2). Головні переваги цієї методики – доступність і швидкість використання під час клінічного прийому.

Критерії виключення пацієнтів – діагностовані соматичні захворювання, гемофілія, цукровий діабет, порушення артеріального тиску; вік менше ніж 16 і понад 50 років; системне приймання антибіотиків принаймні за 3 місяці до початку дослідження.

Усі обстежені надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для встановлення референтних параметрів кровоточивості міжзубного сосочка в групі практично здорових осіб визначили PBI у зоні міжзубних сосочків у фронтальному, бічних відділах верхньої та нижньої щелепи з вестибулярної поверхні.

У групі порівняння ступінь кровоточивості визначали на слизовій оболонці періімплантатної зони, безпосередньо прилеглої до формувача ясен у вестибулярній ділянці, на 10 день після встановлення формувача.

У всіх випадках для контролю якості інтеграції формувач ясен встановили відкритим способом: під інфільтраційною анестезією виконали розріз уздовж вершини альвеолярного гребеня в проекції встановленого імплантата, з мінімальною інвазією відшарували слизову оболонку й окістя до рівня заглушки імплантата; після контролю гемостазу встановили обраний формувач ясен із торком 5 Н/см; слизову оболонку ушили кетгуттом.

Пацієнтам призначили ванночки з антисептиком, провели інструктаж щодо додаткової гігієни порожнини рота зі встановленими формувачами ясен на імплантатах.

У групі дослідження використали формувачі ясен імплантаційних систем Арт Імплант і ZirconPrior з поверхнею, що модифікована за допомогою плазмової електроокисації з доповненням наночастинами срібла.

Окиснення анода здійснили за допомогою високовольтного джерела струму KIKUSIU PWR800H (Японія); ним управляли за допомогою ПК із програмним забезпеченням Wavy (KIKUSIU, Японія) при щільності струму 150 мА/см². Щоразу тривалість процесу становила 5 хвилин. Розчин при цьому перемішували за допомогою магнітної мішалки. Температура процесу – 15 °С. Після анодування зразки промити в потоці води DEMI, висушено на повітрі, на них наносили наночастилки виробництва компанії NanoWave (Poland).

Наночастилки срібла синтезували в УФ-реакторі з неіржавної сталі (NanoWave). У кожні 200 мл деіонізованої води додавали 400 мг полівінілпіролідону К30 і 120 мг нітрату срібла, ретельно перемішували. Отримавши гомогенну суміш, додавали 150 мкл 20 % натрію гіпохлориту. Реакцію проводили при ретельному перемішуванні протягом 1 години. На наступному етапі отриманий колоїд срібла фільтрували, застосовуючи мембрану зворотного осмосу (Osmotec M300-O) до отримання концентрації срібла 3 г/л. Наночастилки використали без додаткового очищення.

PBI визначали в стоматологічному кріслі під час клінічного прийому, зондували ясенні сосочки зубів або періімплантатну ділянку формувача. Пародонтологічний зонд із гудзиком Meddins обережно вводили в ясенну борозну біля основи міжзубного сосочка з мезіального боку. Інтенсивність кровотечі, що виникла, оцінили за шкалою від 0 до 4.

Останній етап дослідження передбачав анкетування пацієнтів із наведенням особистих даних.

Результати

Показники, що встановили в пацієнтів, наведено в таблиці 2, порівняли групи дослідження та контрольну.

Виявили, що за рівнем кровоточивості 0 між групами 1 і 2 немає статистично значущої різниці, проте група дослідження суттєво відрізнялася від групи контролю ($p < 0,001$). За рівнем кровоточивості 1 між групами 1 і 2 визначили статистично вірогідну різницю – 45,1 % проти 2,9 % ($p < 0,001$), але параметри пацієнтів із групи дослідження значущо не відрізнялися від таких у групі контролю ($p = 0,808$). За рівнем кровоточивості 2 між групами 1 та 2 не визначили статистично достовірної різниці, однак група дослідження істотно відрізнялася від групи контролю ($p < 0,001$). За рівнем кровоточивості 3 між групами 1 і 2 виявили статистично значущу різницю (12,7 % проти 48,5 %, $p < 0,001$), крім того, показники, що встановили у групі дослідження, вірогідно відрізнялися від параметрів у групі контролю ($p = 0,019$). Рівень кровоточивості 4 не встановили в жодного пацієнта групи дослідження, а в групі порівняння зафіксовано 19,2 % випадків ($p < 0,001$).

Таблиця 2. Порівняння кровоточивості слизової оболонки в ділянці періімплантатної зони за PBI

Показник, одиниці вимірювання	1 група (дослідження), n = 20	2 група (порівняння), n = 20	3 група (контролю), n = 20	p-level між 1 і 2 групою	p-level між 1 і 3 групою
Кількість вимірювань	71	68	40	–	–
Рівень кровоточивості, n / %:					
0	3 / 4,2	2 / 2,9	20 / 50,0	0,679	<0,001
1	32 / 45,1	2 / 2,9	19 / 47,5	<0,001	0,808
2	27 / 38,0	18 / 26,5	1 / 2,5	0,148	<0,001
3	9 / 12,7	33 / 48,5	0 / 0,0	<0,001	0,019
4	0 / 0,0	13 / 19,2	0 / 0,0	<0,001	–

Таблиця 3. Показники товщини слизової оболонки в ділянці імплантата (товщина слизової оболонки – від 1 мм до 4 мм)

Показник, одиниці вимірювання	1 група (дослідження), n = 20	2 група (порівняння), n = 20	3 група (контролю), n = 20	p-level між 1 і 2 групою	p-level між 1 і 3 групою
Кількість вимірювань	71	68	40	–	–
Індекс товщини слизової, n / %:					
1	16 / 22,5	10 / 14,7	7 / 17,5	0,238	0,533
2	31 / 43,7	22 / 32,4	18 / 45,0	0,170	0,895
3	19 / 26,8	29 / 42,6	13 / 32,5	0,051	0,525
4	5 / 7,0	7 / 10,3	2 / 5,0	0,488	0,677

Для підтвердження ефективності впливу наночастинок срібла на запальний процес, зокрема кровоточивість, додатково оцінили товщину слизової оболонки в ділянці імплантата. Результати наведено в таблиці 3 і на рис. 3. Проаналізувавши дані, що наведено, встановили: відмінності між групами не набули статистично значущого рівня ($p > 0,05$), хоча в групі дослідження оцінки 1 і 2 визначали частіше, ніж у групі порівняння.

Обговорення

Отже, за даними, що одержали, на 10 день після встановлення формувача за рівнем кровоточивості 0 між групами 1 та 2 немає статистично значущої різниці. Втім, група дослідження вірогідно відрізнялася від групи контролю ($p < 0,001$). Це можна пояснити тим, що рана поверхня не може не кровоточити після встановлення формувача.

Наголосимо на низькому показникові кровоточивості за рівнями 3 і 4 (12,7 % і 0,0 % відповідно) й ексудативного процесу в ділянці, де встановлено формувачі ясен із поверхнею, що модифікована методом плазмової електроокисації та доповнена AgNP. Це можна пояснити антибактеріальним і біоцидним ефектом, що властивий таким формувачам. У разі встановлення стандартного формувача ясен використовуваної імплантаційної системи з полірованою поверхнею 3 і 4 рівні кровоточивості визначили у 48,5 % і 19,2 % випадків відповідно. Значення, що встановили в групі дослідження, максимально наближені до референтних ступенів кровоточивості 3, 4 (0 %) за PBI міжзубного сосочка здорових осіб. Це дає підстави припустити наявність вираженого антимікробного ефекту наночастинок срібла на поверхні формувачів ясен.

Запобігання утворенню запального компонента в м'яких тканинах періімплантатної зони важливе для

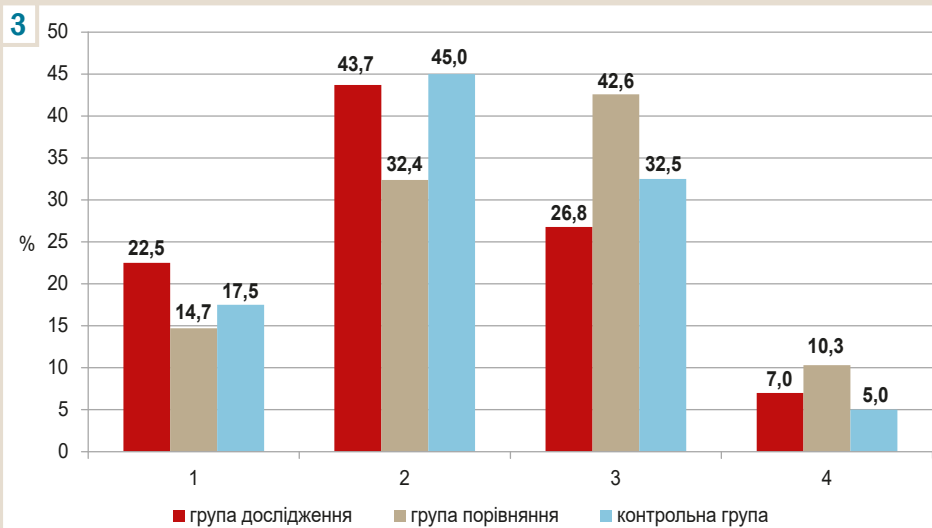


Рис. 3. Порівняння результатів дослідження товщини слизової в ділянці імплантата.

забезпечення стабільності інтеграції внутрішньокісткової частини будь-якого імплантата. Ясна навколоімплантатної зони – перший бар'єр на шляху мікробної інвазії з порожнини рота, тому наявність запального процесу, який виявляють передусім за кровоточивістю, є клінічною ознакою виникнення періімплантиту та може бути градієнтом до визначення ступеня тяжкості захворювання. Наявність мікробної біоплівки на елементах імплантаційної або ортопедичної конструкції, своєю чергою, – стартовий компонент виникнення запалення, що спричиняє періімплантит і відмову імплантату загалом.

Боротьба з мікробною біоплівкою та неінвазивний клінічний контроль стану тканин періімплантатної зони – основне завдання, вирішення якого сприятиме стабільності та тривалій експлуатації імплантату. Тому проблема фіксації антимікробних компонентів на поверхні імплантованих та ортопедичних конструкцій, баланс між вираженим біоцидним і біоактивним ефектами є вкрай актуальними. Це завдання почасти вирішили в цьому дослідженні шляхом використання наночастинок срібла та зниження кровоточивості за рівнями 3, 4 на 35,8 % і 19,2 % відповідно.

Порівнявши товщину слизової оболонки в ділянці імплантата, статично вірогідної різниці не виявили. Це також доводить ефективність використання наночастинок срібла на поверхні формувачів для запобігання розвитку запального процесу.

Висновки

1. Підтверджено доцільність використання індексу кровоточивості (PBI) під час клінічної діагностики запальних процесів періімплантатної зони.
2. Зниження кровоточивості періімплантатної зони за рівнями 3, 4 (на 35,8 % і 19,2 %) у пацієнтів, в яких використали формувачі ясен, що містять AgNP, порівняно з полірованими формувачами свідчить про виражений протизапальний ефект запропонованої поверхні, допованої AgNP.
3. Відсутність статичної різниці між групами за товщиною слизової оболонки ділянок, що дослідили,

дає підстави вважати одержані результати наслідком впливу наночастинок срібла та їхньої антибактеріальної дії, що сприяли зниженню запального компонента в періімплантатній зоні.

4. За результатами дослідження, можна рекомендувати запропоновану поверхню, що допована AgNP, до використання у клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні ефективності розробленої методики модифікації поверхні, зокрема шляхом введення наночастинок срібла, та клінічному підтвердженні бактеріостатичного та бактерицидного ефектів допованої поверхні формувача.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках проекту Європейської комісії за програмою Горизонт 2020 MSCA-RISE (777926 NanoSurf “Nanostructural surface development for dental implant manufacturing”), проекту Польського національного центру досліджень та розробок (POIR.01.01.02-00-0022/16 “Development of technology and launching the production of innovative dental implants with increased osteoinductive properties”), а також НАР 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: 15.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 10.07.2023

Схвалено до друку / Accepted: 25.07.2023

Відомості про авторів:

Максимов Д. Я., PhD аспірант каф. стоматології післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3200-3754

Міщенко О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. стоматології післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6378-7061

Information about authors:

Maksymov D. Ya., PhD-student of the Department of Dentistry of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mishchenko O. M., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Dentistry of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Mishchenko, O. M., Pohorielov, M. V., & Volchykhina, K. P. (2019). Vospalitel'nye protsessy v periimplantatnoi zone. (Obzor) [Inflammatory process in the periimplant area. (Review)]. *Suchasna stomatolohiia*, (1), 80-87. [in Russian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-1-80-85>
- Salvi, G. E., Cosgarea, R., & Sculean, A. (2017). Prevalence and Mechanisms of Peri-implant Diseases. *Journal of dental research*, 96(1), 31-37. <https://doi.org/10.1177/0022034516667484>
- Zhao, P., Wang, Q., Zhang, P., Zhou, X., Nie, L., Liang, X., Ding, Y., & Wang, Q. (2021). Clinical Efficacy of Chlorhexidine as an Adjunct to Mechanical Therapy of Peri-Implant Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of oral implantology*, 47(1), 78-87. <https://doi.org/10.1563/aaaid-joi-D-19-00213>
- Bassetti, M., Schär, D., Wicki, B., Eick, S., Ramseier, C. A., Arweiler, N. B., Sculean, A., & Salvi, G. E. (2014). Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral implants research*, 25(3), 279-287. <https://doi.org/10.1111/clr.12155>
- Emanuel, N., Machtei, E. E., Reichart, M., & Shapira, L. (2020). D-PLEX500: a local biodegradable prolonged release doxycycline-formulated bone graft for the treatment of peri-implantitis. A randomized controlled clinical study. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*, 51(7), 546-553. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a44629>
- De Avila, E. D., van Oirschot, B. A., & van den Beucken, J. J. P. (2020). Biomaterial-based possibilities for managing peri-implantitis. *Journal of periodontal research*, 55(2), 165-173. <https://doi.org/10.1111/jre.12707>
- Khan, A., Goyal, A., Currell, S. D., & Sharma, D. (2020). Management of Peri-Implantitis Lesions without the Use of Systemic Antibiotics: A Systematic Review. *Dentistry journal*, 8(3), 106. <https://doi.org/10.3390/dj8030106>
- Natto, Z. S., Aladmawy, M., Levi, P. A., Jr, & Wang, H. L. (2015). Comparison of the efficacy of different types of lasers for the treatment of peri-implantitis: a systematic review. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 30(2), 338-345. <https://doi.org/10.11607/jomi.3846>
- Klinge, B., Meyle, J., & Working Group 2 (2012). Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clinical oral implants research*, 23 Suppl 6, 108-110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02555.x>
- Heitz-Mayfield, L. J., & Mombelli, A. (2014). The therapy of peri-implantitis: a systematic review. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 29 Suppl, 325-345. <https://doi.org/10.11607/jomi.2014suppl.g5.3>
- Schwarz, F., Becker, K., & Sager, M. (2015). Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of peri-implant mucositis. A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 42 Suppl 16, S202-S213. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12349>
- Schär, D., Ramseier, C. A., Eick, S., Arweiler, N. B., Sculean, A., & Salvi, G. E. (2013). Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clinical oral implants research*, 24(1), 104-110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02494.x>
- Smiley, C. J., Tracy, S. L., Abt, E., Michalowicz, B. S., John, M. T., Gunsolley, J., Cobb, C. M., Rossmann, J., Harrel, S. K., Forrest, J. L., Hujjoel, P. P., Noriaian, K. W., Greenwell, H., Frantsve-Hawley, J., Estrich, C., & Hanson, N. (2015). Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 146(7), 508-24.e5. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.01.028>
- Salaie, R. N., Besinis, A., Le, H., Tredwin, C., & Handy, R. D. (2020). The biocompatibility of silver and nanohydroxyapatite coatings on titanium dental implants with human primary osteoblast cells. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 107, 110210. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110210>
- Brecx, M. C., Nuki, K., Lang, N. P., Gestach, A., & Sollberger, K. (1992). Microvascular volumes in healthy and inflamed gingiva in humans. *Journal of periodontal research*, 27(1), 1-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1992.tb02078.x>
- Newman, M. G., Takei, H. H., Klokkevold, P. R., & Carranza, F. A. (2019). Newman and Carranza's Clinical Periodontology (13th ed). Elsevier.
- Song, E., Park, M. J., Kim, J. A., Roh, E., Yu, J. H., Kim, N. H., Yoo, H. J., Seo, J. A., Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H., & Choi, K. M. (2021). Implication of thyroid function in periodontitis: a nationwide population-based study. *Scientific reports*, 11(1), 22127. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01682-9>
- Julkunen, A., Heikkinen, A. M., Söder, B., Söder, P. Ö., Toppila-Salmi, S., & Meurman, J. H. (2017). Autoimmune Diseases and Oral Health: 30-Year Follow-Up of a Swedish Cohort. *Dentistry journal*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.3390/dj6010001>
- Cecchi, L., Montevicchi, M., Cecchi, V., & Zappulla, F. (2009). The relationship between bleeding on probing and subgingival deposits. An endoscopic evaluation. *The open dentistry journal*, 3, 154-160. <https://doi.org/10.2174/1874210600903010154>
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S17-S27. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>
- Oleshko, O., Deineka, V., Husak, Y., Kornienko, V., Dryhva, B., Dudko, J., Solodovnyk, O., Simka, W., Michalska, J., Mishchenko, O., Grundsteins, K., & Pogorielov, M. (2020). Plasma electrolytic oxidation of TiZr alloy in ZnONPs-contained solution: structural and biological assessment. In: A. Pogrebnyak, M. Pogorielov, R. Viter (Eds.), *Nanomaterials in biomedical application and biosensors (NAP-2019)* (pp. 75-82). Springer Proceedings in Physics. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3996-1_8
- Zhao, L., Wang, H., Huo, K., Cui, L., Zhang, W., Ni, H., Zhang, Y., Wu, Z., & Chu, P. K. (2011). Antibacterial nano-structured titania coating incorporated with silver nanoparticles. *Biomaterials*, 32(24), 5706-5716. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.04.040>
- Lorenz, J., Giuliani, N., Hölscher, W., Schwiertz, A., Schwarz, F., & Sader, R. (2019). Prospective controlled clinical study investigating long-term clinical parameters, patient satisfaction, and microbial contamination of zirconia implants. *Clinical implant dentistry and related research*, 21(2), 263-271. <https://doi.org/10.1111/cid.12720>

Trigger survey approach to the evaluation of anxiety in patients with irritable bowel syndrome

V. V. Chuhunov¹, A. D. Horodokin¹, V. Ye. Kazakov², O. V. Havrish²

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, 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:
trigger, anxiety,
irritable bowel
syndrome.

Zaporizhzhie
medical journal,
2023. 25(5), 434-438

*E-mail:
antonhorodokin@gmail.
com

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common psychosomatic conditions affecting near 10 % of general population. Despite its relevance for today, there is no a unified approach to understanding its pathogenesis, it could be recognized as a complex somatoform reaction (based on the argument of extremely high comorbidity with anxiety and depressive conditions) or as a functional disorder (based on stereotypical clinical manifestations). The understanding of IBS as a psychosomatic condition as one that has combined psychopathogenesis seems to have the greatest perspectives in a clinical way. The study on psychological and behavioral components of IBS presents a promising area to understand ways of providing high-quality medical care for IBS patients.

Aim. To systematize and evaluate the triggers of anxiety in patients with mixed form of irritable bowel syndrome.

Materials and methods. A prospective study was conducted over a period of 2022–2023 including 100 patients with the main diagnosis of IBS. A distribution of IBS forms was as follows: 67 individuals with IBS-D (ICD-10: K58.1), 12 individuals with IBS-C (ICD-10: K58.2), 21 individuals with IBS-M (ICD-10: K58.3). They all were enrolled in the study as voluntary participants in a closed-ended online survey for IBS community support group. A mean age of IBS group was 38.5 ± 6.1 years. The comparison group was presented by 100 healthy volunteers without diagnosed pathology of gastrointestinal (GI) tract (or any GI-associated complains). A mean age of healthy volunteers was 29.5 ± 4.2 years. The study relied on the following methods: anamnestic, psychodiagnostic and statistical.

Results. To structurally evaluate triggers of anxiety in patients with IBS we managed to distribute 23 separate triggers in 3 categories (social activity violations, eating habits and diet restrictions, health concerns). Each category was associated with features of a specific mental disorder: social activity violations – social anxiety disorder; eating habits and diet restrictions – avoidant and restrictive food intake disorder; health concerns – hypochondriasis. Anxiety level rating was collected according to the Likert scale in 5 ranks: "0" no anxiety (calm state); "1" – mild anxiety (slightly nervous); "2" – moderate anxiety (nervous); "3" – severe but controlled anxiety (very nervous or experiencing fear); "4" – uncontrolled anxiety (panicking). A distribution of anxiety levels for each trigger was determined and compared between healthy and IBS individuals.

Conclusions. The analysis of the trigger set for social activity violations has shown a dominance of the formal setting and complexity of social situations in increasing the level of anxiety. The analysis of the trigger set related to eating habits and diet restrictions has shown that the formal setting, complicated social activity, and diet violations also tended to induce more intensive anxiety. The analysis of the health concern trigger set has revealed that sensations in the abdomen caused the most intensive cases of anxiety along with concerns about possible misdiagnosis of IBS.

Ключові слова:
тригер, тривога,
синдром
подразненого
кишечника.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 5(140).
С. 434-438

Підхід до оцінювання тригерів тривоги шляхом опитування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника

В. В. Чуğunов, А. Д. Городокін, В. Є. Казаков, О. В. Гавріш

Синдром подразненого кишечника (СПК) – один із найпоширеніших соматоформних станів. Незважаючи на актуальність питання, досі немає єдиного розуміння патогенезу СПК: цей розлад можна визначати як складну соматоформну патологію (зважаючи на надзвичайно високу коморбідність із тривожно-депресивними станами) або як функціональний стан (на підставі стереотипних клінічних проявів). Розуміння СПК як психосоматичного стану, що має комбінований (психо-)патогенез, є перспективним у клінічному аспекті та потребує вивчення психічних і поведінкових компонентів.

Мета роботи – систематизувати й оцінити тригери тривоги в пацієнтів із синдромом подразненого кишечника.

Матеріали та методи. Проспективне дослідження здійснили у 2022–2023 рр. на контингенті 100 пацієнтів з основним діагнозом СПК. Структура контингенту за формою СПК: 67 осіб із СПК-Д (МКХ-10: K58.1), 12 хворих на СПК-К (МКХ-10: K58.2), 21 випадок СПК-З (МКХ-10: K58.3). Обстежені залучені в дослідження як волонтери в закритому онлайн-опитуванні спільноти підтримки СПК. Середній вік групи хворих на СПК становив $38,5 \pm 6,1$ року. У групу порівняння залучили 100 здорових добровольців без діагностованої патології шлунково-кишкового тракту (або будь-яких скарг щодо шлунково-кишкового тракту). Середній вік здорових добровольців становив $29,5 \pm 4,2$ року. Методи дослідження: анамнестичний, психодіагностичний і статистичний.

Результати. Визначили 23 окремі тригери у 3 категоріях (порушення соціальної активності, харчові звички й обмеження дієти, занепокоєння здоров'ям). Кожна категорія асоційована з ознаками певного психічного розладу: порушення соціальної активності – соціальний тривожний розлад; харчові звички й обмеження дієти – розлад уникнення / обмеження споживання їжі; переживання, пов'язані зі здоров'ям, – іпохондрія. Рівень тривожності оцінювали за шкалою Лайкєр-та, що передбачала 5 ґрадацій: «0» – немає тривожності (спокійний стан); «1» – легка тривожність (злегка нервує); «2» – помірна тривожність (нервує); «3» – сильна, але контрольована тривога (дуже нервує або відчуває страх); «4» –

неконтрольована тривога (паніка). Визначили розподіл рівнів тривоги для кожного тригера, порівняли показники хворих на СПК і здорових осіб.

Висновки. Аналіз набору тригерів категорії порушень соціальної активності показав домінування чинників формальної обстановки та складності соціальних ситуацій щодо підвищення рівня тривожності. Аналіз набору тригерів категорії харчових звичок і дієтичних обмежень, показав: формальна обстановка, складна соціальна активність і порушення дієти також спричиняли більш інтенсивну тривожність. Аналіз набору тригерів категорії занепокоєння здоров'ям показав, що відчуття в животі зумовлюють найінтенсивніші випадки тривоги разом із занепокоєнням щодо можливого неправильного діагнозу СПК.

The psychosomatic pathology regardless to a traditional psychological approach is currently seen in the context of specialized medical specialties. Meanwhile, the prevalence of these disorders is high, despite all the justified measures for their prevention. Therapy for these disorders often does not reach efficacy, that must be due to a merely somatic understanding of their origin and mechanisms of development. One of the most promising directions for solving this paradox is the concept of psychological distress caused by physical symptoms, social consequences, and self-esteem violations in psychosomatic conditions [1,3,4,7,9].

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common psychosomatic conditions, affecting near 10 % of the general population. Despite its relevance for today, there is no a unified approach to understanding its pathogenesis, it could be recognized as a complex somatoform reaction (based on the argument of extremely high comorbidity with anxiety and depressive conditions) or as a functional disorder (based on stereotypical clinical manifestations).

The understanding of IBS as a psychosomatic condition as one that has combined psychopathogenesis seems to have the greatest perspectives in a clinical way. The study on psychological and behavioral components of IBS presents a promising area to understand ways of providing high-quality medical care for IBS patients [1,2,4,5,6].

Aim

To systematize and evaluate the triggers of anxiety in patients with mixed form of IBS.

Materials and methods

A prospective study was conducted over a period of 2022–2023 including 100 patients with the main diagnosis of IBS. A distribution of IBS forms was as follows: 67 individuals with IBS-D (ICD-10: K58.1), 12 individuals with IBS-C (ICD-10: K58.2), 21 individuals with IBS-M (ICD-10: K58.3). They all were enrolled in the study as voluntary participants in a closed-ended online survey for IBS community support group. A mean age of IBS group was 38.5 ± 6.1 years. The comparison group was presented by 100 healthy volunteers without diagnosed pathology of gastrointestinal (GI) tract (or any GI-associated complaints). A mean age of healthy volunteers was 29.5 ± 4.2 years.

The study relied on the following methods:

- anamnesic, was used during the main stage of the study to define the medical status of the contingent and a range of anxiety triggers. The method was implemented through online-interviews;

- psychodiagnostic, was used to determine the distribution of anxiety levels based on its triggers by structured psychodiagnostic interviews applied to the study contingent. Anxiety triggers were transformed to the structured

psychodiagnostic interviews and evaluated with the Likert scale. The method was implemented via the closed-ended online survey;

- statistical, was presented by the Pearson's χ^2 test. All calculations were performed on a personal computer using the Statistica 13.0 program (StatSoft, USA).

Results

To structurally evaluate triggers of anxiety in patients with IBS we managed to distribute 23 separate triggers in 3 categories (social activity violations, eating habits and diet restrictions, health concerns). Each category was associated with features of a specific mental disorder: social activity violations – social anxiety disorder; eating habits and diet restrictions – avoidant and restrictive food intake disorder; health concerns – hypochondriasis.

Anxiety level rating was collected according to the Likert scale in 5 ranks: "0" no anxiety (calm state); "1" – mild anxiety (slightly nervous); "2" – moderate anxiety (nervous); "3" – severe but controlled anxiety (very nervous or experiencing fear); "4" – uncontrolled anxiety (panicking).

Despite the fact, that mean values did not match the exact and reliable data on anxiety levels due to its pseudo-quantitative character, it could be useful for clinical understanding the differences between contingents (without accurate statistical analysis).

The categories of anxiety triggers were:

1. Social activity violations associated with agoraphobia: the set of triggers influencing psychological distress caused by a forced avoidance of social activities due to manifestations of IBS. The set included recreational activities, personal relations, study and labor activity, volunteering, etc. Distress distribution in the trigger set is presented in *Tables 1* and *2*.

The anxiety levels in healthy volunteers and IBS patients were compared in various social situations. In the healthy group, most volunteers reported low anxiety levels in most trigger situations with slight observed variations. However, in IBS group, higher mean anxiety levels were steadily reported in almost all trigger situations.

While walking outdoors, healthy volunteers reported a mean anxiety level of 0.12. In contrast, volunteers with IBS reported a mean anxiety level of 1.21. Walking in public places was associated with a mean anxiety level of 0.25 in healthy volunteers. However, volunteers with IBS reported a significantly higher mean anxiety level of 1.69. When visiting recreational events, healthy volunteers reported a mean anxiety level of 0.36 compared to that of 2.30 in volunteers with IBS. Healthy volunteers reported a mean anxiety level of 0.07 when visiting stores, that was minimal, and those with IBS reported a level of 1.63. A mean anxiety level associated with long-distance traveling was of 0.56 in healthy volunteers, but it was significantly higher, 2.93, in

Table 1. Healthy group: a distribution of anxiety levels in the trigger set of social activity violations

Triggers	The Likert scale anxiety level (n, %)					
	0	1	2	3	4	Mean (M)
Walking outdoors	96	0	4	0	0	0.12
Walking in public places	81	15	2	2	0	0.25
Visiting recreational events	79	9	9	3	0	0.36
Visiting stores	96	2	1	1	0	0.07
Long-distance traveling (more than 1 day)	66	19	9	5	1	0.56
Meeting friends or dating in public places	85	7	8	0	0	0.23
Visiting friend's apartment	90	8	2	0	0	0.22
Visiting appointments	57	22	17	4	0	0.68
Visiting healthcare facilities	10	35	39	10	6	1.68

Table 2. IBS group: a distribution of anxiety levels in the trigger set of social activity violations

Triggers	The Likert scale anxiety level (n, % = 100)					
	0	1	2	3	4	Mean (M)
Walking outdoors	28**	27**	41**	4	0	1.21
Walking in public places	13**	22	48**	17**	0	1.69
Visiting recreational events	4**	20*	27**	40**	9	2.30
Visiting stores	13**	28**	42**	17**	0	1.63
Long-distance traveling (more than 1 day)	5**	9*	19*	22**	45**	2.93
Meeting friends or dating in public places	12**	8	30**	31**	19**	2.37
Visiting a friend's apartment	15**	22**	31**	18**	13**	1.94
Visiting appointments	12**	23	34**	26**	5*	1.89
Visiting healthcare facilities	13	32	24*	24**	7	1.82

Significant differences (Pearson's χ^2 test): * – $p \leq 0.05$; ** – $p \leq 0.01$

Table 3. Healthy group: a distribution of anxiety levels in the trigger set of eating and diet restrictions

Triggers	The Likert scale anxiety level (n, % = 100)					
	0	1	2	3	4	Mean (M)
Eliminating desired food from a diet	74	22	4	0	0	0.30
Impulsive diet violations	77	14	7	2	0	0.34
Urges to the toilet right after a meal	94	2	4	0	0	0.14
Eating in social environment	96	1	2	1	0	0.08
Eating in public places	85	8	6	1	0	0.23
Breakfast before leaving home to work	91	7	2	0	0	0.11
Eating at a workplace	88	7	5	0	0	0.17

Table 4. IBS group: a distribution of anxiety levels in the trigger set of eating and diet restrictions

Triggers	The Likert scale anxiety level (n, % = 100)					
	0	1	2	3	4	Mean (M)
Eliminating desired food from a diet	26**	32	17**	12**	13**	1.54
Impulsive diet violations	19**	18	27**	23**	13**	1.93
Urges to the toilet right after a meal	8**	12**	33**	19**	28**	2.47
Eating in social environment	8**	13**	25**	28**	26**	2.51
Eating in public places	15**	10	24**	24**	27**	2.38
Breakfast before leaving home to work	21**	17*	21**	13**	28**	2.09
Eating at a workplace	17**	23**	21**	24**	15**	1.97

Significant differences (Pearson's χ^2 test): * – $p \leq 0.05$; ** – $p \leq 0.01$

volunteers with IBS. While meeting friends or dating in public places, healthy volunteers experienced a mean anxiety level of 0.23 and those with IBS reported a higher mean anxiety level of 2.37. A mean anxiety level when visiting a friend's apartment in healthy volunteers was of 0.22, indicating a

minimal anxiety, versus 1.94 in IBS volunteers, showing a moderate level of anxiety. Visiting appointments induced a mean anxiety level of 0.68 in healthy volunteers and 1.89 in those with IBS. Healthy and IBS volunteers reported a mean anxiety level of 1.68 and 1.82, respectively, when visiting healthcare facilities.

2. Eating and diet restrictions associated with eating behavior disorders: the set of triggers representing psychological distress caused by relations between eating habits and specific diets and consequences of gastronomic violations included anxiety about eating, diet restrictions, impulsive eating, social eating, eating in public places, etc. Distress distribution in the trigger set is presented in Tables 3 and 4.

An analysis of anxiety levels induced by eating and diet restrictions has shown that anxiety from moderate to uncontrolled was largely provoked by eating in formal environment. Strict dietary restrictions were found to trigger less anxiety than the consequences of impulsive eating. Volunteers of healthy group mostly reported low anxiety levels in most trigger situations with slight variations. However, in IBS group, higher mean anxiety levels were steadily reported.

A mean anxiety level of 0.30 was reported by healthy volunteers due to elimination of desired food from a diet, and IBS volunteers reported the mean anxiety level of 1.54. Impulsive diet violations provoked a mean anxiety level of 0.34 in healthy volunteers versus a significantly higher level of 1.93 in those with IBS. Mean anxiety levels associated with urges to the toilet right after a meal were of 0.14 and 2.47 in healthy and IBS volunteers, respectively. Eating in social environment caused a mean anxiety level of 0.08 in healthy volunteers, that was minimal, while volunteers with IBS reported a mean anxiety level of 2.51. Healthy volunteers reported a mean anxiety level of 0.23 when eating in public places, and volunteers with IBS indicated a significantly higher mean anxiety level of 2.38. Breakfast before leaving home to work aroused mean anxiety levels of 0.11 and 2.09 in healthy and IBS volunteers, respectively. Mean anxiety levels of 0.17 and 1.97 were induced by eating at a workplace in healthy volunteers, indicating a minimal anxiety, and in those with IBS, respectively.

3. Health concerns associated with hypochondriasis: the set of triggers representing psychological distress caused by concerns about current health condition and somatic and mental health perspectives, included hypochondriac anxiety, change in bowel habits, abdominal discomfort, etc. Distress distribution in the trigger set is presented in Tables 5 and 6.

An analysis of anxiety levels induced by health concerns has shown the prevalence of specific concerns on abdominal distress over non-specific ones. Unusual feelings in the abdomen, abdominal pain and episodes of obstipation were the dominant sources of anxiety in this trigger set. The majority of healthy volunteers reported low anxiety levels in most trigger situations with slight variations. Though in IBS group, higher mean anxiety levels were steadily reported in trigger situations.

Healthy volunteers and those with IBS reported mean anxiety levels of 0.57 and 1.55, respectively, associated with concerns about weight loss. Concerns about fatigue triggered mean anxiety levels of 0.38 and 2.08 in healthy and IBS volunteers, respectively. Concerns about stool

consistency and color induced mean anxiety levels of 0.19 and 2.11 in healthy volunteers and those with IBS. Healthy volunteers reported a mean anxiety level of 0.47 due to concerns about abdominal pain, that was minimal, while IBS volunteers reported a level of 2.77. Mean anxiety levels associated with concerns about intestinal obstruction were 0.24 and 1.77 in healthy volunteers and those with IBS, respectively. Concerns about unusual abdominal feelings caused mean anxiety levels of 0.15 and 2.72 in healthy and IBS volunteers, respectively. Mean anxiety levels due to concerns about a possibility of misdiagnosis were of 0.17 and 2.18 in healthy volunteers and those with IBS, respectively.

Discussion

IBS is gastrointestinal pathology with a complicated neurotic structure [6,8]. Although it is well known that IBS have strong comorbid relations with anxiety and depressive disorders, there is a lack of studies that focused on a specific anxiety that seriously affects the GI functioning and general quality of life [3,4].

The collected and analyzed data are consistent with studies in clinical psychology on the role of anxiety in manifestations and course of IBS [5,6], however we managed to use a relatively wide set of triggers to get just a general perspective on directions of the impact rather than conduct a thorough analysis.

Study limitations were presented by a lack of clinical data and medical histories of patients, that follows from methodology used to form the contingent. However, the study aimed at the systematization and evaluation of anxiety triggers, but not at detecting any clinical relations.

Other limitation was an absence of standardized and valid diagnostic tools for evaluating anxiety triggers in IBS, thus we used non-standardized set of questions that could not be reliably quantified and compared with other studies on specific anxiety patterns in IBS. In following studies, we are planning to solve this problem by developing a questionnaire with sufficient statistical significance.

Conclusions

1. In total, 23 triggers of anxiety in patients with IBS were systematized in 3 sets: social activity violations (9 triggers), eating and diet restrictions (7 triggers), health concerns (7 triggers). By structured online survey, the distribution of anxiety levels (from 0 to 4 according to the five-point Likert scale) provoked by each trigger was identified and compared between two groups of 100 individuals each, healthy and diagnosed with IBS.

2. In the healthy group, most volunteers reported low anxiety levels with slight variations in most trigger situations with the one exception of the moderate anxiety level due to visiting healthcare facilities. However, in IBS group, higher mean anxiety levels were steadily reported in all trigger situations.

3. The analysis of social activity trigger set has shown that IBS individuals presented the highest anxiety levels due to visiting recreational events, long-distance traveling and meeting friends or dating in public places, however other social activities also provoked higher anxiety levels than in healthy individuals. Eating and diet restrictions trigger set

Table 5. Healthy group: a distribution of anxiety levels in the trigger set of health concerns

Triggers	The Likert scale anxiety level (n, % = 100)					Mean (M)
	0	1	2	3	4	
Concerns about weight loss	64	17	17	2	0	0.57
Concerns about fatigue	78	9	10	3	0	0.38
Concerns about stool consistency and color	91	0	8	1	0	0.19
Concerns about abdominal pain	67	24	4	5	0	0.47
Concerns about intestinal obstruction	81	14	5	0	0	0.24
Concerns about unusual abdominal feelings	87	11	2	0	0	0.15
Concerns about a possibility of misdiagnosis	90	4	5	1	0	0.17

Table 6. IBS group: a distribution of anxiety levels in the trigger set of health concerns

Triggers	The Likert scale anxiety level (n, % = 100)					Mean (M)
	0	1	2	3	4	
Concerns about weight loss	37**	17	17	12**	17**	1.55
Concerns about fatigue	15**	20*	24**	24**	17**	2.08
Concerns about stool consistency and color	8**	29**	22**	26**	15**	2.11
Concerns about abdominal pain	8**	6**	26**	21**	39**	2.77
Concerns about intestinal obstruction	28**	17	25**	10**	20**	1.77
Concerns about unusual abdominal feelings	8**	4	25**	34**	29**	2.72
Concerns about a possibility of misdiagnosis	17**	23**	6	33**	21**	2.18

Significant differences (Pearson's χ^2 test): * – $p \leq 0.05$; ** – $p \leq 0.01$

has revealed the highest anxiety levels in IBS individuals due to urges to the toilet right after a meal, eating in social environment, eating in public places, and breakfast before leaving home to work. Other triggers also have shown considerably higher potential to cause anxiety in comparison with healthy individuals. Health concerns trigger set analysis has shown that concerns about fatigue, stool consistency and color, abdominal pain, unusual abdominal feelings, possibility of misdiagnosis, which were major triggers in the category, caused massive anxiety in IBS individuals, also higher than that in healthy individuals.

4. Data obtained seems to be not absolutely accurate due to obvious limitations of the study (online format, incomplete analysis of medical histories, absence of powerful statistical tools, small study population), but gives an insight to psychological and behavioral components of IBS that could be potentially useful for the development of diagnostic tools aimed at IBS psychological distress and mental comorbidity.

Funding

The research was conducted by authors without any external funding as a part of the preparation for the dissertation research, according to the subject of the research work at the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on the topic "Pathoplasty of mental diseases", state registration No. 0122U200819 (2022–2026).

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

Надійшла до редакції / Received: 22.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 09.07.2023

Схвалено до друку / Accepted: 12.07.2023

Information about the authors:

Chuhunov V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-1141-8184](https://orcid.org/0000-0002-1141-8184)

Horodokin A. D., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0001-7041-6683](https://orcid.org/0000-0001-7041-6683)

Kazakov V. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Neurology, Ophthalmology, Otolaryngology and Oncology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-3070-432X](https://orcid.org/0000-0002-3070-432X)

Havrish O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Neurology, Ophthalmology, Otolaryngology and Oncology, Lugansk State Medical University, Rivne, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-2065-359X](https://orcid.org/0000-0002-2065-359X)

Відомості про авторів:

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

Городокин А. Д., д-р філософії (PhD), асистент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Казаків В. Є., д-р мед. наук, доцент каф. психіатрії, неврології, офтальмології, отоларингології та онкології, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.
Гавриш О. В., канд мед. наук, доцент каф. психіатрії, неврології, офтальмології, отоларингології та онкології, Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

References

1. Lovell, R. M., & Ford, A. C. (2012). Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 10(7), 712-721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>
2. Long, M. D., & Drossman, D. A. (2010). Inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, or what?: A challenge to the functional-organic dichotomy. *The American journal of gastroenterology*, 105(8), 1796-1798. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.162>
3. Whitehead, W. E., Palsson, O. S., Levy, R. R., Feld, A. D., Turner, M., & Von Korff, M. (2007). Comorbidity in irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 102(12), 2767-2776. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01540.x>
4. Janssens, K. A., Zijlema, W. L., Joustra, M. L., & Rosmalen, J. G. (2015). Mood and Anxiety Disorders in Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia, and Irritable Bowel Syndrome: Results From the LifeLines Cohort Study. *Psychosomatic medicine*, 77(4), 449-457. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000161>
5. Goodwin, L., White, P. D., Hotopf, M., Stansfeld, S. A., & Clark, C. (2013). Life course study of the etiology of self-reported irritable bowel syndrome in the 1958 British birth cohort. *Psychosomatic medicine*, 75(2), 202-210. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31827c351b>
6. Bengtson, M. B., Aamodt, G., Vatn, M. H., & Harris, J. R. (2015). Co-occurrence of IBS and symptoms of anxiety or depression, among Norwegian twins, is influenced by both heredity and intrauterine growth. *BMC gastroenterology*, 15, 9. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0237-y>
7. Jerndal, P., Ringström, G., Agerforz, P., Karpefors, M., Akkermans, L. M., Bayati, A., & Simrén, M. (2010). Gastrointestinal-specific anxiety: an important factor for severity of GI symptoms and quality of life in IBS. *Neurogastroenterology and motility*, 22(6), 646-e179. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01493.x>
8. Jones, M. P., Chey, W. D., Singh, S., Gong, H., Shringarpure, R., Hoe, N., Chuang, E., & Talley, N. J. (2014). A biomarker panel and psychological morbidity differentiates the irritable bowel syndrome from health and provides novel pathophysiological leads. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39(4), 426-437. <https://doi.org/10.1111/apt.12608>
9. Ringström, G., Abrahamsson, H., Strid, H., & Simrén, M. (2007). Why do subjects with irritable bowel syndrome seek health care for their symptoms?. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42(10), 1194-1203. <https://doi.org/10.1080/00365520701320455>

Взаємозв'язок поліморфізму val158met гена COMT із тривожністю та варіабельністю ритму серця у дітей з синдромом подразненого кишківника

М. О. Семен^{1,2}, О. Л. Личковська^{1,2}, М. Я. Тиркус², Д. В. Камінський¹,
О. П. Єлісеєва¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів, Україна

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

Мета роботи – вивчення особливостей параметрів варіабельності ритму серця й особистісної тривожності, а також їх взаємозв'язку залежно від функціонального поліморфізму val158met гена катехол-О-метилтрансферази в дітей із синдромом подразненого кишківника.

Матеріали та методи. Обстежили 26 дітей віком 6–12 років із синдромом подразненого кишківника, що діагностований відповідно до Римських критеріїв IV. Попередньо всім пацієнтам здійснили молекулярно-генетичне дослідження однонуклетидного поліморфізму val158met гена катехол-О-метилтрансферази методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. Варіабельність ритму серця оцінили за допомогою кардіоінтервалографії (Нейрософт), короткі 5-хвилинні записи у фоновій пробі. Для визначення рівня особистісної тривожності використали опитувальник CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale). Для статистичного аналізу застосували Microsoft Excel 2016 та GraphPad Prism 5.

Результати. Залежно від функціонального поліморфізму гена катехол-О-метилтрансферази обстежених поділили на 3 групи: генотип 472 GA (Val/Met) COMT – 8 осіб; генотип 472 AA (Met/Met) – 10 дітей; генотип 472 GG (Val/Val) – 8 випадків. Часові та спектральні параметри варіабельності ритму серця (ВРС) суттєво відрізнялися у кожній із груп. Найвищий рівень тривожності та найбільший відсоток LF-коливань (переважно симпатична активність) у структурі ВРС визначили в пацієнтів із генотипом Met/Met. Діти з генотипом Val/Val мали істотно нижчий рівень тривожності та порушення автономного балансу з домінуванням HF-коливань (парасимпатична активність). Прямі кореляційні зв'язки середньої сили між тривожністю та параметрами варіабельності ритму серця виявили в групах Val/Val і Val/Met, а в пацієнтів із генотипом Met/Met таких взаємозв'язків не було.

Висновки. Аналіз впливу функціонального поліморфізму val158met гена катехол-О-метилтрансферази на рівень особистісної тривожності та параметри варіабельності ритму серця показав низку особливостей, що важливі для кращого розуміння порушень цереброінтестинальної взаємодії та стресостійкості в дітей із синдромом подразненого кишківника. Ці відомості можна використати для удосконалення чинних схем лікування шляхом доповнення їх різними засобами активаційної терапії, психотерапії, психофармакотерапії.

Ключові слова:

ген COMT, особистісна тривожність, варіабельність ритму серця, синдром подразненого кишківника, діти.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 439-446

*E-mail: martasemen4@gmail.com

Association between Val158Met polymorphism in the COMT gene with anxiety and heart rate variability in children with irritable bowel syndrome

M. O. Semen, O. L. Lychkovska, M. Ya. Tyrkus, D. V. Kaminsky, O. P. Yelisyeyeva

The aim of this study was to examine the peculiarities of trait anxiety and heart rate variability parameters as well as their relationship depending on the catechol O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism in children with irritable bowel syndrome.

Materials and methods. A total of 26 children aged 6–12 years with a verified diagnosis of irritable bowel syndrome according to the Rome IV criteria were examined. Beforehand, all the patients underwent molecular genetic testing for the COMT Val158met single nucleotide polymorphism by using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method. Heart rate variability was analyzed via cardiointervalography (Neurosoft) based on short five-minute resting-state ECG recordings.

The CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale) test was used to measure trait anxiety levels. The Pearson's test was used to assess correlations between heart rate variability parameters and anxiety levels. Data were processed using Microsoft Excel 2016 and analyzed with GraphPad (Prism 5.0).

Results. Depending on the functional COMT Val158met polymorphism, all the patients were allocated to 3 groups: 8 children with 472 GA (Val/Met) COMT genotype; 10 children with 472 AA (Met/Met) genotype; 8 children with 472 GG (Val/Val) genotype. Time and frequency domain parameters of heart rate variability were significantly different in each group.

The highest level of anxiety and the largest percentage of LF component (mainly sympathetic activity) in the structure of heart rate variability was noted among Met/Met carriers. Val/Val carriers had a significantly lower anxiety level and an autonomic imbalance with a higher percentage of HF component (parasympathetic activity). Positive correlations between trait anxiety and heart rate variability parameters were found only in Val/Val and Val/Met groups.

Key words:

COMT gene, trait anxiety, heart rate variability, irritable bowel syndrome, children.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 439-446

Conclusions. Our study has revealed the influence of the COMT Val158met polymorphism on the level of trait anxiety and heart rate variability parameters. It is important for a better understanding of the gut-brain axis dysregulation and impaired stress resilience in children with irritable bowel syndrome. Also, these data could be used to improve current schemes for the treatment of irritable bowel syndrome, supplementing them with activation therapy, psychotherapy, psychopharmacotherapy.

Синдром подразненого кишківника (СПК) – хронічний функціональний гастроінтестинальний розлад, що характеризується абдомінальним болем і змінами частоти та/або консистенції випорожнень, а також позакишковими проявами [1]. Концептуальною моделлю виникнення СПК вважають порушення двосторонніх взаємодій на осі «кишківник – центральна нервова система (ЦНС)» [2]. При СПК не виявляють будь-яких структурних аномалій травної системи, а отже діагностика та класифікація розладу ґрунтується тільки на асоційованих клінічних симптомах [1,3].

Виникнення СПК пов'язане із феноменом вісцеральної гіперчутливості, порушенням модуляції болю, змінами в метаболізмі нейротрансмітерів, розладами моторики, хронічним стресом та автономною дисфункцією [1,2]. Саме автономна нервова система (АНС) відповідає за взаємозв'язок між ЦНС та ентеральною нервовою системою. Відповідно, автономна дисфункція відіграє вкрай важливу роль у виникненні функціональних гастроінтестинальних розладів (ФГІР) [4,5].

«Золотим стандартом» неінвазивного оцінювання стану АНС вважають варіабельність ритму серця (ВРС), оскільки ця методика є інформативною, високочутливою та доступною [5,6]. Крім того, ВРС застосовують для вивчення особливостей функціонально-метаболічного резерву й адаптаційних можливостей організму у відповідь на дію стресорів [7,8]. У доступній фаховій літературі виявили обмежену кількість робіт, де наведено відмінності параметрів ВРС у дітей із СПК. Так, M. Jarett et al. не виявили відмінності парасимпатичної активності в дітей із функціональним абдомінальним болем і СПК та групою контролю [9], а G. Chelimsky et al. визначили достовірно нижчу кардіовагальну модуляцію в підлітків із ФГІР порівняно з контролем [10]. Дещо інші дані наведено в нашому попередньому дослідженні: крім зниження загальної потужності ВРС у дітей із СПК виявили тенденцію до дефіциту симпатичної активності [11].

Відомо, що крім АНС, регуляція цереброінтестинальної взаємодії також відбувається за допомогою гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикотропної (ГТАК) осі, яка активується під впливом стресорів різного ґенезу [12,13]. Хронічний стрес пов'язаний із порушеннями метаболізму, виникненням феномену вісцеральної гіперчутливості та змінами моторної, секреторної та бар'єрної функцій кишківника [13,14]. Як наслідок виникають соматичні симптоми, що також посилюють психоемоційні розлади (тривожність, депресію тощо), спричиняючи істотне погіршення якості життя пацієнтів, обмеження та зниження адаптаційних можливостей організму [14,15].

Оптимальна реакція-відповідь на стрес формується двома фазами адаптації: негайною, короткотривалою (симптоадреналова система) та тривалою (шляхом ГТАК осі) [16,17]. Ефективність симптоадреналової мобілізації енергетичних ресурсів істотно детермінується адекватним обміном катехоламінів, найперше – адреналіну та норадреналіну [18]. Важливу роль у їх збалансованому метаболізмі відіграє своєчасна утиліза-

ція, що суттєво залежить від ферментативної активності катехол-О-метилтрансферази (COMT, EC 2.1.1.6) [19]. Цей ензим переносить метильну групу S-аденозилметіоніну за наявності магнію до різних катехоламінів і катехолів, спричиняючи їхню деградацію [16].

Функціональний однонуклеотидний поліморфізм COMT-гена val158met (*rs4680*) спричиняє заміну амінокислоти валіну (Val) на метіонін (Met) в позиції 158 і визначає активність ферменту [20]. За даними наукової літератури, ферментативна активність COMT в осіб із генотипом Val/Val на 40 % вища порівняно з Met/Met, а гетерозигота Val/Met забезпечує її проміжну активність [21]. У попередньому дослідженні встановили: в дітей із СПК вищою є частота гомозигот 472 GG (Val/Val) й, особливо, 472 AA (Met/Met) COMT, а в групі контролю достовірно частіше виявляли гетерозиготний генотип 472 GA (Val/Met) COMT [22]. Отже, генетично детерміновані зміни метаболізму катехоламінів впливають і на функціонування ГТАК осі, й на активність АНС, що разом позначається на порушенні цереброінтестинальної взаємодії [23,24].

Механізми формування СПК складні, передбачають залучення різних регуляторних систем. Питання щодо механізмів виникнення розладу залишається відкритим, особливий науковий інтерес викликають зв'язки між окремими ланками на осі «кишківник – ЦНС».

Мета роботи

Вивчення особливостей параметрів варіабельності ритму серця й особистісної тривожності, а також їх взаємозв'язку залежно від функціонального поліморфізму val158met гена катехол-О-метилтрансферази в дітей із синдромом подразненого кишківника.

Матеріали і методи дослідження

Учасники дослідження – 26 пацієнтів педіатричного відділення Львівської обласної дитячої клінічної лікарні «Охматдит» віком від 6 до 12 років ($8,4 \pm 2,0$ року) із діагнозом СПК, що встановлений за Римськими критеріями IV [3]. Серед обстежених – 12 (46,2 %) хлопчиків і 14 (53,8 %) дівчат. Комплексне обстеження пацієнтів передбачало клініко-анамнестичне оцінювання, загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові й ультразвукове дослідження внутрішніх органів, копрологічне дослідження, виключення гельмінтозів, посів калу, скринінг целіакії (за показаннями), визначення фекального кальпротектину.

Після виключення органічної патології кишківника та верифікації діагнозу дітей було включено в основну групу. У 10 пацієнтів (38,5 %) діагностували СПК із закрепами, в 7 (26,9 %) – СПК із проносами, у 9 (34,6 %) осіб визначили СПК із попереминими закрепами та проносами. Батьки дітей підписали інформовані згоди щодо участі в дослідженні, що схвалене комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національ-

Таблиця 1. Параметри варіабельності ритму серця, що досліджували

Параметри, одиниці вимірювання	Значення	Фізіологічна інтерпретація
Часові параметри		
SDNN, мс	Стандартне відхилення значень RR-інтервалів	Характеризує функціональний стан механізмів регуляції, показує сумарний вплив симпатичного та парасимпатичного відділів АНС
RMSSD, мс	Квадратний корінь із середньоквадратичних різниць послідовних інтервалів RR	Характеризує переважно активність парасимпатичного відділу АНС
pNN50, %	Відсоток послідовних RR-інтервалів, що відрізняються більше ніж на 50 мс	Характеризує активність переважно парасимпатичного відділу нервової системи
CV, %	Коефіцієнт варіації	За фізіологічним змістом не відрізняється від SDNN і є нормованим за ЧСС. $CV = SDNN / RRNN \times 100\%$, де RRNN – середня тривалість кардіоінтервалів
Спектральні параметри		
TP, мс ²	Загальна спектральна потужність (0,01–0,40 Гц)	Показує сумарну активність регуляційних компонент серцевого ритму
VLF, мс ²	Дуже низькочастотні коливання (0,01–0,04 Гц)	Включає активність нейрогуморального компонента регуляції та церебральні ерготропні впливи
LF, мс ²	Низькочастотні коливання (0,04–0,15 Гц)	Характеризує переважно симпатичну активність, але певною мірою залежить від активності парасимпатичного відділу АНС
HF, мс ²	Високочастотні коливання (0,15–0,40 Гц)	Відбиває вагусний компонент регуляції серцевого ритму
LF/HF	Відношення низькочастотних до високочастотних компонент спектру	Характеризує баланс між симпатичними та парасимпатичними впливами на ритм серця
LF norm	Потужність спектра на частоті 0,05–0,15 Гц, виражена в нормалізованих одиницях $LF_{n.u.} = LF / (TP - VLF) \times 100\%$	Характеризує переважно симпатичну активність
HF norm	Потужність спектра на частоті 0,15–0,4 Гц, виражена в нормалізованих одиницях $HF_{n.u.} = HF / (TP - VLF) \times 100\%$	Відбиває парасимпатичний компонент регуляції серцевого ритму

ного медичного університету імені Данила Галицького (протокол від 26.10.2020 № 7).

Критерії залучення в дослідження: СПК, діагностований відповідно до Римських критеріїв IV; вік пацієнтів від 6 до 12 років, відсутність хронічних супутніх захворювань (крім інших функціональних гастроінтестинальних розладів, патогенетично пов'язаних із СПК); інформована згода батьків і дитини на участь у дослідженні; проживання з народження в межах Львова та Львівської області (Карпатська гено-географічна зона). Критерії виключення з дослідження: вік пацієнта до 6 років або понад 12 років; відсутність згоди батьків і/або дитини на участь у дослідженні; діти з внутрішньо переміщених сімей; наявність супутньої вродженої та набутої патології.

Молекулярно-генетичне дослідження однонуклетидного поліморфізму val158met гена COMT *rs4680* виконали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» з наступним аналізом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів. Використовували суміш dDNTP, термостійку DreamTaq Green ДНК полімерази, олігонуклеотиди й ендонуклеазу рестрикції (ThermoFisher scientific, USA). Специфічність ПЛР-продуктів визначали послідовністю специфічних праймерів, температурою відпалу та складом реакційного ТБЕ-буфера. Електрофорез тотальної ДНК і продуктів ПЛР виконали в 2% агарозному гелі в камері для горизонтального електрофорезу «MGU-202Т». Електрофореграми сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі «ЕСХ-15.М». Результати сканування гелів знімали цифровою камерою «Gel Imager» через червоний світлофільтр на ультрафіолетовому транслюмінаторі при довжині хвилі 256 нм. Дослідження здійснили в лабораторії генетичних досліджень ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів).

Для вивчення особливостей регуляторних систем (нейрогуморальних механізмів і функціонального стану АНС), а також для визначення адаптаційного потенціалу

організму використали методику варіабельності ритму серця (ВРС), який оцінювали за допомогою електрокардіографа ВНС-мікро та відповідного програмного забезпечення (Neurosoft). ВРС досліджували у фоновій пробі (в положенні лежачи) в тихій кімнаті за температури 20–22 °С, тривалість запису – 5 хвилин. Результати інтерпретували відповідно до кардіоритмологічних стандартів (розклад Фур'є для аналізу RR інтервалів) [25]. У таблиці 1 наведено перелік часових і спектральних параметрів ВРС, що оцінювали, а також їхні фізіологічні значення.

Рівень тривожності оцінювали за допомогою тесту CMAS (Children's Manifest Anxiety Scale). Особистісна тривожність (trait anxiety), яку дає змогу виявити цей опитувальник, на протиположну реактивній тривожності, не пов'язана з певною стресовою ситуацією, а є доволі стійкою рисою особистості дитини. Основа для первинного варіанта тесту [26] – шкала явної тривожності для дорослих MAS (Manifest Anxiety Scale). Для дитячого варіанта тесту обрали 42 твердження, що відповідали ознакам тривожного розладу в дітей. Зважаючи на те, що діти мають схильність шукати «правильні», «бажані» відповіді, до опитувальника було додано 11 пунктів (Lie Scale). Під час тесту дитина оцінює кожне твердження як «правильне» або «неправильне», і чим більша кількість позитивних відповідей, тим вищий рівень тривожності в пацієнта. Як підвищений рівень особистісної тривожності в дітей віком 6–12 років визначили 14 балів і більше.

Для статистичного опрацювання даних використали програмне забезпечення MS Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) та GraphPad Prism 5 (США, № ліцензії 05f97cf7525c20b56c73b7b6fc485b1f) відповідно до загальноприйнятих методів математичної статистики. Кількісні змінні наведено як медіана, 25 і 75 перцентилі (параметри ВРС), а також середнє значення і стандартне відхилення (рівень тривожності). Нормальність розподілу змінних визначали за тестом Шапіро–Вілка. Для

Таблиця 2. Параметри варіабельності ритму серця в дітей із СПК і різними генотипами локусу 472 G>A (Val158Met) гена COMT (катехол-О-метилтрансферази), Me [25 %; 75 %]

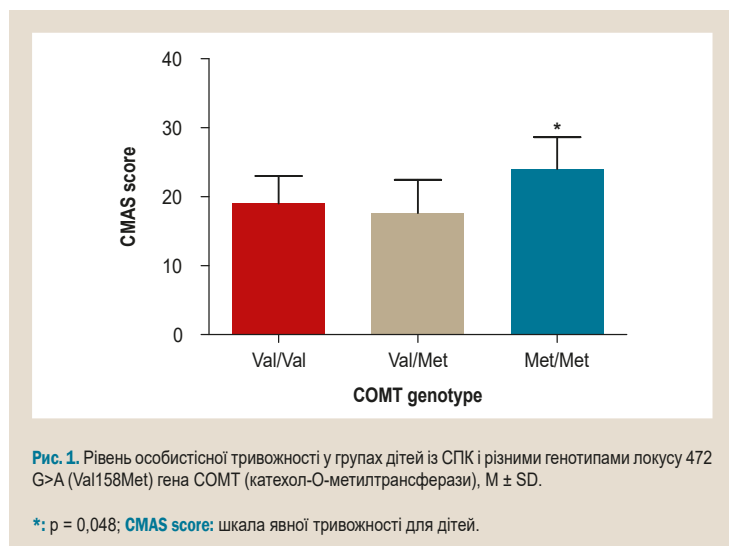
Параметри, одиниці вимірювання	Val/Val, n = 8	Val/Met, n = 8	Met/Met, n = 10	p
SDNN, ms	73 [51; 91]	48 [35; 57]	51 [42; 87]	0,102
RMSSD, ms	80 [48; 104]	51 [30; 59]	52 [34; 97]	0,257
pNN50, %	40 [21; 59]	24 [9; 35]	29 [10; 53]	0,367
CV, %	10,2 [7,9; 11,9]	6,7 [4,8; 8,9]	7,8 [6,2; 10,6]	0,057
TP, ms ²	5100 [2585; 7994]	1225 [1030; 2806]	2168 [1438; 6831]	0,026*
VLF, ms ²	772 [727; 1333]	556 [226; 715]	527 [413; 800]	0,019*
LF, ms ²	1313 [627; 1975]	387 [212; 930]	904 [450; 2366]	0,045*
HF, ms ²	2769 [1196; 4712]	541 [294; 1211]	826 [376; 3753]	0,037*
LF norm	29,1 [22; 48]	41,8 [30; 51]	50,8 [38; 64]	0,062
HF norm	70,9 [52; 78]	58,2 [49; 70]	49,2 [36; 62]	0,062
LF/HF	0,42 [0,28; 0,96]	0,74 [0,44; 1,03]	1,04 [0,54; 1,79]	0,062
VLF, %	21,1 [13; 29]	32,2 [24; 44]	24,5 [12; 45]	0,202
LF, %	23,2 [17; 37]	27,3 [21; 35]	35,8 [25; 45]	0,177
HF, %	53,2 [41; 66]	39,2 [28; 54]	38 [24; 55]	0,280
HR, bpm	84 [75; 92]	88 [86; 91]	81 [71; 98]	0,385

HR: частота серцевих скорочень, уд./хв; *: достовірна різниця між групами.

Таблиця 3. Коефіцієнт кореляції Пірсона (r) між рівнем тривожності та показниками ВРС у дітей із СПК залежно від функціонального поліморфізму rs4680 гена COMT

Показник, одиниці вимірювання	Val/Val, n = 8		Val/Met, n = 8		Met/Met, n = 10	
	Коефіцієнт Пірсона, r	p	Коефіцієнт Пірсона, r	p	Коефіцієнт Пірсона, r	p
TP, ms ²	+0,43	0,287	+0,64	0,089	+0,27	0,447
VLF, ms ²	+0,91	0,002*	+0,48	0,233	-0,21	0,559
LF, ms ²	+0,75	0,034*	+0,77	0,025*	+0,05	0,888
HF, ms ²	+0,15	0,721	+0,55	0,158	+0,42	0,225

*: вірогідна різниця між групами.



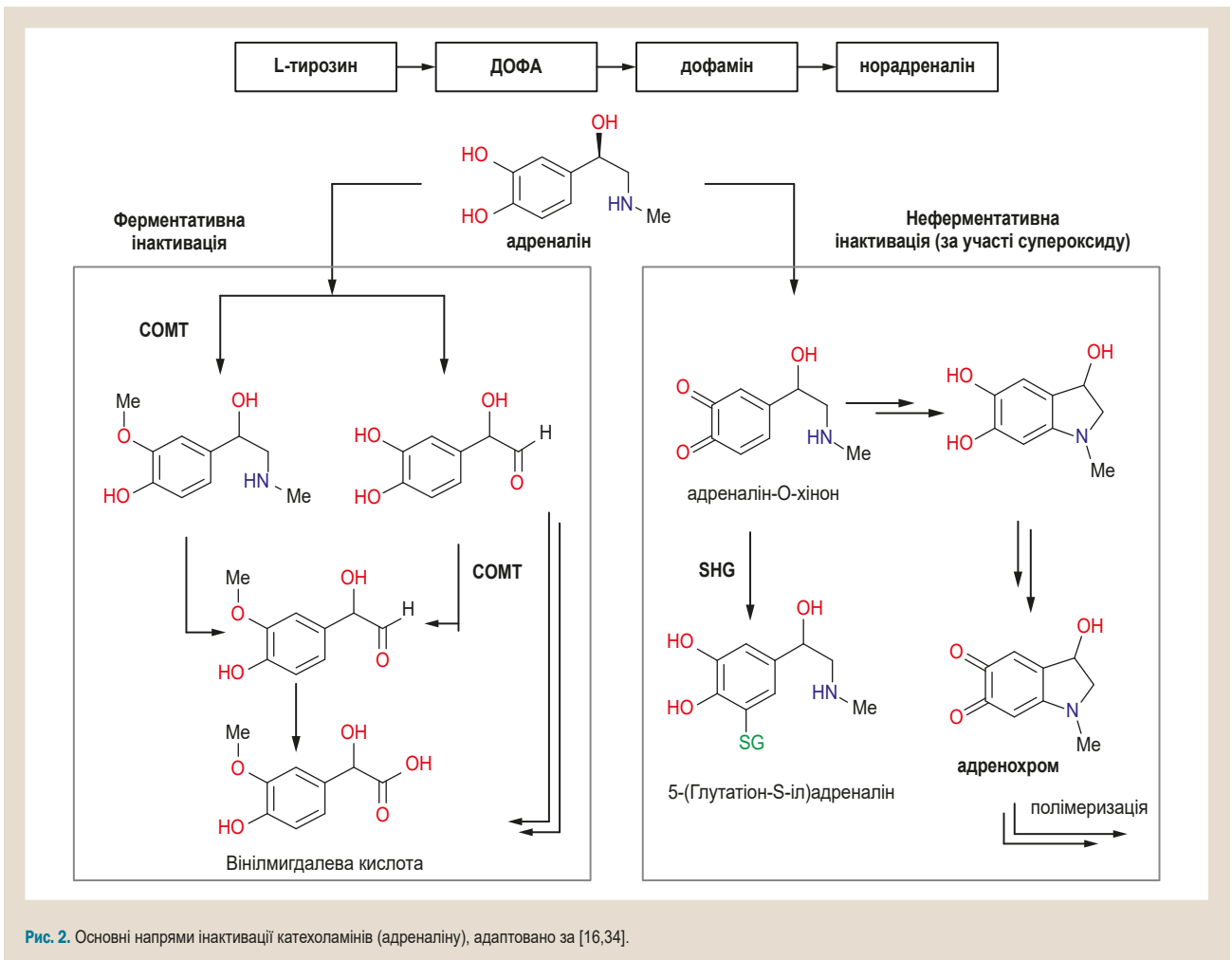
параметричних змінних (рівень тривожності) вірогідність різниці між середніми величинами у вибірках визначали за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA, враховуючи корекцію Бонферроні. Для непараметричних змінних (параметри ВРС) вірогідність різниці між медіанами у вибірках визначали за допомогою тесту Крускала–Воїса, статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за критерієм Даннета. Кореляційний зв'язок між рівнем тривожності та параметрами ВРС встановлювали за допомогою кореляційного коефіцієнта Пірсона. Величину $p < 0,05$ вважали статистично значущою.

Результати

Залежно від функціонального поліморфізму rs4680 гена COMT пацієнтів поділили на 3 групи: у 8 дітей виявлено гетерозиготний генотип 472 GA (Val/Met) COMT, у 10 – гомозиготу 472 AA (Met/Met), у 8 обстежених – 472 GG (Val/Val). Такий поділ дав змогу виявити особливості особистісної тривожності та параметрів ВРС у групах дітей із різними генотипами. Так, найвищий рівень тривожності мали пацієнти з гомозиготою Met/Met – $24,0 \pm 1,6$ бала ($p = 0,048$). У групах Val/Val та Val/Met показник особистісної тривожності істотно нижчий, становив $19,0 \pm 4,0$ та $17,6 \pm 1,7$ бала відповідно (рис. 1).

Дослідження ВРС показало відмінності, притаманні для кожного генотипу, незважаючи на те, що до кожної групи потрапили пацієнти і з високими, і з низькими значеннями параметрів ВРС (табл. 2). Зазначимо, що найбільш однорідною за часовими та спектральними показниками ВРС була саме група з гетерозиготним генотипом Val/Met, який вважають протективним щодо виникнення СПК [22,24]. Групи дітей із гомозиготними генотипами Val/Val і Met/Met більш неоднорідні, зі значними відмінностями параметрів ВРС.

Детальний аналіз внутрішньої структури спектра ВРС пацієнтів кожної з груп виявив істотні відмінності, що асоціюється з різною функціональною активністю ферменту COMT залежно від генотипу. Як показано в нашому попередньому дослідженні, дітям із СПК притаманні зниження загальної ВРС (TP) і порушення внутрішньої структури спектра: дефіцит симпатичної активності (LF-коливання), зниження парасимпатичної



активності (HF-коливання), а отже і вища активність нейрогуморальних впливів (VLF-коливання) [11]. Зазначимо, що такий розподіл спектральних компонент характерний для групи з гетерозиготним генотипом Val/Met. Виявлена дисфункція автономної нервової системи підтверджена також часовими параметрами ВРС, особливо rN50 та CV (табл. 2).

Відмінний профіль показників ВРС виявили у групах дітей із гомозиготними генотипами. Так, пацієнти з групи Val/Val, для якої характерна найвища активність COMT, мали найнижчу активність симпатичної нервової системи, але високий відсоток HF-коливань (53 % у структурі спектра) забезпечив найвищу загальну спектральну потужність ВРС (за значенням TP). Внаслідок цього значення всіх часових параметрів ВРС також найвищі в пацієнтів цієї групи. У пацієнтів із генотипом Met/Met, що асоційований із найнижчою активністю COMT, визначили найвищий відсоток LF-коливань (36 % у структурі спектра) і знижену активність HF-коливань (38 %). Загалом внутрішня структура спектра ВРС характеризує низьку стресостійкість; це підтверджено найвищим рівнем особистісної тривожності в пацієнтів цієї групи.

Оскільки ВРС – чутливий маркер оцінювання стрес-асоційованих порушень, важливо дослідити взаємозв'язки між її параметрами та рівнем особистісної тривожності залежно від функціонального поліморфізму rs4680 гена COMT. Звернули увагу на абсолютно відмін-

ний характер кореляційних зв'язків, що вивчали, у кожній із груп (табл. 3). У дітей із гетерозиготним генотипом Val/Met вони прямі середньої сили, крім сильного зв'язку з параметром LF ($p = 0,025$). У групі гомозигот 472 Val/Val кореляційні зв'язки прямі, але різної сили: слабкий – із HF, середньої сили – з TP, сильні – з VLF ($p = 0,002$) та LF ($p = 0,034$). У дітей із генотипом Met/Met, котрі мали найвищий рівень тривожності, ці зв'язки різні, переважно слабкі (табл. 3). Крім того, саме в цій групі не виявили зв'язок із параметром LF ($r < 0,1$). Очевидно, такі особливості кореляційних зв'язків можуть бути співвіднесені саме з різною активністю COMT у кожній із груп дослідження [21,24].

Обговорення

Особливості ВРС відповідно до функціонального поліморфізму val158met гена COMT досліджені недостатньо, у доступній фаховій літературі виявили лише кілька таких робіт. Так, A. Mueller et al. виявили: у відповідь на дію стрес-фактора для дітей із гомозиготним генотипом Val/Val характерне більш стрімке зниження ВРС (за параметром RMSSD), а також її повільніше відновлення порівняно з обстеженими з генотипом Met/Met [23]. Chang H. A. et al. визначили: у молодих людей із генералізованим тривожним розладом, які мали хоча б одну Met алель, нижча парасимпатична активність (амплітуда

HF-коливання), що, до того ж, асоціювалася з вищим рівнем тривожності, ніж в обстежених із гомозиготним генотипом Val/Val [27].

Зауважимо, в науковій літературі наведено суперечливі результати щодо впливу функціонального поліморфізму val158met гена COMT на рівень тривожності. Niarchou M. et al. не виявили зв'язки між генотипом і виникненням тривожних розладів у дітей віком 8–12 років [28]. Втім, M. McGrath et al. встановили: у здорових жінок гомозиготний генотип Val/Val асоціювався з підвищеним ризиком тривожно-фобічних розладів (OR = 1,99, 95 %; CI 1,17–3,40) [29]. У роботі Fernández-de-Las-Peñas C. et al., котрі обстежили жінок із хронічною мігренню, показано істотно вищий рівень тривожності та депресії саме в групі пацієнтів із гомозиготним генотипом Met/Met [30]. Подібні дані отримали A. Hajj et al., визначили вищий рівень тривожності та депресії у жінок, хворих на рак молочної залози, з гомозиготним генотипом Met/Met [31].

Результати нашого дослідження показали достовірно вищий рівень особистісної тривожності ($p = 0,048$) у дітей із СПК з генотипом Met/Met порівняно з обстеженими з Val/Val та Val/Met. Імовірно, це можна пояснити найнижчою активністю ферменту COMT у цій групі, що призводить до порушення утилізації катехоламінів (їх надмірне накопичення – фактор ризику виникнення стрес-асоційованих порушень, зокрема тривожності) [32].

Несвоєчасна елімінація адреналіну й норадреналіну, що водночас є нейротрансмітерами та гормонами, може спричинити додаткове поглиблення стресу. Фермент інактивації катехоламінів COMT – один із ключових модуляторів активності симпатoadrenalової системи, що істотно детермінує ефективність реакції-відповіді організму на дію стресорів [19]. Отже, генетично детермінована активність COMT може мати вагомий вплив на формування потенціалу стресостійкості організму. Зауважимо: за умови низької ферментативної активності COMT елімінацію катехоламінів більшою мірою забезпечують інші метаболічні шляхи (окремі з них наведено на рис. 2). Залучення неферментативного механізму окиснення катехоламінів до адренохрому (хіноїдна оксидация адреналіну) за участю супероксиду може бути причиною неконтрольованого характеру вільнорадикальних реакцій і поглиблення окисного стресу [17,33].

Відомо, що найнижча активність COMT призводить до тривалої циркуляції катехоламінів у крові та клітинах-ефекторах, а отже може спричинити поглиблення хронічного стресу. За таких умов до інактивації катехоламінів долучаються інші метаболічні шляхи, як-от неферментативна інактивація за участю вільних радикалів (рис. 2). Внаслідок цього утворені при хіноїдній оксидации реактивні недоокиснені метаболіти можуть бути тригером нових норадренергічних / адренергічних реакцій («стрес на стрес») [16,20,35]. При цьому ВРС формується переважно шляхом симпатичної нервової системи (LF), центральних церебральних впливів (VLF) із певним дефіцитом HF-коливань (активність парасимпатичної нервової системи).

Саме таку внутрішню структуру спектра виявили в пацієнтів із генотипом Met/Met; це підтверджено і в роботах інших авторів [27]. Тривале напруження адаптаційних реакцій призводить до порушення стресостійкості

організму та може бути підґрунтям для істотно вищого рівня особистісної тривожності в пацієнтів цієї групи. ВРС, що є чутливим маркером хронічного стресу, при цьому знижується, а у внутрішній структурі зменшується амплітуда HF-коливань із переважанням VLF- та LF-коливань. Зауважимо, що під час кореляційного аналізу в дітей із генотипом Met/Met виявили слабкий зв'язок між показниками ВРС і тривожності. Відсутність кореляції з параметром LF у цій групі можна пояснити не лише найнижчою активністю COMT, але й більшим залученням інших метаболічних шляхів елімінації катехоламінів, особливо хіноїдної оксидации (рис. 2).

Разом із тим, діти з гомозиготним генотипом Val/Val мали найвищу загальну ВРС і північний відсоток HF-коливань у структурі спектра. Найвища ферментативна активність COMT, що, за даними наукової літератури, притаманна цій групі, може бути причиною надмірно швидкої елімінації катехоламінів [16,21]. Це спричиняє певний дефіцит норадренергічних / адренергічних впливів у забезпеченні ефективної реакції-відповіді організму на дію стресорів. Підтвердженням є низький відсоток LF-коливань у структурі спектра ВРС і значне порушення автономного балансу в пацієнтів. Крім того, кореляційний аналіз показав: особистісна тривожність у цій групі істотно залежала не тільки від симпатичної ланки АНС, але й тісно пов'язана з центральними церебральними впливами. Втім, наголосимо на високій парасимпатичній активності (за параметрами RMSSD і HF), що може бути чинником ефективнішого відновлення функціонально-метаболічного резерву організму. Подібні результати одержали Y. A. Chang et al., які також виявили в осіб із генотипом Val/Val вищу парасимпатичну активність (HF), а отже і нижчий рівень тривожності, порівнюючи з носіями Met-алелей [27].

У групі дітей із гетерозиготним генотипом Val/Met, для якого характерна проміжна активність ферменту COMT, визначили найнижчий рівень тривожності. Втім, аналіз структурних компонент ВРС показав доволі високий ступінь залучення центральних церебральних впливів (VLF) і тенденцію до зниженої активності автономної ланки регуляції (LF, HF). Безумовно, саме такий розподіл спектральних показників зумовив низьку загальну ВРС (за параметром TP). Ба більше, виявлений сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем тривожності та показником LF вказує на певну напруженість механізмів регуляції ВРС симпатичною нервовою системою.

Аналіз впливу функціонального поліморфізму rs4680 гена COMT на рівень особистісної тривожності та ВРС показав низку особливостей, важливих для кращого розуміння порушень цереброінтестинальної взаємодії та стресостійкості в дітей із СПК. Припускаємо, що найвищий рівень особистісної тривожності та дефіцит HF-коливань у структурі спектра ВРС пацієнтів із генотипом Met/Met можна пояснити тривалою циркуляцією катехоламінів та їхніх недоокиснених метаболітів, що спричиняє поглиблення стрес-асоційованих розладів [20,35]. Цікаво, що в пацієнтів із генотипом Val/Val виявили іншу структуру спектра ВРС: високий відсоток HF-коливань, а отже виражений зсув автономного балансу (LF/HF) з домінуванням парасимпатичної активності. Як правило, така ВРС асоціюється з вищою

стресостійкістю, зниженою реактивністю, тобто нижчим рівнем тривожності. В осіб із гетерозиготним генотипом Val/Met також виявили інші особливості ВРС, що характеризували знижену стресостійкість, спричинену недостатньою активністю автономної нервової системи та, як наслідок, посиленням центральних церебральних впливів (VLF).

Результати, що одержали під час дослідження, можна використати для удосконалення чинних схем лікування СПК у дітей, додавши до них різні засоби активаційної терапії, психотерапії, психофармакотерапії, залежно від функціонального поліморфізму гена COMT.

Висновки

1. Результати дослідження підтвердили наявність асоціації між генотипом поліморфізму *rs4680* гена COMT, рівнем особистісної тривожності та параметрами ВРС у дітей із СПК.

2. Найвищий рівень особистісної тривожності та найбільший відсоток LF-коливань у структурі ВРС виявили в пацієнтів із гомозиготним генотипом Met/Met COMT. Це може бути зумовлено найнижчою ферментативною активністю COMT.

3. У дітей із гомозиготним генотипом Val/Val визначили істотно нижчий рівень особистісної тривожності, дефіцит LF-коливань і порушення автономного балансу в бік домінування HF-коливань. Це може бути спричинене найвищою ферментативною активністю COMT.

4. Кореляційний аналіз між рівнем особистісної тривожності та параметром LF, що асоціюється з активністю симпатичної нервової системи, показав сильний взаємозв'язок у групах Val/Val і Val/Met. У пацієнтів із генотипом Met/Met не виявили такої кореляції, що може вказувати на активніше залучення інших, крім COMT, шляхів деградації катехоламінів.

Перспективи подальших досліджень. Моніторинг ВРС може бути перспективним неінвазивним методом не тільки для оцінювання функціональних резервів організму. Так, його можна виконувати в динаміці для контролю за ефективністю призначеного лікування. Крім того, результати дослідження дають підстави пропонувати оцінювання ВРС в ортостазі та після нестривалого стресового навантаження (опитувальники, навчальні завдання, фізичні вправи). Це дасть змогу уточнити ефективність реакції-відповіді та потенціалу стресостійкості організму (за динамікою змін загальної ВРС і внутрішньої структури спектра).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 23.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 06.06.2023

Відомості про авторів:

Семен М. О., аспірант каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-8464-7412

Личковська О. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8789-6310

Тиркус М. Я., канд. біол. наук, старший науковий співробітник, відділення діагностики спадкової патології, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів.
ORCID ID: 0009-0006-9353-4707

Камінський Д. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6837-367X

Єлісеєва О. П., д-р біол. наук, професор каф. гістології, цитології та ембріології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9003-4532

Information about the authors:

Semen M. O., MD, PhD Student, Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

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

Tyrkus M. Ya., PhD, Senior Researcher, Institute of Hereditary Pathology of the NAMS of Ukraine, Lviv.

Kaminsky D. V., PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Yelisyeyeva O. P., PhD, DSc, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

References

- Devanarayana, N. M., & Rajindrajith, S. (2018). Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities. *World journal of gastroenterology*, 24(21), 2211-2235. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2211>
- Ford, A. C., Sperber, A. D., Corsetti, M., & Camilleri, M. (2020). Irritable bowel syndrome. *Lancet*, 396(10263), 1675-1688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
- Hyams, J. S., Di Lorenzo, C., Saps, M., Shulman, R. J., Staiano, A., & van Tilburg, M. (2016). Functional Disorders: Children and Adolescents. *Gastroenterology*, S0016-5085(16)00181-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.015>
- Salvioli, B., Pellegatta, G., Malacarne, M., Pace, F., Malesci, A., Paganini, M., & Lucini, D. (2015). Autonomic nervous system dysregulation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility*, 27(3), 423-430. <https://doi.org/10.1111/nmo.12512>
- Ali, M. K., & Chen, J. D. Z. (2023). Roles of Heart Rate Variability in Assessing Autonomic Nervous System in Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review. *Diagnostics*, 13(2), 293. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020293>
- Taralov, Z. Z., Terziyski, K. V., & Kostianev, S. S. (2015). Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia medica*, 57(3-4), 173-180. <https://doi.org/10.1515/foimed-2015-0036>
- Verkuil, B., Brosschot, J. F., Tollenaar, M. S., Lane, R. D., & Thayer, J. F. (2016). Prolonged Non-metabolic Heart Rate Variability Reduction as a Physiological Marker of Psychological Stress in Daily Life. *Annals of behavioral medicine*, 50(5), 704-714. <https://doi.org/10.1007/s12160-016-9795-7>
- Yelisyeyeva, O., Semen, K., Zarkovic, N., Kaminsky, D., Lutsyk, O., & Rybalchenko, V. (2012). Activation of aerobic metabolism by Amaranth oil improves heart rate variability both in athletes and patients with type 2 diabetes mellitus. *Archives of physiology and biochemistry*, 118(2), 47-57. <https://doi.org/10.3109/13813455.2012.659259>
- Jarrett, M., Heitkemper, M., Czyzewski, D., Zeltzer, L., & Shulman, R. J. (2012). Autonomic nervous system function in young children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *The journal of pain*, 13(5), 477-484. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.007>
- Chelimsky, G., Rausch, S., Bierer, D., Feng, M., Simpson, P., Awe, E., & Chelimsky, T. (2019). Cardiovascular modulation in pediatric functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology and motility*, 31(5), e13564. <https://doi.org/10.1111/nmo.13564>

11. Semen, M. O., Lychkovska, O. L., Semen, V. D., & Yelisyeyeva, O. P. (2022). Variabelnist rytmu sertsia ta osobystisna tryvozhnist u ditei iz syndromom podraznenooho kyshkivnyka: chy ye zviazok? [Heart rate variability and trait anxiety in children with irritable bowel syndrome: is there a link?]. *Zaporozhye medical journal*, 24(5), 547-555. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.256942>
12. Chang, L., Sundaresh, S., Elliott, J., Anton, P. A., Baldi, P., Licudine, A., Mayer, M., Vuong, T., Hirano, M., Naliboff, B. D., Ameen, V. Z., & Mayer, E. A. (2009). Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility*, 21(2), 149-159. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01171.x>
13. Khlevner, J., Park, Y., & Margolis, K. G. (2018). Brain-Gut Axis: Clinical Implications. *Gastroenterology clinics of North America*, 47(4), 727-739. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.002>
14. Qin, H. Y., Cheng, C. W., Tang, X. D., & Bian, Z. X. (2014). Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology*, 20(39), 14126-14131. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14126>
15. Stasi, C., Rosselli, M., Bellini, M., Laffi, G., & Milani, S. (2012). Altered neuro-endocrine-immune pathways in the irritable bowel syndrome: the top-down and the bottom-up model. *Journal of gastroenterology*, 47(11), 1177-1185. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0627-7>
16. Kvetnansky, R., Sabban, E. L., & Palkovits, M. (2009). Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiological reviews*, 89(2), 535-606. <https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2006>
17. Volko, C. D., Regidor, P. A., & Rohr, U. D. (2016). Model approach for stress induced steroidal hormone cascade changes in severe mental diseases. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 25(3), 157-170. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0038>
18. Eisenhofer, G., Kopin, I. J., & Goldstein, D. S. (2004). Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological reviews*, 56(3), 331-349. <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.1>
19. Bastos, P., Gomes, T., & Ribeiro, L. (2017). Catechol-O-Methyltransferase (COMT): An Update on Its Role in Cancer, Neurological and Cardiovascular Diseases. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*, 173, 1-39. https://doi.org/10.1007/112_2017_2
20. Serrano, J. M., Banks, J. B., Fagan, T. J., & Tartar, J. L. (2019). The influence of Val158Met COMT on physiological stress responsivity. *Stress*, 22(2), 276-279. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1553949>
21. Chen, J., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., Kolachana, B. S., Hyde, T. M., Herman, M. M., Apud, J., Egan, M. F., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American journal of human genetics*, 75(5), 807-821. <https://doi.org/10.1086/425589>
22. Semen, M. O., Lychkovska, O. L., Shymanska, I. E., Semen, V. D., & Makukh, H. V. (2022). Vysoka chastota homozyhotnooho henotyphu 472AA COMT (Val158) hena katechol-O-metyltransferazy (COMT) u ditei iz syndromom podraznenooho kyshkivnyka [High frequency of the 472AA COMT (Val158) homozygous genotype of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in children with irritable bowel syndrome]. *Modern Pediatrics. Ukraine*, 6(126), 23-29. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15574/SP.2022.126.23>
23. Mueller, A., Strahler, J., Armbruster, D., Lesch, K. P., Brocke, B., & Kirschbaum, C. (2012). Genetic contributions to acute autonomic stress responsiveness in children. *International journal of psychophysiology*, 83(3), 302-308. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.11.007>
24. Karling, P., Danielsson, Å., Wikgren, M., Söderström, I., Del-Favero, J., Adolfsson, R., & Norrback, K. F. (2011). The relationship between the val158met catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and irritable bowel syndrome. *PLoS one*, 6(3), e18035. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018035>
25. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Circulation*, 93(5), 1043-1065. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.5.1043>
26. Castaneda, A., McCandless, B. R., & Palermo, D. S. (1956). The children's form of the manifest anxiety scale. *Child development*, 27(3), 317. <https://doi.org/10.2307/1126201>
27. Chang, H. A., Fang, W. H., Wan, F. J., Tzeng, N. S., Liu, Y. P., Shyu, J. F., Huang, S. Y., Chang, T. C., & Chang, C. C. (2019). Age-specific associations among functional COMT Val¹⁵⁸Met polymorphism, resting parasympathetic nervous control and generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 106, 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.03.020>
28. Niarchou, M., Zammit, S., Escott-Price, V., Owen, M. J., & van den Bree, M. B. (2014). Exploring the indirect effects of catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype on psychotic experiences through cognitive function and anxiety disorders in a large birth cohort of children. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 165B(5), 410-420. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32245>
29. McGrath, M., Kawachi, I., Ascherio, A., Colditz, G. A., Hunter, D. J., & De Vivo, I. (2004). Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *The American journal of psychiatry*, 161(9), 1703-1705. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1703>
30. Fernández-de-Las-Peñas, C., Ambite-Quesada, S., Florencio, L. L., Palacios-Ceña, M., Ordás-Bandera, C., & Arendt-Nielsen, L. (2019). Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism Is Associated with Anxiety, Depression, and Widespread Pressure Pain Sensitivity in Women with Chronic, but Not Episodic, Migraine. *Pain medicine*, 20(7), 1409-1417. <https://doi.org/10.1093/pm/pny237>
31. Hajji, A., Hachem, R., Khoury, R., Hallit, S., Eljebbawi, B., Nasr, F., El Karak, F., Chahine, G., Kattan, J., & Rabbaa Khabbaz, L. (2021). Clinical and genetic factors associated with anxiety and depression in breast cancer patients: a cross-sectional study. *BMC cancer*, 21(1), 872. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08615-9>
32. Ren, X., Zhang, L., Xiao, Q., Huang, D., Liu, Q., & Zhang, Y. (2019). Association between COMT polymorphism, labor anxiety, and analgesia in pregnant women. *Journal of pain research*, 12, 779-785. <https://doi.org/10.2147/JPR.S192719>
33. Sies, H. (2020). Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants*, 9(9), 852. <https://doi.org/10.3390/antiox9090852>
34. Costa, V. M., Silva, R., Ferreira, L. M., Branco, P. S., Carvalho, F., Bastos, M. L., Carvalho, R. A., Carvalho, M., & Remião, F. (2007). Oxidation process of adrenaline in freshly isolated rat cardiomyocytes: formation of adrenochrome, quinoproteins, and GSH adduct. *Chemical research in toxicology*, 20(8), 1183-1191. <https://doi.org/10.1021/bx7000916>
35. Berman, S., Suyenobu, B., Naliboff, B. D., Bueller, J., Stains, J., Wong, H., Mandelkern, M., Fitzgerald, L., Ohning, G., Gupta, A., Labus, J. S., Tillisch, K., & Mayer, E. A. (2012). Evidence for alterations in central noradrenergic signaling in irritable bowel syndrome. *NeuroImage*, 63(4), 1854-1863. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.028>

Роль визначення коронарного кальцію в стратегії первинної профілактики серцево-судинних захворювань

М. Ю. Колесник^{✉*}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Кальцифікація – один з етапів розвитку ускладнених і неускладнених атеросклеротичних бляшок. Визначення включень кальцію в складі бляшок методом мультиспіральної комп'ютерної томографії дає змогу оцінити вираженість атеросклеротичного ураження судин серця. До переваг тесту належать відносно широка доступність, низька вартість, невисока доза іонізуючого опромінення та відсутність потреби у введенні контрастної речовини. Розрахунок кальцієвого індексу (КІ) за методикою Агатстона є «золотим стандартом» кількісного оцінювання вираженості коронарного атеросклерозу.

В огляді наведено сучасні уявлення про роль тесту в первинній профілактиці в осіб без встановленого серцево-судинного захворювання. Викладено методологічні засади для визначення коронарного кальцію. Наведено принципи інтерпретації та опису результатів тесту за міжнародною шкалою CAC-RADS. Представлено результати популяційних досліджень щодо поширеності коронарного кальцинозу в осіб різних вікових категорій без серцево-судинних захворювань. Охарактеризовано прогностичну цінність КІ коронарних артерій, що встановлена за результатами аналізу великих популяційних досліджень. Показано прогностичне значення негативного тесту (КІ = 0) на коронарний кальцій. Наведено відомості щодо рекомендованої періодичності повторних досліджень у пацієнтів із КІ = 0 залежно від індивідуального кардіоваскулярного ризику. Крім того, представлено результати рандомізованих клінічних досліджень щодо доцільності визначення коронарного кальцію в осіб окремих вікових категорій. Проаналізовано місце тесту в міжнародних клінічних рекомендаціях з первинної профілактики серцево-судинних захворювань. Наведено результати досліджень щодо персоналізованого підходу до призначення статинів та аспірину на підставі результатів тесту на коронарний кальцій. Представлено відомості щодо підвищення прихильності до терапії в пацієнтів, яким визначали коронарний кальцій, порівняно зі стандартним підходом. Окремо проаналізовано обмеження та недоліки тесту, зокрема неможливість контролю ефективності гіполіпемічної терапії статинами в динаміці. Представлено інтегральний підхід до ролі тесту на коронарний кальцій, що ґрунтується на результатах аналізу сучасних міжнародних клінічних рекомендацій.

Ключові слова:

атеросклероз, коронарний кальцій, комп'ютерна томографія, первинна профілактика, статини, аспірин.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 447-454

*E-mail: zsmumk@gmail.com

The role of coronary artery calcium estimation in the primary prevention strategy for cardiovascular diseases

M. Yu. Kolesnyk

Calcification is one of the stages of complicated and uncomplicated atherosclerotic plaque development. Determination of calcium deposits in the composition of plaques by the method of multispiral computer tomography allows to assess the coronary atherosclerotic lesion severity. The advantages of the test include a relatively wide availability, low cost and dose of ionizing radiation, as well as no need to inject a contrast agent. Calculation of the coronary artery calcium (CAC) according to the Agatston method is the "gold standard" for quantitative assessment of the coronary atherosclerosis severity.

The review highlights modern ideas about the role of the test in primary prevention in people without diagnosed cardiovascular disease. Methodological principles of determining coronary calcium are explained. The principles of test result interpretation and presentation based on the international CAC-RADS scale are described. Data from population studies on the prevalence of coronary calcification in people without cardiovascular disease in different age categories are provided. The results of the prognostic value of CAC based on the analysis of large population studies are presented. The prognostic value of a negative test (CAC = 0) for coronary calcium is discussed. Data are presented on the recommended frequency of repeated examinations in patients with CAC = 0 depending on an individual cardiovascular risk. The data of randomized clinical trials on the expediency of determining coronary calcium in certain age categories are given. The place of the test in international clinical recommendations for the primary prevention of cardiovascular diseases is analyzed. Research findings on a personalized approach to prescribing statins and aspirin based on coronary calcium test results are discussed. Data are provided on improved adherence in patients with coronary calcium screening compared with the standard approach. The limitations and shortcomings of the test are analyzed separately, among which the impossibility of controlling the effectiveness of hypolipidemic therapy with statins in dynamics can be identified. An integrated approach to the role of the coronary calcium test based on the analysis of current international clinical recommendations is provided.

Key words:

atherosclerosis, coronary artery calcium, computer tomography, primary prevention, statins, aspirin.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 447-454

Кальцифікація – етап розвитку й ускладнених, і неускладнених атеросклеротичних бляшок [1]. Депозити кальцію в структурі більшості бляшок визначають як макро- та мікрокальцинати. Макрокальцинати виявляють, як правило, на пізніх етапах формування бляшок. Мікрокальцинати можна визначити на початкових етапах атерогенезу, вони можуть бути ознакою потенційної нестабільності бляшки [2]. Ще Рудольф Вірхов передбачав (1863 р.), що кальциноз судин є

активним процесом, який подібний до кісткоутворення. Нині серед механізмів кальцифікації атеросклеротичної бляшки визначають запалення, апоптоз імунотентних клітин, порушення екстрацелюлярного матриксу, проліферацію гладком'язових клітин та остеогенез *de novo* [3].

Оцінювання коронарного кальцію як маркера вираженості атеросклеротичного ураження стало можливим завдяки розвитку методів візуалізації, зокрема

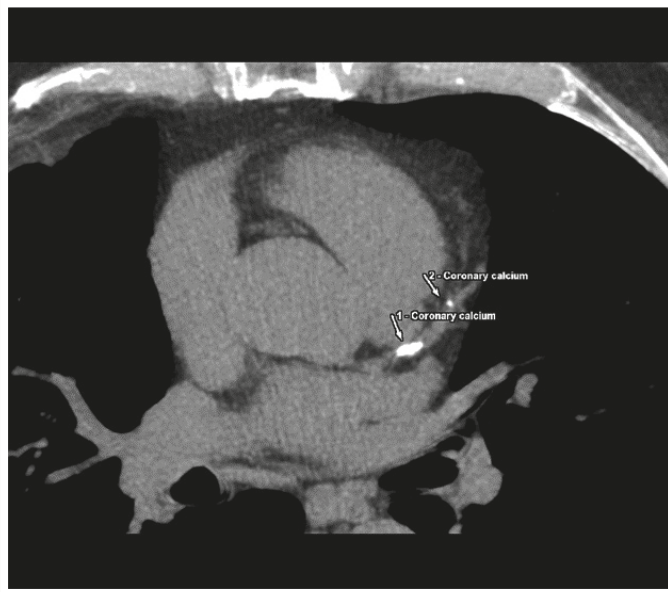


Рис. 1. Ділянки коронарного кальцинозу у передній низхідній артерії (власне спостереження).

1, 2: ділянки коронарного кальцинозу; coronary calcium: коронарний кальцій.

Таблиця 1. Категорії коронарного кальцинозу за методикою CAC-RADS

Категорія	Індекс Агатстона / кількість уражених судин	Ризик
За індексом Агатстона		
CAC-DRS A0	0	Дуже низький
CAC-DRS A1	1–99	Незначно підвищений
CAC-DRS A2	100–299	Помірно підвищений
CAC-DRS A3	>300	Помірно чи значно підвищений
За кількістю уражених судин		
CAC-DRS V0	0	Дуже низький
CAC-DRS V1	1	Незначно підвищений
CAC-DRS V2	2	Помірно підвищений
CAC-DRS V3	3	Помірно чи значно підвищений

комп'ютерної томографії. У 1995 р. J. Rumberger et al. здійснили гістопатологічне дослідження, де визначили високу кореляцію між площею бляшок коронарних артерій і площею кальцинозу, яку оцінювали за допомогою електронно-променевої томографії [4].

У 1990-х роках А. Агатстон запропонував методику обрахунку та кількісного оцінювання коронарного кальцинозу, що донині залишається еталонною, її широко використовують у клінічній практиці [5].

Методологія визначення коронарного кальцію.

Для оцінювання кальцинозу коронарних судин виконують безконтрастне проспективне кардіосинхронізоване томографічне дослідження органів грудної порожнини. Особливої підготовки пацієнт не потребує, але бажано, щоб у нього був регулярний синусовий ритм із частотою менше ніж 65 уд./хв. Під час сканування хворий не має рухатися, повинен бути здатним затримати дихання до 15 с. Збір даних здійснюють у середині діастолі, коли зміни об'єму серця є мінімальними (період діастазису); це дає змогу нівелювати вплив рухових артефактів. Крім того, це допомагає відрізнити кальцифікацію коронарних судин від кальцинатів суміжних органів,

передусім аортального клапана, мітрального кільця та стінки аорти. Середня доза іонізуючого опромінення під час дослідження – у межах 1 мЗв. Допускають візуальне якісне оцінювання кальцинозу коронарних артерій під час несинхронізованих томографічних досліджень грудної порожнини (виконаних за іншими показаннями), проте застосування методики Агатстона в такому разі не можливе.

Діагностично значущою ділянкою кальцинозу вважають площу $\geq 1 \text{ мм}^2$ зі щільністю ≥ 130 Од Хаунсфілда (рис. 1). Для кожної зони ураження розраховують індекс як добуток площі та фактора щільності, що визначається так: фактор 1 – 130–199 Од; фактор 2 – 200–299 Од; фактор 3 – 300–399 Од; фактор 4 – ≥ 400 Од.

Кальцієвий індекс (КІ) Агатстона визначають як суму всіх ідентифікованих ділянок кальцинозу. Стандартна інтерпретація показника як інтегрального маркера ураження коронарного русла: 0 – немає ураження; 1–99 – незначне; 100–399 – помірне; ≥ 400 Од – виражене ураження.

Для стандартизації результатів дослідження використовують також методику CAC-DRS (Coronary Artery Calcium Data and Reporting System), де залежно від значення КІ розрізняють чотири категорії ураження (A1–A4), а також наводять кількість уражених судин (N1–N4) [6]. Перелік включає стовбур лівої коронарної артерії, передню низхідну, огинальну та праву коронарну артерії (табл. 1). Для несинхронізованих досліджень здійснюють напів'якісне оцінювання вираженості кальцинозу за бальною системою (від 0 до 3), а також зазначають кількість залучених судин.

Наприклад, значення КІ = 55 при кальцинозі в передній низхідній і правій коронарній артерії відповідатиме категорії CAC-DRS A1/N2 за індексом Агатстона або CAC-DRS V2 у разі тільки візуального оцінювання при несинхронізованому з кардіоциклом дослідженні.

Альтернативою КІ вважають кількісне оцінювання маси або об'єму коронарного кальцію [7]. Ці методики характеризуються кращою відтворюваністю, проте менш валідовані в проспективних дослідженнях.

Коронарний кальцій у віковому аспекті.

Вік – ключовий фактор прогресування коронарного кальцинозу, подібно до атеросклерозу. За даними дослідження MESA, «нульовий» КІ має бути в переважній більшості чоловіків віком до 50 років і жінок віком до 60 років [8].

Після досягнення цього віку поширеність коронарного кальцинозу починає значно зростати. 3-поміж осіб віком понад 75 років лише 16 % мають «нульовий» КІ.

Особи віком <45 років. Рутинне оцінювання кардіоваскулярного ризику в цій когорті не показано, згідно з провідними міжнародними рекомендаціями. Втім, коронарний кальцій в осіб віком до 45 років можна визначати в окремих випадках, зокрема коли є обтяжена спадковість, припущення про сімейну гіперхолестеринемію тощо. З іншого боку, результати великого дослідження The Coronary Calcium Consortium показали: діагностично значущі ділянки кальцинозу можуть бути визначені вже на другій – третій декадах життя [9]. Так, серед обстежених асимптомних осіб віком від 20 до 29 років коронарний кальцій виявили в

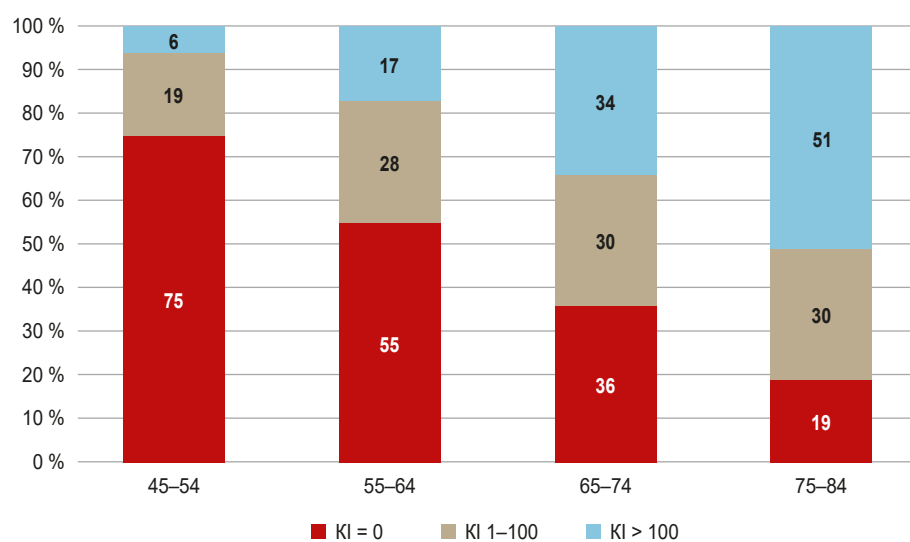


Рис. 2. Поширеність коронарного кальцинозу (%) в осіб віком 45–84 роки без встановленого серцево-судинного захворювання, за даними популяційного дослідження MESA [8].

13,1 % випадків. Втім, зауважимо, що його вираженість мінімальна, медіана KI становила 4. Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що наявність навіть мінімального коронарного кальцинозу асоційована з п'ятьма традиційними факторами ризику: обтяженим сімейним анамнезом, курінням, гіперліпідемією, гіпертензією та цукровим діабетом. Наявність трьох факторів ризику збільшувала ймовірність позитивного на коронарний кальцій тесту впрямую. З-поміж осіб віком 30–39 років KI в діапазоні від 1 до 100 визначили у 19,1 % випадків, понад 100 – у 2,7 % (загальна кількість позитивних тестів – 21,8 %).

Серед обстежених віком від 40 до 49 років поширеність коронарного кальцинозу зростала до 37,7 % (29,3 % випадків – у діапазоні від 1 до 100; 8,4 % – понад 100) [10].

В іншому дослідженні у понад 8000 асимптомних осіб віком менше ніж 45 років поширеність коронарного кальцинозу становила 30 % [11]. Наявність позитивного коронарного кальцію корелювала з традиційними факторами ризику, а також була пов'язана з їхньою кількістю. Разом із тим, у дослідженні CARDIA в осіб вікової групи від 32 до 45 років кальциноз коронарних артерій виявляли рідше – у 10,2 % учасників із середнім значенням індексу 21,6 [12].

Особи віком 45–74 роки. Цю когорту визначають як пріоритетну для оцінювання кардіоваскулярного ризику на популяційному рівні. Найпоширеніші шкали оцінювання ризику серцево-судинних подій – європейська SCORE2 та американський ASCVD-калькулятор, розроблені саме для цієї групи. Додатковим модифікатором ризику може бути результат тесту на коронарний кальцій. Поширеність кальцинозу артерій серця в осіб цієї вікової групи вивчали у великому популяційному дослідженні MESA (рис. 2).

За результатами цього дослідження розроблено процентильні вікові норми коронарного кальцинозу, що є вільному доступі в мережі інтернет у форматі онлайн-калькулятора (<https://www.mesa-nhlbi.org/Calcium/input.aspx>).

Таблиця 2. Оптимальний вік для виконання першого дослідження на коронарний кальцій, враховуючи індивідуальні фактори ризику

Фактор ризику	Чоловіки, вік	Жінки, вік
Без факторів ризику	42	58
Сімейний анамнез серцево-судинних захворювань	39	53
Артеріальна гіпертензія	39	53
Дисліпідемія	39	52
Цукровий діабет	37	50
Куріння	40	53
Сімейний анамнез + артеріальна гіпертензія	36	49
Сімейний анамнез + дисліпідемія	36	48

Особи віком ≥ 75 років. За даними когортного дослідження, позитивний тест на коронарний кальцій одержали у 84 % учасників, старших за 75 років. При цьому у 61 % обстежених KI становив понад 100, що відповідає помірним і вираженим змінам [11].

Оптимальний вік для виконання дослідження на коронарний кальцій. У результаті аналізу бази даних The CAC Consortium, до якої включено відомості про 22 346 учасників віком від 30 до 50 років, визначили оптимальний вік для виконання першого діагностичного тесту, враховуючи наявні фактори ризику (табл. 2) [13].

Дослідження коронарного кальцію в динаміці. Нині вважають недоцільним здійснювати повторні дослідження пацієнтам із позитивним тестом на коронарний кальцій. Пояснюють це тим, що вік – ключовий фактор прогресування коронарного атеросклерозу, тому збільшення KI в динаміці може відбуватися навіть при оптимальному контролі факторів ризику. Оцінювання ефективності гіполіпідемічної терапії також не вважають доцільним, оскільки на фоні лікування статинами відбувається збільшення кальцифікації бляшок, і це можна вважати певним елементом їх стабілізації [14]. У такому разі значення KI незначно зростають, що може призвести до хибного висновку про неефективність терапевтичних заходів.

Разом із тим, здійснення повторних досліджень може бути корисним для осіб із негативним результатом тесту на коронарний кальцій. Аналіз даних, що

одержали в дослідженні MESA, де здійснили серійні визначення КІ в динаміці, показав: повторний тест доцільно виконувати в термін від 3 до 7 років. Так, для хворих низького ризику (<5 % за ASCVD-калькулятором) наступне визначення коронарного кальцію пропонують через 7 років, проміжного ризику (від 5 % до 20 %) – через 5 років, високого (>20 %) – через 3 роки [15].

Прогностичне значення коронарного кальцію в осіб без встановленого серцево-судинного захворювання. Найвищу прогностичну цінність має негативний результат тесту, тобто коли КІ дорівнює нулю. Так, у дослідженні MESA здійснили пряме порівняння «нульового» КІ з 12 маркерами атеросклерозу щодо можливості рекласифікації кардіоваскулярного ризику у бік його зниження [16]. До моделі включили такі чинники: відсутність атеросклеротичної бляшки сонних артерій, товщина інтима-медіального комплексу сонних артерій <25 процентиль, нормальний плечово-гомільковий індекс, рівень С-реактивного білка менше ніж 2 г/л, рівень гомоцистеїну <10 мкмоль/л, відсутність мікроальбумінурії, метаболічного синдрому, а також ранніх серцево-судинних захворювань у родичів першої лінії, здоровий спосіб життя, потік-залежна дилатація плечової артерії >5 %, рівень мозкового натрійуретичного пептиду <100 пг/мл, негативний сімейний анамнез щодо інфаркту міокарда та процедур ревазуляризації. «Нульовий» КІ найбільшою мірою асоціювався з низьким ризиком серцево-судинних подій порівняно з маркерами, що наведено.

З іншого боку, позитивний тест на коронарний кальцій є також потужним предиктором серцево-судинних подій, зокрема інфаркту міокарда. Так, у дослідженні MESA корегований ризик серцево-судинних подій у 7,73 раза вищий в осіб з КІ 100–300, у 9,67 раза при КІ >300 порівняно з особами без коронарного кальциозу [8].

Ґрунтуючись на результатах дослідження, розробили калькулятор ризику серцево-судинних подій для осіб віком від 45 до 84 років, де результат тесту на коронарний кальцій інтегровано з іншими традиційними факторами ризику, як-от вік, раса, діабет, куріння, сімейний анамнез, рівень холестерину, систолічний артеріальний тиск і приймання антигіпертензивної чи гіполіпідемічної терапії (<https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx>).

Прогностичну цінність коронарного кальцію підтверджено і для інших вікових груп, зокрема в молодих людей та осіб похилого віку [11]. Відомо, що у віці до 45 років кардіоваскулярний ризик є доволі низьким на популяційному рівні. Втім, наявність навіть незначного коронарного кальциозу вірогідно підвищувала відносний ризик смерті від всіх причин удвічі. Якщо діагностували виражений коронарний кальциоз (КІ понад 400), ризик збільшувався у 34 рази.

В осіб віком понад 75 років наявність коронарного кальциозу також зберігала незалежну прогностичну цінність. Цікаво, що особи віком до 45 років з КІ 100–400 та КІ >400 мали відповідно вдвічі та вдесятеро вищий ризик померти, ніж особи, старші за 75 років із «нульовим» КІ. Отже, протективна роль негативного тесту на коронарний кальциоз зберігається в різних вікових категоріях.

Тест на кальциоз коронарних артерій в міжнародних клінічних рекомендаціях із первинної профілактики серцево-судинних захворювань

Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 року з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці [17]. У цьому документі наведено: визначення КІ може покращити стратифікацію ризику додатково до традиційних факторів, особливо коли рішення щодо призначення гіполіпідемічної терапії є дискусійним (клас рекомендацій IIb, рівень доказовості C). Експерти зазначили, що результати тесту можуть і збільшити, і зменшити ризик, але чітких алгоритмів щодо наступних кроків не наведено. Якщо тест позитивний, пропонують порівняти результат, що одержали, з очікуваним КІ для цього віку та статі.

Дослідження коронарного кальциозу пропонують як один із двох (поряд з ультразвуковим дослідженням сонних артерій) рекомендованих тестів для можливої рекласифікації ризику. Втім, наголошують: УЗД сонних артерій має меншу прогностичну цінність, його треба виконувати лише тоді, коли не можливе визначення КІ.

Рекомендації Американського коледжу кардіологів / Американської асоціації серця (ACC/AHA) 2019 року з первинної профілактики серцево-судинних захворювань [18]. Тестування на коронарний кальцій може бути корисним інструментом для осіб із межовим (від 5,0 % до 7,5 %) і проміжним (≥7,5 % до 20,0 %) 10-річним ризиком серцево-судинних подій, що встановлений з використанням ASCVD-калькулятора, для переоцінювання ризику та доцільності превентивних втручань. У цій когорті наявність коронарного кальциозу (КІ понад 100 або більше за 75 процентиль для цієї вікової групи / раси / статі) може збільшити ризик та обґрунтувати призначення терапії статинами та, можливо, аспірином. Разом із тим, «нульовий» КІ знижує ризик і може бути аргументом для відтермінування превентивного лікування. Виконання тесту може бути доцільним в окремих осіб низького ризику (<5 % у найближчі 10 років), коли є позитивний сімейний анамнез ранніх серцево-судинних захворювань.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2019 року щодо переддіабету, діабету та кардіоваскулярних захворювань [19]. Згідно з цим документом, тест на коронарний кальцій можна виконувати для переоцінювання кардіоваскулярного ризику в асимптомних хворих на цукровий діабет (ЦД) помірного ризику (клас рекомендацій IIb, рівень доказовості C). До цієї групи належать молоді пацієнти (ЦД 1 типу – <35 років, ЦД 2 типу – <50 років) з тривалістю захворювання <10 років і без великих факторів ризику (гіпертензія, вік, ожиріння, куріння, дисліпідемія). Втім, навіть при «нульовому» КІ можливе призначення помірnodозової статинотерапії. При значенні від 1 до 100 експерти пропонують переходити до інтенсивної статинотерапії, а при КІ >100 доцільне додавання аспірину.

Клінічний приклад з практики. Чоловік віком 45 років, курить, сімейний анамнез не обтяжений. Офісний систолічний артеріальний тиск – 156 мм рт. ст.,

загальний холестерин – 6,3 ммоль/л, холестерин ЛПВЩ – 1,1 ммоль/л; лікування не отримує. Пацієнт із такими даними належить до категорії проміжного ризику (12,7 %), згідно з розрахунком із використанням ASCVD-калькулятора. Є показання до виконання тесту на коронарний кальцій, за результатами якого КІ становить 120. Отже, встановили, що показник перевищує 100, тобто є показання до призначення статинів. За шкалою MESA 10-річний ризик серцево-судинних подій – 7,2 % (без урахування КІ). Після додавання результатів тесту ризик збільшився до 13,6 %. Якщо б КІ дорівнював 0, то ризик знизився б до 3,8 %.

Роль визначення коронарного кальцію в стратегії зниження кардіоваскулярного ризику та персоналізованого підходу до призначення превентивної терапії. В 2022 році під час конгресу Європейського товариства кардіологів представлено результати рандомізованого клінічного дослідження DANCAVAS [20]. У понад 45 000 пацієнтів віком від 65 до 74 років оцінювали потенційну користь від здійснення скринінгових досліджень в асимптомних осіб, включаючи визначення коронарного кальцію. При збільшенні значень КІ понад медіанні показники для відповідного віку / статі призначали превентивне лікування (статини та/або аспірин). Медіана спостереження становила 5,6 року. В результаті спостереження визначили недостовірне зниження комpositивної точки смерть / інсульт / інфаркт міокарда на 5 % ($p = 0,062$). Однак під час субаналізу за віковими підгрупами в осіб віком 65–69 років виявили статистично значуще зниження ризику на 11 % ($p = 0,004$). Серед вторинних точок дослідження зафіксовано вірогідне зниження ризику інсульту на 7 % у групі активного втручання.

У когортному дослідженні, в яке залучено осіб без встановленого серцево-судинного захворювання, наявність і вираженість коронарного кальцинозу дали змогу ідентифікувати пацієнтів, у яких буде потенційна користь від призначення статинів для первинної профілактики [21]. Для понад 13 тисяч учасників із медіаною спостереження 9,4 року встановили: призначення статинів особам із позитивним КІ достовірно знижувало ризик серцево-судинних катастроф на 24 % на відміну від учасників із «нульовим» КІ. Ефект статинів значущо пов'язаний із вираженістю коронарного кальцинозу. Так, кількість хворих, які потребували лікування для запобігання одній несприятливій події, зменшувалася від 100 у групі з незначним кальцинозом (КІ від 1 до 100) до 12 у групі осіб зі значенням КІ >100.

В одному з аналізів дослідження MESA оцінювали роль коронарного кальцію для визначення пулу пацієнтів, яким доцільно призначати аспірин як засіб первинної профілактики. Встановили, що при значенні КІ понад 100 баланс користь / ризик схиляється у бік призначення аспірину, якщо вихідний ризик кровотеч низький [22].

У дослідженні CONFIRM виявили: в осіб із КІ понад 300 без попередньо діагностованого серцево-судинного захворювання ризику еквівалентні таким у пацієнтів із встановленою хворобою [23]. Автори припустили, що для таких осіб доцільним є застосування принципів вторинної профілактики ускладнень.

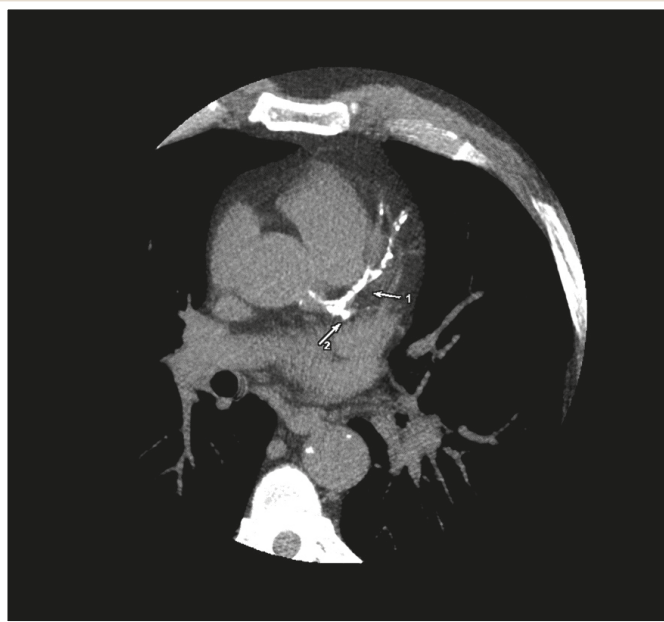


Рис. 3. Дифузний виражений кальциноз передньої низхідної артерії (1) та проксимального сегменту огинальної артерії в пацієнта з вираженою кальцифікацією коронарних судин. КІ = 2558 (власне спостереження).

Під час аналізу результатів дослідження MESA окремо оцінювали учасників із надмірною кальцифікацією коронарних артерій (КІ ≥ 1000) щодо прогнозу [24]. Дані екстраполювали на учасників дослідження FOURIER, які мали не менше ніж дві серцево-судинні катастрофи в анамнезі. Встановили еквівалентність ризиків у двох названих популяціях. Розуміння про те, які значення КІ відповідають категорії вторинної профілактики, є важливим напрямом наступних досліджень.

Клінічний приклад з практики. Пацієнт віком 52 роки, курить, має ожиріння III ступеня, резистентну артеріальну гіпертензію та неконтрольований цукровий діабет 2 типу. КІ становив 2558 – надмірна коронарна кальцифікація та дуже високий ризик ускладнень (рис. 3).

Вплив інформування пацієнта про результати визначення коронарного кальцію на прихильність до терапії. Умовою для реалізації всіх позитивних ефектів превентивного лікування є забезпечення належної прихильності до терапії. У проспективному рандомізованому дослідженні EISNER порівнювали результати модифікації способу життя в осіб, яким виконали тест на коронарний кальцій, і тих, до кого застосований стандартний підхід [25]. Учасникам із визначеним КІ вдалося досягнути більш вираженого зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності при достовірно кращій прихильності до терапії статинами (88 % проти 80 % у групі стандартного підходу, $p < 0,05$). Зазначимо, що хворі, яким виконали тест, частіше збільшували фізичну активність, приймання антигіпертензивних препаратів та аспірину. Вочевидь, інформування пацієнта про виявлені зміни, особливо з наочною демонстрацією діагностичних зображень, покращує усвідомлення хворим проблеми та переконує в необхідності лікування.

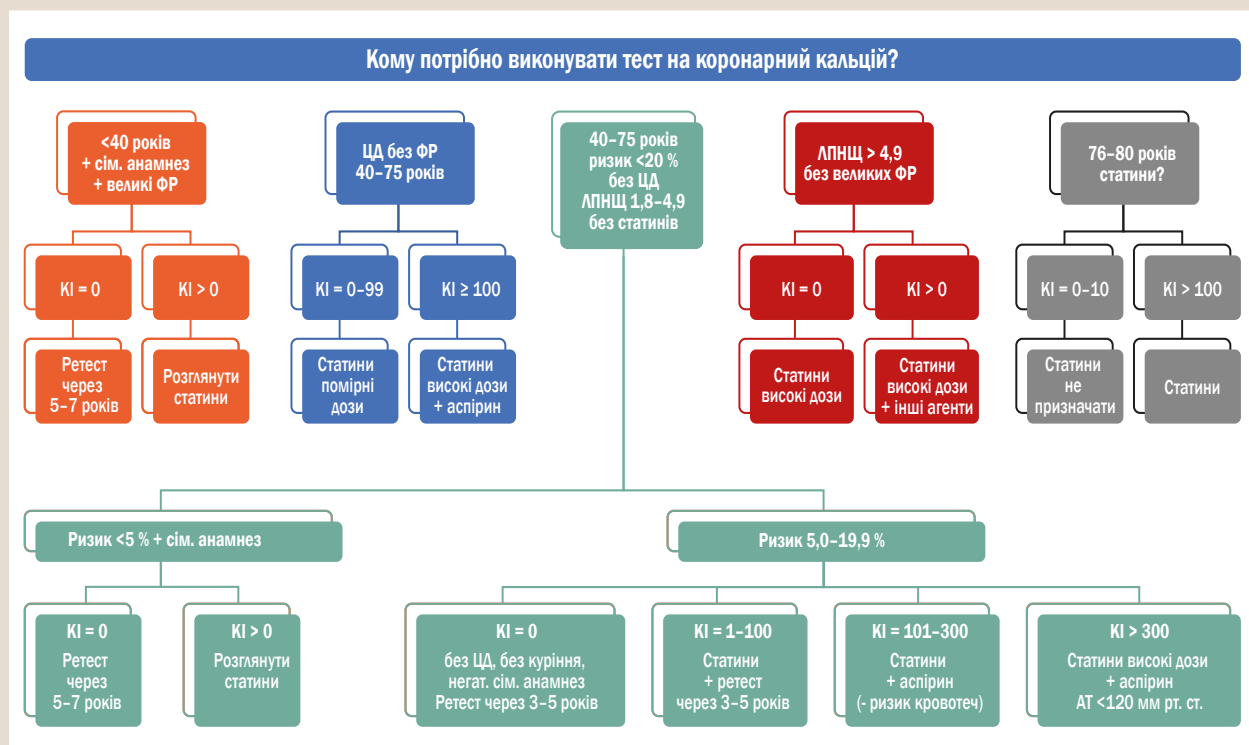


Рис. 4. Інтегральний підхід до показань та інтерпретації результатів тесту на коронарний кальцій за Національною ліпідною асоціацією США (2021).

ФР: фактори ризику; ЦД: цукровий діабет; ЛПНЩ: ліпопротеїди низької щільності.

Обмеження тесту на коронарний кальцій. «Нульовий» КІ не означає, що атеросклеротичних бляшок немає. Розрізняють так звані «м'які» бляшки, в тому числі нестабільні, що не містять кальцію. Крім того, атеросклеротичні бляшки можуть бути виявлені в інших судинних басейнах. Так, у дослідженні MESA бляшки сонних артерій визначили у 36% учасників із КІ = 0 [26]. Саме тому результати кальцієвого тесту не скасовують чинні клінічні показання до призначення статинотерапії. Наприклад, у пацієнта молодого віку з підтвердженою сімейною гіперхолестеринемією може бути негативний результат тесту, який не повинен бути підставою до скасування лікування.

Динамічні дослідження не доцільні в пацієнтів із позитивним першим результатом визначення коронарного кальцію, їх не можна використовувати для оцінювання ефективності терапії. Діагностична роль тесту в симптомних пацієнтів обмежена, в них цю методику рутинно не використовують.

Інтегральний підхід до визначення коронарного кальцію в первинній профілактиці серцево-судинних захворювань та інтерпретації результатів дослідження. Узагальнення ролі тесту на коронарний кальцій у первинній профілактиці кардіоваскулярних захворювань наведено в окремому положенні Національної ліпідної асоціації США у 2021 році (рис. 4) [27]. У документі наведено: показаннями до виконання тесту можуть бути або вік від 40 до 75 років із проміжним і помірним ризиком (менше ніж 20%), або наявність певних факторів ризику (ЦД, сімейний анамнез). Якщо виявлено коронарний кальциноз, у більшості випадків

пропонують призначення статинів, при КІ >100 – з додаванням аспірину. Показано роль коронарного кальцію в осіб похилого віку (76–80 років). При КІ від 0 до 10 пацієнтам цієї вікової групи експерти пропонують не призначати статини. Особливо зазначено, що рівень холестерину ЛПНЩ >4,9 ммоль/л є достатнім критерієм для призначення високих доз статинів (можливо, в комбінації з іншими гіполіпідемічними агентами) без додаткового обстеження, включаючи визначення коронарного кальцію.

Отже, визначення коронарного кальцію є новим кроком до персоналізованого підходу в стратифікації кардіоваскулярного ризику в первинній профілактиці. Відносно невисока вартість, неінвазивний характер дослідження та невелика доза іонізуючого опромінення забезпечують широке використання методу в клінічній практиці. Наведені особливості дають підстави визначити це дослідження як своєрідну «флюорографію» серця.

Застосування методу особливо корисне, коли призначення превентивної терапії (статинів та/або аспірину) є дискусійним, а результати тесту дають підстави ухвалити остаточне рішення. Негативний результат тесту свідчить про низький ризик кардіоваскулярних подій у майбутньому та має найвищу негативну прогностичну цінність порівняно з іншими лабораторними й інструментальними маркерами кардіоваскулярного ризику.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 10.07.2023

Після доопрацювання / Revised: 04.08.2023

Схвалено до друку / Accepted: 14.08.2023

Відомості про автора:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології ННІПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Information about the author:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Xu, X., Hua, Y., Liu, B., Zhou, F., Wang, L., & Hou, W. (2021). Correlation Between Calcification Characteristics of Carotid Atherosclerotic Plaque and Plaque Vulnerability. *Therapeutics and clinical risk management*, 17, 679-690. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S303485>
- Shi, X., Gao, J., Lv, Q., Cai, H., Wang, F., Ye, R., & Liu, X. (2020). Calcification in Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Friend or Foe?. *Frontiers in physiology*, 11, 56. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00056>
- Nakahara, T., Dweck, M. R., Narula, N., Pisapia, D., Narula, J., & Strauss, H. W. (2017). Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC. Cardiovascular imaging*, 10(5), 582-593. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.03.005>
- Rumberger, J. A., Simons, D. B., Fitzpatrick, L. A., Sheedy, P. F., & Schwartz, R. S. (1995). Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*, 92(8), 2157-2162. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.8.2157>
- Agatston, A. S., Janowitz, W. R., Hildner, F. J., Zusmer, N. R., Viamonte, M., Jr, & Detrano, R. (1990). Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 15(4), 827-832. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-t](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-t)
- Hecht, H. S., Blaha, M. J., Kazerooni, E. A., Cury, R. C., Budoff, M., Leipsic, J., & Shaw, L. (2018). CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *Journal of cardiovascular computed tomography*, 12(3), 185-191. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2018.03.008>
- Criqui, M. H., Knox, J. B., Denenberg, J. O., Forbang, N. I., McClelland, R. L., Novotny, T. E., Sandfort, V., Waalen, J., Blaha, M. J., & Allison, M. A. (2017). Coronary Artery Calcium Volume and Density: Potential Interactions and Overall Predictive Value: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC. Cardiovascular imaging*, 10(8), 845-854. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.04.018>
- Tota-Maharaj, R., Blaha, M. J., Blankstein, R., Silverman, M. G., Eng, J., Shaw, L. J., Blumenthal, R. S., Budoff, M. J., & Nasir, K. (2014). Association of coronary artery calcium and coronary heart disease events in young and elderly participants in the multi-ethnic study of atherosclerosis: a secondary analysis of a prospective, population-based cohort. *Mayo Clinic proceedings*, 89(10), 1350-1359. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.017>
- Osei, A. D., Uddin, S. M. I., Dzaye, O., Achirica, M. C., Dardari, Z. A., Obisesan, O. H., Kianoush, S., Mirbolouk, M., Orimoloye, O. A., Shaw, L., Rumberger, J. A., Berman, D., Rozanski, A., Miedema, M. D., Budoff, M. J., Vasan, R. S., Nasir, K., & Blaha, M. J. (2020). Predictors of coronary artery calcium among 20-30-year-olds: The Coronary Artery Calcium Consortium. *Atherosclerosis*, 301, 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.006>
- Miedema, M. D., Dardari, Z. A., Nasir, K., Blankstein, R., Knickelbine, T., Oberembt, S., Shaw, L., Rumberger, J., Michos, E. D., Rozanski, A., Berman, D. S., Budoff, M. J., & Blaha, M. J. (2019). Association of Coronary Artery Calcium With Long-term, Cause-Specific Mortality Among Young Adults. *JAMA network open*, 2(7), e197440. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.7440>
- Tota-Maharaj, R., Blaha, M. J., McEvoy, J. W., Blumenthal, R. S., Muse, E. D., Budoff, M. J., Shaw, L. J., Berman, D. S., Rana, J. S., Rumberger, J., Callister, T., Rivera, J., Agatston, A., & Nasir, K. (2012). Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults <45 years old and elderly adults >75 years old. *European heart journal*, 33(23), 2955-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs230>
- Carr, J. J., Jacobs, D. R., Jr, Terry, J. G., Shay, C. M., Sidney, S., Liu, K., Schreiner, P. J., Lewis, C. E., Shikany, J. M., Reis, J. P., & Goff, D. C., Jr (2017). Association of Coronary Artery Calcium in Adults Aged 32 to 46 Years With Incident Coronary Heart Disease and Death. *JAMA cardiology*, 2(4), 391-399. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5493>
- Dzaye, O., Razavi, A. C., Dardari, Z. A., Shaw, L. J., Berman, D. S., Budoff, M. J., Miedema, M. D., Nasir, K., Rozanski, A., Rumberger, J. A., Orringer, C. E., Smith, S. C., Jr, Blankstein, R., Whelton, S. P., Mortensen, M. B., & Blaha, M. J. (2021). Modeling the Recommended Age for Initiating Coronary Artery Calcium Testing Among At-Risk Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(16), 1573-1583. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.019>
- Lee, S. E., Chang, H. J., Sung, J. M., Park, H. B., Heo, R., Rizvi, A., Lin, F. Y., Kumar, A., Hadamitzky, M., Kim, Y. J., Conte, E., Andreini, D., Pontone, G., Budoff, M. J., Gottlieb, I., Lee, B. K., Chun, E. J., Cademartiri, F., Maffei, E., Marques, H., Min, J. K. (2018). Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC. Cardiovascular imaging*, 11(10), 1475-1484. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.04.015>
- Dzaye, O., Dardari, Z. A., Cainzos-Achirica, M., Blankstein, R., Agatston, A. S., Duebgen, M., Yeboah, J., Szklo, M., Budoff, M. J., Lima, J. A. C., Blumenthal, R. S., Nasir, K., & Blaha, M. J. (2021). Warranty Period of a Calcium Score of Zero: Comprehensive Analysis From MESA. *JACC. Cardiovascular imaging*, 14(5), 990-1002. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.048>
- Blaha, M. J., Cainzos-Achirica, M., Greenland, P., McEvoy, J. W., Blankstein, R., Budoff, M. J., Dardari, Z., Sibley, C. T., Burke, G. L., Kronmal, R. A., Szklo, M., Blumenthal, R. S., & Nasir, K. (2016). Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*, 133(9), 849-858. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018524>
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Böck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., Jankowska, E. A., ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*, 42(34), 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Himmelfarb, C. D., Khera, A., Lloyd-Jones, D., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Jr, Virani, S. S., Williams, K. A., Sr, Yeboah, J., & Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140(11), e596-e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
- Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D. E., Hansen, T. B., Huikuri, H. V., Johansson, I., Juni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L. G., Östgren, C. J., Rocca, B., Roffi, M., Sattar, N., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European heart journal*, 41(2), 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
- Lindholt, J. S., Søgaard, R., Rasmussen, L. M., Mejdal, A., Lambrechtsen, J., Steffensen, F. H., Frost, L., Egstrup, K., Urbonaviciene, G., Busk, M., & Diederichsen, A. C. P. (2022). Five-Year Outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) Trial. *The New England journal of medicine*, 387(15), 1385-1394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
- Mitchell, J. D., Fergestrom, N., Gage, B. F., Paisley, R., Moon, P., Novak, E., Cheezum, M., Shaw, L. J., & Villines, T. C. (2018). Impact of Statins on Cardiovascular Outcomes Following Coronary Artery Calcium Scoring. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(25), 3233-3242. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.051>
- Cainzos-Achirica, M., Miedema, M. D., McEvoy, J. W., Al Rifai, M., Greenland, P., Dardari, Z., Budoff, M., Blumenthal, R. S., Yeboah, J., Duprez, D. A., Mortensen, M. B., Dzaye, O., Hong, J., Nasir, K., & Blaha, M. J. (2020). Coronary Artery Calcium for Personalized Allocation of Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in 2019: The MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation*, 141(19), 1541-1553. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010>
- Budoff, M. J., Kinnering, A., Gransar, H., Achenbach, S., Al-Mallah, M., Bax, J. J., Berman, D. S., Cademartiri, F., Callister, T. Q., Chang, H. J., Chow, B. J. W., Cury, R. C., Feuchtnr, G., Hadamitz-

- ky, M., Hausleiter, J., Kaufmann, P. A., Leipsic, J., Lin, F. Y., Kim, Y. J., Marques, H., ... CONFIRM Investigators (2023). When Does a Calcium Score Equates to Secondary Prevention?: Insights From the Multinational CONFIRM Registry. *JACC. Cardiovascular imaging*, S1936-878X(23)00151-1. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.03.008>
24. Peng, A. W., Dardari, Z. A., Blumenthal, R. S., Dzaye, O., Obisesan, O. H., Iftekhar Uddin, S. M., Nasir, K., Blankstein, R., Budoff, M. J., Bødtker Mortensen, M., Joshi, P. H., Page, J., & Blaha, M. J. (2021). Very High Coronary Artery Calcium (≥ 1000) and Association With Cardiovascular Disease Events, Non-Cardiovascular Disease Outcomes, and Mortality: Results From MESA. *Circulation*, 143(16), 1571-1583. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050545>
25. Rozanski, A., Gransar, H., Shaw, L. J., Kim, J., Miranda-Peats, L., Wong, N. D., Rana, J. S., Orakzai, R., Hayes, S. W., Friedman, J. D., Thomson, L. E., Polk, D., Min, J., Budoff, M. J., & Berman, D. S. (2011). Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(15), 1622-1632. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.019>
26. Mehta, A., Rigdon, J., Tattersall, M. C., German, C. A., Barringer, T. A., 3rd, Joshi, P. H., Sperling, L. S., Budoff, M. J., Bertoni, A., Michos, E. D., Blaha, M. J., Stein, J. H., & Shapiro, M. D. (2021). Association of Carotid Artery Plaque With Cardiovascular Events and Incident Coronary Artery Calcium in Individuals With Absent Coronary Calcification: The MESA. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 14(4), e011701. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011701>
27. Orringer, C. E., Blaha, M. J., Blankstein, R., Budoff, M. J., Goldberg, R. B., Gill, E. A., Maki, K. C., Mehta, L., & Jacobson, T. A. (2021). The National Lipid Association scientific statement on coronary artery calcium scoring to guide preventive strategies for ASCVD risk reduction. *Journal of clinical lipidology*, 15(1), 33-60. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.12.005>

Ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда

С. В. Сало^{1, A, B, F}, В. О. Шумаков^{1, 2, C}, С. С. Шпак^{1, D, E}, В. В. Тохтаров^{1, D, E}

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, ²ДУ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

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

Мета роботи – узагальнити та розширити уявлення про механізми розвитку гострої коронарної недостатності, визначити патофізіологічні особливості реперфузійного пошкодження міокарда.

Згідно з новітніми рекомендаціями щодо реваскуляризації міокарда, при виникненні гострого коронарного синдрому треба виконати черезшкірне коронарне втручання для визначення анатомії ураження коронарних артерій та наступної перкутанної терапії. Однак у деяких пацієнтів після відновлення кровотоку виникає реперфузійне пошкодження, пов'язане насамперед із тривалістю власне ішемії, інфарктним басейном і стійкістю міокарда до ішемії.

Лікування інфаркту міокарда, як і будь-який інший метод, еволюціонував. У 1960-х роках призначали морфін, кисень, варфарин і постільний режим на 4–6 тижнів; у 1970-х – морфін, кисень, лідокаїн, варфарин, постільний режим протягом 2–3 тижнів і, можливо, коронарографію для наступного шунтування. Кінець 1970-х років ознаменований стрімким розвитком тромболізу – спочатку внутрішньовенного, потім інтракоронарного. Від початку 1980-х, коли G. Hartzler здійснив першу балонну ангіопластику гострої оклюзії коронарної артерії, настав етап механічної реперфузії міокарда.

Паралельно поглиблювалися знання про патофізіологію гострої коронарної ішемії. Так, у 1950–1970-х роках Всесвітня організація охорони здоров'я сформулювала ЕКГ-ознаки інфаркту міокарда, ґрунтуючись на результатах популяційних досліджень. Згодом видано чотири нормативні європейські документи з визначенням поняття, ключових пунктів діагностики та можливих ускладнень інфаркту міокарда.

Висновки. Розвиток ішемічно-реперфузійного пошкодження міокарда – стадійний процес, що має комплексний патогенез і власні клінічні прояви, асоційований із негативнішими віддаленими наслідками лікування інфаркту міокарда. Його основні складові – набряк міокарда із залученням кардіоміоцитів, ендотеліоцитів та інтерстиціального простору; порушення цілісності цитоскелета сарколем; підвищення проникності судинної стінки; спазм артеріол; внутрішньосудинне накопичення тромбоцитів і лейкоцитів. Внаслідок цього виникає найтяжча форма міокардального пошкодження – інтраміокардальна геморагія. Клінічно це проявляється феноменом no-reflow під час черезшкірного коронарного втручання.

Ключові слова:

інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, стентування, реперфузія, феномен no-reflow, реперфузійне пошкодження.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 455-460

*E-mail: shpaksergey1997@gmail.com

Myocardial ischemia – reperfusion injury

S. V. Salo, V. O. Shumakov, S. S. Shpak, V. V. Tokhtarov

Aim. To summarize and broaden the idea about mechanisms of acute coronary insufficiency development and pathophysiological features of myocardial reperfusion injury.

Today, in the event of acute coronary syndrome, according to the latest recommendations for myocardial revascularization, percutaneous coronary intervention should be performed to determine the anatomy of coronary artery lesions and further percutaneous therapy. But in some patients, after blood flow restoration, reperfusion injury occurs, which is primarily related to the duration of ischemia, infarct size, and the myocardial resistance to ischemia.

Treatment of myocardial infarction, like any treatment method, has evolved. In the 60s of the previous century, it included morphine, oxygen, warfarin and bed rest for 4–6 weeks. Then, during the 70s, it consisted of morphine, oxygen, lidocaine, warfarin, bed rest for 2–3 weeks and possibly coronary angiography for the further bypass surgery. The late 1970s saw the rapid progress in thrombolysis, first intravenous and then intracoronary. And starting in the early 1980s, since G. Hartzler performed the first balloon angioplasty for acute coronary artery occlusion, the stage of mechanical myocardial reperfusion has come. At the same time, knowledge about the pathophysiology of acute coronary ischemia was deepened. The World Health Organization developed ECG criteria for acute myocardial infarction using population-based studies in the 1950s–1970s, and additional four normative European regulations since then were issued defining concepts, key points of diagnosis and possible complications of myocardial infarction.

Conclusions. The development of myocardial ischemic-reperfusion injury is a staged process that has a complex pathogenesis, its own clinical manifestations, and an association with more negative long-term outcomes of myocardial infarction treatment. Its main components are myocardial swelling involving cardiomyocytes, endotheliocytes, and the interstitial space; downregulation of cytoskeleton and disruption of sarcolemma integrity; increased vascular wall permeability; spasm of arterioles; intravascular accumulation of platelets and leukocytes, and the resultant the most severe form of myocardial damage is intramyocardial hemorrhage. Clinically, this is manifested by the no-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention.

Key words:

myocardial infarction, acute coronary syndrome, stenting, reperfusion, no-reflow phenomenon, reperfusion injury.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 455-460

Інфаркт міокарда – некроз кардіоміоцитів, спричинений пролонгованою ішемією [1]. Лікування інфаркту міокарда, як і будь-який інший метод, еволюціонував. У 1960-х роках призначали морфін, кисень, варфарин

і постільний режим на 4–6 тижнів; у 1970-х – морфін, кисень, лідокаїн, варфарин, постільний режим протягом 2–3 тижнів і, можливо, коронарографію для наступного шунтування. Кінець 1970-х років ознаменований стрім-

Таблиця 1. Основні історичні етапи вивчення ішемії міокарда

Рік	Подія
1761	Джованні Моргані вперше описав «затвердіння» судин як патологічну ознаку [2].
1858	Рудольф Вірхов запропонував термін «ішемія».
1842	John Erichsen визначив різке припинення серцевих скорочень після перев'язки коронарної артерії [3].
1879	Людвиг Гектоен зробив висновок, що інфаркт міокарда виникає через коронарний тромбоз, який є вторинним щодо склеротичних змін у коронарних артеріях.
Кінець XIX століття	James Herrick виявив, що саме коронарна обструкція є причиною інфаркту міокарда [4].

ким розвитком тромболізу – спочатку внутрішньовенного, потім інтракоронарного. Від початку 1980-х, коли G. Hartzler здійснив першу балонну ангіопластику гострої оклюзії коронарної артерії, настав етап механічної реперфузії міокарда.

З часом поглиблювалися знання про патофізіологію гострої коронарної ішемії (табл. 1). Власне термін «ішемія» у 1858 році запропонував Рудольф Вірхов, котрий згодом описав триаду процесів під час формування тромбозу: пошкодження ендотелію, стаз крові та гіперкоагуляцію.

У 1950–1970-х роках Всесвітня організація охорони здоров'я сформулювала ЕКГ-ознаки інфаркту міокарда, ґрунтуючись на результатах популяційних досліджень. Згодом видано чотири нормативні європейські документи з визначенням поняття, ключових пунктів діагностики та можливих ускладнень інфаркту міокарда.

Через 10–15 хвилин від початку ішемії фіксують ультраструктурні зміни мітохондрій, сарколеми та клітинного глікокаліксу [5]. Пошкодження міокарда визначають за підвищеним рівнем тропоніну, а інфаркт міокарда – один із варіантів міокардального пошкодження. Незважаючи на те, що відновлення кровотоку в ішемізовану ділянку нині є головною метою лікування інфаркту міокарда, реперфузія може парадоксально погіршити це пошкодження.

У цьому огляді пропонуємо вважати ішемічно-реперфузійне пошкодження наслідком інфаркту міокарда першого типу. Тому як патофізіологічні варіанти реперфузійного пошкодження міокарда визначаємо мікровазкулярну обструкцію, мікровазкулярне пошкодження, інтраміокардальний крововилив.

Інтраміокардальна кровотеча – незворотна й найтяжча форма мікровазкулярного пошкодження. Встановили, що 80 % пацієнтів з мікровазкулярною обструкцією мали інтраміокардальну кровотечу [6]. Вона є наслідком руйнування капілярів внаслідок втрати міжендотеліальних клітинних з'єднань та екстравазації еритроцитів у периваскулярний простір, надалі руйнується гемоглобін, залізо вивільняється в міокард. Крім заліза, виявили макрофаги, що свідчить про запальну реакцію, яка персистує, в цій зоні [7]. Цей процес уперше описано на собаках при моделюванні 4-годинної ішемії та 1-годинної реперфузії. Цікаво, що в експериментальних моделях без реперфузії інтраміокардальну кровотечу реєструють дуже рідко або не виявляють зовсім [8,9].

Мікровазкулярна обструкція – зона інфаркту з інфарктною серцевиною. Назва феномена обґрунтована тим, що основний механізм, який, на думку перших дослідників, пояснював ненормальний потік контрасту в артерії, полягав саме в атеротромботичній емболізації, утворенні мікросудинного тромба та позасудинній компресії. Виявляють дистальну емболізацію, адже

реперфузія спричиняє тромботичну емболізацію, а також пришвидшується адгезія лейкоцитів до ендотелію мікроциркуляторного русла. Надалі агрегація цих імунних клітин разом із тромбоцитами може погіршувати коронарний кровотік шляхом блокування власне потоку крові, спричиняючи наступне ендотеліальне пошкодження внаслідок вивільнення прозапальних цитокінів [10]. Ангіографічно це визначають як феномен невідновленого кровотоку, або no-reflow. Загальноприйняте визначення феномена наведено в посібнику «Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology» [11]: застій контрастної речовини у дистальних відділах артерії без явної проксимальної обструкції; ангіографічно діагностують як кровотік TIMI 0/1 (за шкалою Thrombolysis in Myocardial Infarction). Епікардальний кровотік TIMI 2 визначають як slow-flow, TIMI 3 – нормальний кровотік. Частота виникнення цього феномена залежить від виду та об'єкту втручання: 2 % – при балонній ангіопластичі, 7 % – при ротаційній атеректомії, 12 % – під час стентування, 42 % – при черешкірному коронарному втручанні (ЧКВ) на венозних графтах. Наголосимо, що майже у половини пацієнтів із гострим коронарним синдромом та елевацією сегмента ST при кровотоку TIMI 3 на МРТ виявляють мікровазкулярну обструкцію.

Перша згадка про no-reflow належить Sheehan and Davis, які у 1959 році досліджували нирки при синдромі Шихана (післяпологовий гіпотітуїтаризм). В кардіології цей термін належить King, який у 1966 році описав інтерстиціальний набряк міокарда та пошкодження капілярів судин. У 1967 році нейрохірург Majno у журналі «The Lancet» описав подібний феномен у судинах головного мозку. Кілька років потому доктор Kloner також описав no-reflow при інфаркті міокарда; автор наголосив на відсутності перфузії в ділянці реперфузійного міокарда, класифікував як мікровазкулярне пошкодження [12].

Зазначимо: у низці клінічних випробувань, які були спрямовані на ліквідацію саме внутрішньосудинного компонента обструкції, не одержали позитивних результатів. Це може підтверджувати думку, що справжня дистальна емболізація відіграє лише обмежену роль у реперфузійному пошкодженні [13,14]. Оpubліковано результати дослідження, де показано: в експерименті на тваринах при ізольованому перетисканні судини також виникає no-reflow, навіть без емболізаційного тромботичного компонента [15]. Skyschally et al. також виявили це на експериментальній моделі. Отже, існують інші, можливо, важливіші компоненти патогенезу.

Механізми, що призводять до некрозу міокарда при гострій ішемії, – пошкодження роботи іонних насосів (через відсутність АТФ внаслідок нестачі кисню), ацидоз і перенавантаження кальцієм через порушення натрій-кальцієвого насосу [16]. Під час міокардальної ішемії дисфункція Na⁺/K⁺-АТФази призводить до екстра-

целюлярного накопичення калію, інтрацелюлярного накопичення іонів натрію та хлору, що також реалізується як набряк клітини та наступна деполаризація клітинної мембрани. Кальцій спричиняє активацію фосфоліпаз і підвищення утворення реактивних сполук кисню з пошкоджених мітохондрій.

Під час реперфузії, коли кисень з'являється і стає можливим утворення АТФ, міофібрили починають скорочуватись надмірно та некоординовано [17]. Реперфузійний ендотелій зазнає пошкоджувальної дії кальцію, що викликає м'язові скорочення. Це ще більше посилює розрив клітинних з'єднань [18]. Дисфункція ендотелію призводить до підвищення запальних нейтрофілів, збільшується рівень ендотеліального фактора росту, знижується рівень оксиду азоту [19]. Реперфузія асоційована з підвищенням формування вільних радикалів та активацією кальпаїну, що порушує цитоскелет і саркомеру протеїнів [20].

Проаналізувавши розвиток набряку міокарда при гострій ішемії в моделях на свинях, зробили висновок, що набряк не є стійким, а акумуляція рідини відбувається спочатку через реперфузійне пошкодження, згодом – завдяки запальній клітинній інфільтрації [21]. Відомо, що процес загоєння після інфаркту міокарда складається з трьох послідовних фаз: запалення, проліферативна, дозрівання. У перші три години від початку інфаркту активність інфламасомних комплексів мінімальна, згодом молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням у некротичному ядрі (кальретикулін, інтерферони), спричиняють збільшення інфламасом [22]. Це може бути ще одним доказом існування терапевтичного вікна внаслідок ранньої ревазуляризації. Коли кількість інфламасомних білків стає драматичною, вони збільшують інфарктну ділянку, запускаючи процес піроптозу, коли в результаті активації каспази-1 порушується цілісність клітинної мембрани, відбувається загибель кардіоміоцитів [23]. У фазі запалення першими клітинами, що мігрують до зони некрозу, є еозинофіли, потім реагують нейтрофіли та мононуклеари. Відомо, що моноцити класифікують як Mon1, Mon2 і Mon3. Саме Mon2 є прозапальною субпопуляцією, що перша з-поміж підвидів реагує на виникнення ішемії міокарда, стимулюючи місцеву імунну відповідь. Крім того, моноцити – основне джерело MMP-9 і Perilipin 2 (PLIN2), що також посилює судинну проникність [24].

В одному з останніх досліджень показано: рівень Perilipin 2 у мононуклеарних клітинах пацієнтів із по-рефлов значно підвищений. PLIN2 може посилювати експресію прозапальних цитокінів у макрофагах, зокрема фактора некрозу пухлини альфа (TNF-альфа) та інтерлейкіну-6. TNF-альфа спричиняє вивільнення активних форм кисню, призводячи до дисбалансу з оксидом азоту, а також локально викликає оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію [25]. Крім того, TNF-альфа спричиняє порушення ендотеліального глікокаліксу, а інтерлейкін-6 підвищує проникність ендотеліальних клітин. В експериментах на щурах встановлено, що бар'єрна функція ендотеліоцитів для прохідності мікросфер діаметром 0,1 мм неможлива після 30-хвилинної ішемії та 60-хвилинної реперфузії, та залишалася незмінною в моделі без реперфузії [26]. При реперфузії підвищується рівень мактриксних металопротеїназ-2/9, що пошкоджу-

ють колаген у базальних мембранах; це також посилює судинну проникність.

Відомо, що переривання антеградного кровотоку та зміна напруження зсуву спричиняють набряк та апоптоз ендотеліоцитів [27]. Тобто фіксуємо, що набряк у разі реперфузії й інтрацелюлярний (внаслідок порушення іонних насосів, які потребують енергії), й інтерстиціальний (через підвищення осмолярності шляхом накопичення метаболітів) [28,29].

У низці досліджень показано: мікроваскулярна обструкція асоціюється з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, включаючи високий рівень С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-8 та інтерлейкіну-6 [30,31]. Активовані тромбоцити також відіграють важливу роль, вивільняючи вазоконстриктори серотонін і тромбоксан A2 [32]. Під час реперфузії коронарної артерії рідина, що надходить знову в ішемізовану ділянку, вимиває вільні радикали та метаболічні продукти, але тільки ті, що містяться екстрацелюлярно, не внутрішньоклітинно. Це також зумовлює зміну осмотичного градієнта, надалі – набряк клітин [33]. Через екстравасальний набряк клітин відбувається компресія капілярів і мікроциркуляторного русла (МЦР), тому адекватний потік крові в дистальні відділи судини не можливий; це є одним із патофізіологічних пояснень по-reflow [34].

Набряк міокарда – акумуляція серцевої рідини в інтерстиції та/або внутрішньоклітинному просторі. Зауважимо, що водний баланс в МЦР регулюється законом Старлінга, який передбачає гідростатичний та онкотичний тиск у капілярах та інтерстиції, що, власне, і регулюють фільтрацію рідини. Міокардіальний набряк виникає, коли кількість вільної рідини перевищує фільтраційні можливості лімфатичної системи. При гострій ішемії набряк трансмуральний або більше вражає субендокардіальний простір. Ці процеси аналогічні до розвитку гострої ішемії міокарда, коли першими гіпоксії зазнають саме субендокардіальні структури міокарда. Тобто набряк супроводжує ішемію та розвивається паралельно з нею.

Втім думка, що виникнення по-reflow залежить від розміру інфаркту міокарда, не завжди підтверджується. В моделях на свинях заходи з ішемічного кондиціонування зменшували ділянку інфаркту міокарда, але не зону по-reflow [35], а відстрочена гіпотермія протягом реперфузії може зменшити по-reflow і не зменшити інфарктну ділянку [36]. Показано, що розвиток набряку при інфаркті міокарда відбувається протягом перших 5–7 днів, а потім зменшується [20].

У більшості клінічних досліджень наведено такі лабораторні ознаки, що найбільше асоційовані з виникненням феномена по-reflow: гіперглікемія, гіпертромбоцитопенія, нейтрофілія, моноцитоз, анемія, підвищений рівень активності тромбоцитів [37], високий рівень С-реактивного протеїну.

Окремими ланками в патогенезі по-reflow є два паралельні процеси: спазм артеріол і внутрішньосудинне накопичення фібрину, тромбоцитів. У віддаленому періоді пацієнти, які перенесли реперфузійне пошкодження, візуалізоване як феномен по-reflow, мають вищі ризики повторної госпіталізації, негативного ремоделювання лівого шлуночка, виникнення злоякісних аритмій, а також підвищений ризик повторного інфаркту

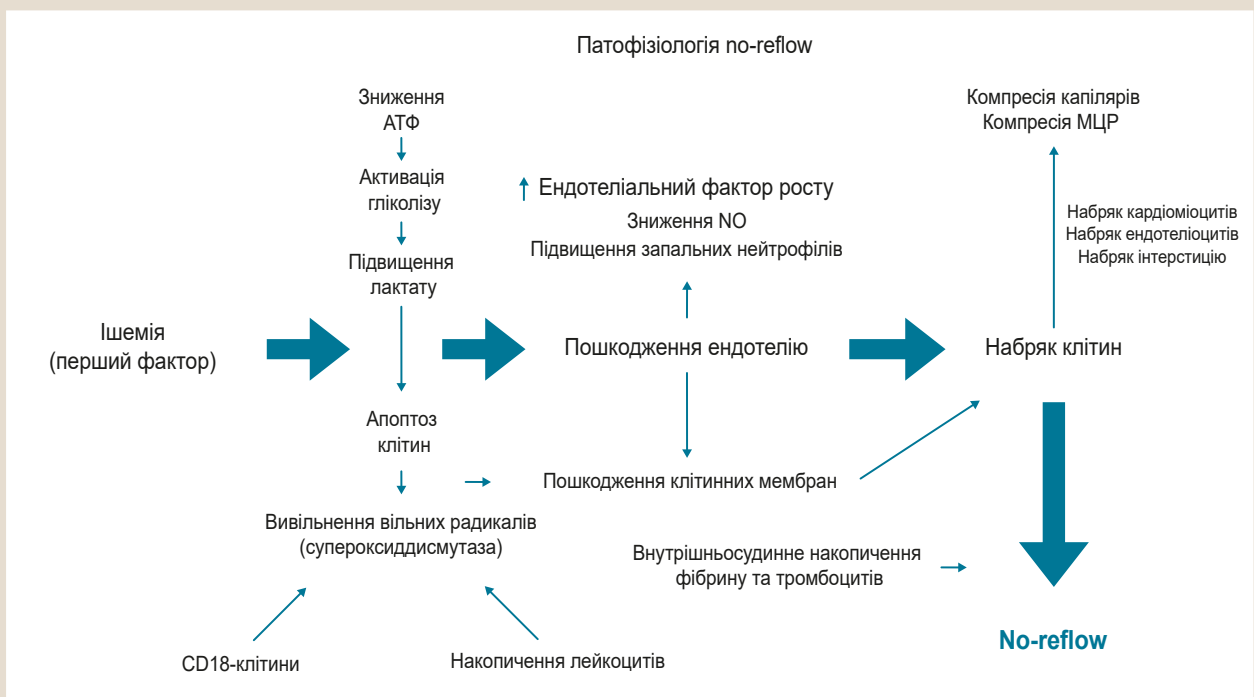


Рис. 1. «Порочне» коло в патофізіології феномена невідновленого кровотоку (no-reflow phenomenon).

міокарда та смерті [38]. За даними окремих досліджень, компонент реперфузійного пошкодження може становити до 50 % кінцевого розміру інфаркту в моделях на тваринах [39]. Після реперфузії некротична зона може збільшуватися протягом 3–6 годин [40]. Зазначимо також, що локальний набряк міокарда, підтверджений за допомогою МРТ-дослідження, виявляють не тільки при ішемічно-реперфузійному пошкодженні, але й при таких станах, як гіпертрофічна кардіоміопатія, синдром Такоцубо, саркоїдоз, хвороба Фабрі, вірусний міокардит, COVID-19, сепсис, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, легенева артеріальна гіпертензія, хіміотерапія раку молочної залози [41].

Нині, на жаль, немає такої моделі лікування реперфузійного пошкодження, що була б затверджена провідними профільними організаціями світу. Продовжуються пошуки оптимального варіанта втручання – механічного чи медикаментозного. Американська асоціація кардіоваскулярної ангіографії та інтервенції запропонувала свою схему лікування при виникненні феномена невідновленого кровотоку, що передбачає введення вазодилататорів: верапамілу, нікардипіну, аденозину, нітропрусиду. Їх застосовують для розширення мікроциркуляторного русла, сподіваючись, з одного боку, що він функціонуватиме як дренаж для внутрішньосудинних конгломератів тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів, з іншого, – як захід для пригнічення спазму. В одному з останніх досліджень порівняли ефективність препарату першої лінії аденозину з адреналіном при no-reflow, виявили переваги останнього засобу [42].

Щодо шляху введення фармакотерапії, то в більшості настанов з інтервенційної кардіології наводять саме інтракоронарний шлях при феномені невідновленого кровотоку, тобто безпосередньо в зону виникнення

ускладнення. Більше того, для цільового впливу на судину рекомендують введення медикаментів через аспіраційний мікрокатетер, заведений у дистальні відділи інфаркт-залежної судини, щоб ще більше звузити зону впливу препарату.

Нині продовжується пошук нових препаратів, що могли би вплинути саме на набряковий компонент ішемічно-реперфузійного пошкодження, яке є одним із найважливіших факторів патогенезу цього ускладнення.

Висновки

1. Час виникнення ангінозного синдрому – важливий предиктор реперфузійного пошкодження, адже чим довше триває ішемія, тим більше прогресує набряк клітин.
2. Набряк кардіоміоцитів, ендотеліоцитів та інтерстиціального простору є рушійним фактором патогенезу реперфузійного пошкодження – виникнення феномена невідновленого кровотоку.
3. Патологічне запалення, що прогресує, – компонент реперфузійного пошкодження не тільки внаслідок некротизованих, але й навколишніх пошкоджених клітин, оскільки вони продовжують секрецію запальних молекул.
4. Найтяжчий прояв мікроvasкулярного пошкодження – інтраміокардіальна геморагія.
5. Компонентами патогенезу no-reflow є спазм артерій як реакція на вазоконстрикторні медіатори запалення та прогресивне накопичення фрагментів тромбоцитів і лейкоцитів, що є внутрішньосудинним емболізаційним компонентом.
6. Ішемічна хвороба серця, а саме гострий коронарний синдром, – край актуальна проблема в Укра-

їні. Питання щодо надання допомоги при виникненні феномену no-reflow є показником отримання саме висококваліфікованої медичної допомоги, яка зменшить прояв реперфузійного пошкодження, а відтак і смертність пацієнтів, покращить безпосередні та віддалені результати лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.05.2023

Після доопрацювання / Revised: 09.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 12.06.2023

Відомості про авторів:

Сало С. В., канд. мед. наук, зав. відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-5456-1418

Шумаков В. О., д-р мед. наук, професор, науковий керівник відділу інфаркту міокарда та кардіореабілітації, ДУ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0001-5130-8759

Шпак С. С., лікар-стажист відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0003-1522-9265

Тохтаров В. В., лікар-хірург серцево-судинний, відділення екстреної ендovasкулярної хірургії з рентгеноопераційною, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-4621-6355

Information about authors:

Salo S. V., MD, PhD, Head of the Department of Urgent Endovascular Surgery with Catheterization Laboratory, National M. Amosov Institute of Cardio-Vascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Shumakov V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Myocardial Infarction and Cardiac Rehabilitation, SI "National Scientific Center the M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Shpak S. S., MD, Trainee Physician of the Department of Urgent Endovascular Surgery with Catheterization Laboratory, National M. Amosov Institute of Cardio-Vascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Tokhtarov V. V., MD, Cardiac Surgeon of the Department of Urgent Endovascular Surgery with Catheterization Laboratory, National M. Amosov Institute of Cardio-Vascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

References

- Sandoval, Y., & Jaffe, A. S. (2019). Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(14), 1846-1860. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.018>
- Souilhol, C., Harmsen, M. C., Evans, P. C., & Krenning, G. (2018). Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerosis. *Cardiovascular research*, 114(4), 565-577. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx253>
- Heusch, G. (2019). Myocardial ischemia: lack of coronary blood flow, myocardial oxygen supply-demand imbalance, or what?. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 316(6), H1439-H1446. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00139.2019>
- Herrick, J. B. (1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *Journal of the American Medical Association*, LIX(23), 2015-2022. <https://doi.org/10.1001/jama.1912.04270120001001>
- Khalfallah, M., Allaithy, A., & Maria, D. A. (2022). Impact of the Total Ischemia Time on No-Reflow Phenomenon in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Anatolian journal of cardiology*, 26(5), 382-387. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2021.846>
- Dharmakumar, R. (2017). Colors of Myocardial Infarction: Can They Predict the Future?. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 10(12), e007291. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007291>
- Konijnenberg, L. S. F., Damman, P., Duncker, D. J., Kloner, R. A., Nijveldt, R., van Geuns, R. M., Berry, C., Riksen, N. P., Escaned, J., & van Royen, N. (2020). Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular research*, 116(4), 787-805. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz301>
- Bochaton, T., Lassus, J., Paccalet, A., Derimay, F., Rioufol, G., Prieur, C., Bonnefoy-Cudraz, E., Crola Da Silva, C., Bernelin, H., Amaz, C., Espanet, S., de Bourguignon, C., Dufay, N., Cartier, R., Croisille, P., Ovize, M., & Mewton, N. (2021). Association of myocardial hemorrhage and persistent microvascular obstruction with circulating inflammatory biomarkers in STEMI patients. *PLoS one*, 16(1), e0245684. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245684>
- Beijnink, C. W. H., van der Hoeven, N. W., Konijnenberg, L. S. F., Kim, R. J., Bekkers, S. C. A. M., Kloner, R. A., Everaars, H., El Messaoudi, S., van Rossum, A. C., van Royen, N., & Nijveldt, R. (2021). Cardiac MRI to Visualize Myocardial Damage after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Review of Its Histologic Validation. *Radiology*, 301(1), 4-18. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204265>
- Caiazzo, G., Musci, R. L., Frediani, L., Umińska, J., Wanha, W., Filipiak, K. J., Kubica, J., & Navarese, E. P. (2020). State of the Art: No-Reflow Phenomenon. *Cardiology clinics*, 38(4), 563-573. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.07.001>
- Nguyen, T. N., Colombo, A., Hu, D., Grines, C. L., & Saito, S. (2009). *Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology: Tips and Tricks. Practical Handbook of Advanced Interventional Cardiology: Tips and Tricks* (pp. 1-616). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781444312584>
- Sezer, M., van Royen, N., Umman, B., Bugra, Z., Bulluck, H., Hausenloy, D. J., & Umman, S. (2018). Coronary Microvascular Injury in Reperused Acute Myocardial Infarction: A View From an Integrative Perspective. *Journal of the American Heart Association*, 7(21), e009949. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009949>
- McCartney, P. J., Eteiba, H., Maznyczka, A. M., McEntegart, M., Greenwood, J. P., Muir, D. F., Chowdhary, S., Gershlick, A. H., Appleby, C., Cotton, J. M., Wragg, A., Curzen, N., Oldroyd, K. G., Lindsay, M., Rocchiccioli, J. P., Shaikat, A., Good, R., Watkins, S., Robertson, K., Malkin, C., ... T-TIME Group (2019). Effect of Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention on Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(1), 56-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19802>
- Alkhalil, M., Borlotti, A., De Maria, G. L., Gaughran, L., Langrish, J., Lucking, A., Ferreira, V., Kharbanda, R. K., Banning, A. P., Channon, K. M., Dall'Armellina, E., & Choudhury, R. P. (2018). Dynamic changes in injured myocardium, very early after acute myocardial infarction, quantified using T1 mapping cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, 20(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0506-3>
- Heusch, G. (2020). Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nature reviews. Cardiology*, 17(12), 773-789. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0403-y>
- Schirone, L., Forte, M., D'Ambrosio, L., Valenti, V., Vecchio, D., Schiavon, S., Spinosa, G., Sarto, G., Petrozza, V., Frati, G., & Sciarretta, S. (2022). An Overview of the Molecular Mechanisms Associated with Myocardial Ischemic Injury: State of the Art and Translational Perspectives. *Cells*, 11(7), 1165. <https://doi.org/10.3390/cells11071165>
- Bork, N. I., & Nikolaev, V. O. (2018). cGMP Signaling in the Cardiovascular System-The Role of Compartmentation and Its Live Cell Imaging. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 801. <https://doi.org/10.3390/ijms19030801>
- Niccoli, G., Montone, R. A., Ibanez, B., Thiele, H., Crea, F., Heusch, G., Bulluck, H., Hausenloy, D. J., Berry, C., Stiermaier, T., Camici, P. G., & Eitel, I. (2019). Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation research*, 125(2), 245-258. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315344>
- Theofilis, P., Sagris, M., Oikonomou, E., Antonopoulos, A. S., Siasos, G., Tsioufis, C., & Tousoulis, D. (2021). Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines*, 9(7), 781. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781>
- Masci, P. G., Pavon, A. G., Muller, O., Iglesias, J. F., Vincenti, G., Monney, P., Harbaoui, B., Eeckhout, E., & Schwitter, J. (2018). Relationship between CMR-derived parameters of ischemia/reperfusion injury and the timing of CMR after reperused ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, 20(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0474-7>

21. Toldo, S., Mauro, A. G., Cutter, Z., & Abbate, A. (2018). Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 315(6), H1553-H1568. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00158.2018>
22. Fan, J., Ren, M., Adhikari, B. K., Wang, H., & He, Y. (2022). The NLRP3 Inflammasome as a Novel Therapeutic Target for Cardiac Fibrosis. *Journal of inflammation research*, 15, 3847-3858. <https://doi.org/10.2147/JIR.S370483>
23. Chen, X., Tian, P. C., Wang, K., Wang, M., & Wang, K. (2022). Pyroptosis: Role and Mechanisms in Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 897815. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.897815>
24. Konijnenberg, L. S. F., & van Royen, N. (2021). Perilipin 2 – another piece in the big jigsaw puzzle of coronary no reflow. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, 10(6), 643-644. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab035>
25. Jang, D. I., Lee, A. H., Shin, H. Y., Song, H. R., Park, J. H., Kang, T. B., Lee, S. R., & Yang, S. H. (2021). The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
26. Mehanna, R. A., Essawy, M. M., Barkat, M. A., Awaad, A. K., Thabet, E. H., Hamed, H. A., Elkafrawy, H., Khalil, N. A., Sallam, A., Kholief, M. A., Ibrahim, S. S., & Mourad, G. M. (2022). Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. *World journal of stem cells*, 14(1), 1-40. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v14.i1.1>
27. Hausenloy, D. J., Chilian, W., Crea, F., Davidson, S. M., Ferdinandy, P., Garcia-Dorado, D., van Royen, N., Schulz, R., & Heusch, G. (2019). The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection. *Cardiovascular research*, 115(7), 1143-1155. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy286>
28. Heusch, G. (2018). Protection of the human coronary circulation by remote ischemic conditioning. *International journal of cardiology*, 252, 35-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.044>
29. Feger, J. (2023, June 25). Myocardial edema. *Radiopaedia.org*. <https://doi.org/10.53347/rID-78755>
30. Zorzi, A., Mattesi, G., Baldi, E., Toniolo, M., Guerra, F., Cauti, F. M., Cipriani, A., De Lazzari, M., Muser, D., Stronati, G., Marcantoni, L., Manfrin, M., Calò, L., Lanzillo, C., Perazzolo Marra, M., Savastano, S., & Corrado, D. (2021). Prognostic Role of Myocardial Edema as Evidenced by Early Cardiac Magnetic Resonance in Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Multicenter Study. *Journal of the American Heart Association*, 10(22), e021861. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021861>
31. Zhu, Q., Wang, S., Huang, X., Zhao, C., Wang, Y., Li, X., Jia, D., & Ma, C. (2022). Understanding the pathogenesis of coronary slow flow: Recent advances. *Trends in cardiovascular medicine*, S1050-1738(22)00142-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.12.001>
32. Gómez, R. M., López Ortiz, A. O., & Schattner, M. (2021). New roles of platelets in inflammation. *Current Opinion in Physiology*, 19, 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2020.08.017>
33. Dreidi, M., Asmar, I., Jaghama, M., Alrimawi, I., & Atout, M. (2023). Electrolyte Imbalance Among Patients With and With No ST-Elevation Myocardial Infarction: A Cohort Study. *Critical care nursing quarterly*, 46(2), 136-144. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000446>
34. d'Entremont, M. A., Alazzoni, A., Dzavik, V., Sharma, V., Overgaard, C. B., Lemaire-Paquette, S., Lamelas, P., Cairns, J. A., Mehta, S. R., Natarajan, M. K., Sheth, T. N., Schwalm, J. D., Rao, S. V., Stankovic, G., Kedev, S., Moreno, R., Cantor, W. J., Lavi, S., Bertrand, O. F., Nguyen, M., ... Jolly, S. S. (2023). No-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: an angiographic core laboratory analysis of the TOTAL Trial. *EuroIntervention*, EIJ-D-23-00112. Advance online publication. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00112>
35. Kleinbongard, P., Lieder, H. R., Skyschally, A., Alloosh, M., Gödecke, A., Rahmann, S., Sturek, M., & Heusch, G. (2022). Non-responsiveness to cardioprotection by ischaemic preconditioning in Ossabaw minipigs with genetic predisposition to, but without the phenotype of the metabolic syndrome. *Basic research in cardiology*, 117(1), 58. <https://doi.org/10.1007/s00395-022-00965-0>
36. Kohlhauser, M., Pell, V. R., Burger, N., Spiroski, A. M., Gruszczuk, A., Mulvey, J. F., Mottahedin, A., Costa, A. S. H., Frezza, C., Ghaleh, B., Murphy, M. P., Tissier, R., & Krieg, T. (2019). Protection against cardiac ischemia-reperfusion injury by hypothermia and by inhibition of succinate accumulation and oxidation is additive. *Basic research in cardiology*, 114(3), 18. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0727-0>
37. Schanze, N., Hamad, M. A., Nührenberg, T. G., Bode, C., & Dierschmied, D. (2023). Platelets in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Hamostaseologie*, 43(2), 110-121. <https://doi.org/10.1055/a-1739-9351>
38. Tasar, O., Karabay, A. K., Oduncu, V., & Kirma, C. (2019). Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coronary artery disease*, 30(4), 270-276. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000726>
39. Bøtker, H. E., Hausenloy, D., Andreadou, I., Antonucci, S., Boengler, K., Davidson, S. M., Deshwal, S., Devaux, Y., Di Lisa, F., Di Sante, M., Efentakis, P., Femminò, S., García-Dorado, D., Gircz, Z., Ibanez, B., Iliodromitis, E., Kaludercic, N., Kleinbongard, P., Neuhäuser, M., Ovize, M., Heusch, G. (2018). Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic research in cardiology*, 113(5), 39. <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0696-8>
40. Halim, S. A. S. A., Ghafar, N. A., Jubri, Z., & Das, S. (2018, November 1). Induction of myocardial infarction in experimental animals: A review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research. Journal of Clinical and Diagnostic Research*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/36997.12221>
41. Vasques-Nóvoa, F., Angélico-Gonçalves, A., Alvarenga, J. M. G., Nobrega, J., Cerqueira, R. J., Mancio, J., Leite-Moreira, A. F., & Roncon-Albuquerque, R., Jr (2022). Myocardial oedema: pathophysiological basis and implications for the failing heart. *ESC heart failure*, 9(2), 958-976. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13775>
42. Khan, K. A., Qamar, N., Saghir, T., Sial, J. A., Kumar, D., Kumar, R., Qayyum, D., Yasin, U., Jalbani, J., & Karim, M. (2022). Comparison of Intracoronary Epinephrine and Adenosine for No-Reflow in Normotensive Patients With Acute Coronary Syndrome (COAR Trial). *Circulation. Cardiovascular interventions*, 15(2), e011408. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011408>

Хірургічне лікування молоткоподібної деформації пальців стопи (огляд літератури)

Д. В. Прозоровський *

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків

Мета роботи – ґрунтуючись на результатах аналізу фахової літератури, показати еволюцію хірургічного лікування молоткоподібної деформації пальців стопи та визначити методики її лікування, що застосовують найчастіше.

Матеріали та методи. Проаналізовано публікації з пошукової системи Google, електронних баз PubMed, Google Scholar, архівів спеціалізованих журналів та інших релевантних джерел наукової медичної інформації.

Результати. Розвиток хірургічного лікування молоткоподібної деформації пальців стопи описано в історичному аспекті, охарактеризовано його сучасний стан. Проаналізували особливості втручань на м'яких тканинах: сухожилках, капсулі плеснефалангового суглоба та підшовній пластинці. Наведено огляд оперативних втручань на кістковому апараті: фалангах пальців і плеснових кістках, поєднання цих хірургічних втручань. Визначили недоліки сучасних оперативних втручань, їхні переваги та перспективи наступних досліджень щодо вдосконалення хірургічної допомоги під час лікування молоткоподібної деформації пальців стопи.

Висновки. Дискутабельним залишається питання щодо вибору методу хірургічної корекції: на рівні фаланг пальців або плеснових кісток, доцільність поєднання цих втручань із відновленням цілісності підшовної пластини та сухожилковими пластиками. Актуальним є продовження досліджень у цьому напрямі, що сприятиме оптимізації вибору методу корекції молоткоподібної деформації пальців стопи.

Ключові слова:
молоткоподібна
деформація пальців
стопи, хірургічне
лікування.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 5(140).
С. 461-466

*E-mail:
Prozorovskiy1973@
gmail.com

Surgical treatment of hammertoe deformity (a literature review)

D. V. Prozorovskiy

Aim. To trace developmental origins of surgical treatment of hammertoe deformity and determine the most commonly used methods of its correction based on the published literature analysis.

Material and methods. Publications from Google search, electronic databases PubMed, Google Scholar, archives of specialized journals and other relevant sources of scientific and medical information were analyzed.

Results. The article covers the developmental origins of surgical treatment of hammertoe deformity both in the historical aspect and at the current level. Attention is paid to soft tissue procedures including tendons, metatarsophalangeal joint capsule, and plantar plate. An overview of operative interventions on the bone apparatus, phalanges and metatarsal bones and the combination of these surgeries is also presented in the article. The disadvantages of the existing surgical treatments, their advantages and the ways for forthcoming research concerning the improvement of surgical care in the treatment of hammertoe deformity are identified.

Conclusions. The choice of a particular method of surgical correction between the phalangeal or metatarsal level, the feasibility of combining these interventions with restoring the integrity of the plantar plate and tendon reconstruction, remains debatable. Further study on these issues is a crucial task today for choosing the optimal method of hammertoe deformity correction.

Key words:
hammertoe
deformity, surgical
treatment.

Zaporozhye
medical journal,
2023. 25(5), 461-466

Вивчаючи проблему лікування статичних деформацій переднього відділу стопи, наголошують, що більшість авторів зосереджуються саме на лікуванні вальгусної деформації першого пальця, але поза увагою залишається не менш складна патологія – деформація 2–4 пальців стопи.

Мета роботи

ґрунтуючись на результатах аналізу фахової літератури, показати еволюцію хірургічного лікування молоткоподібної деформації пальців стопи та визначити методики її лікування, що застосовують найчастіше.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано публікації з пошукової системи Google, електронних баз PubMed, Google Scholar, архівів спеціалізованих журналів та інших релевантних джерел наукової медичної інформації.

Результати

Деформації малих пальців (2–4) на фоні статичних викривлень переднього відділу стопи визначають у 24–85 % дорослого населення [1,2]. Пацієнти з цією патологією скаржаться на болючі викривлення на вершині міжфалангових суглобів, що спричиняють проблеми під час вибору взуття (не лише модельного, але й навіть ортопедичного). Врешті це призводить до малорухливості, негативно впливає на професійне та побутове життя [1,3]. Коли молоткоподібні деформації прогресують, у пацієнтів з'являються симптоми метатарзалгії (біль по підшовній поверхні стопи у проекції голівок плеснових кісток) [4]. Це пов'язано з опущенням дистальних метаепіфізів плеснових кісток у підшовний бік, що призводить до утворення болючих натоптишів на підшві.

Незважаючи на накопичений досвід лікування пацієнтів зі статичними деформаціями переднього відділу стопи, ортопеди досі не мають єдиного погляду щодо дефініції деформацій малих пальців стопи [5,6,7]. Так,

у 1883 р. А. Blum уперше використав термін «молоткоподібний палець» (англ. hammer toe) та описав його як деформацію пальця стопи в дорзоплантарній площині, коли він схожий на шию лебедя [8]. Дещо пізніше S. Shattock визначив молоткоподібну деформацію як «суглоб між першою та другою фалангами, зігнутий під прямим кутом, а між другою і третьою фалангами – трохи перерозігнутий» [9].

Отже, в разі типового молоткоподібного пальця проксимальна фаланга розігнута, середня – нахилена до підшви, а дистальна може бути помірно розігнутою до тилу або перебуває в середньофізіологічному положенні. При цьому на тильній поверхні проксимального міжфалангового суглоба визначають змозолілість *heloma durum* (англ. corn) [2], під нею – слизова сумка, в якій внаслідок постійного тертя зі взуттям періодично виникає запалення. Так розвиваються незворотні зміни в суглобах пальців стопи з формуванням фіксованої молоткоподібної деформації [10].

Згідно з інформацією, що надана Американською асоціацією хірургів стопи і над'ячково-гомількового суглоба (AOFAS), деформація в міжфаланговому суглобі включає молоткоподібне викривлення пальця (супроводжується розгинальною контрактуєю плеснефалангового суглоба, згинальною контрактуєю проксимального міжфалангового суглоба та дисфакту), а також кігтеподібну деформацію (проявляється розгинальною контрактуєю плеснефалангового суглоба, згинальною контрактуєю обох міжфалангових суглобів), молоточкову деформацію, або палець-молоточок (діагностують згинальну контрактуру в дистальному міжфаланговому суглобі пальця) [11].

Методики корекції цих деформацій залишаються предметом наукової дискусії. Пропонують і консервативні, і хірургічні способи лікування цієї патології. Консервативні доцільно застосовувати на ранніх етапах формування цих деформацій, але, на жаль, вони лише паліативні. Основний метод лікування молоткоподібних деформацій 2–4 пальців стопи – хірургічний. Частота втручань, що виконуються на малих пальцях стопи (2–4), становить 28–48 % від усіх операцій на стопі [12,13,14].

Історія лікування цих деформацій стопи починається в XIX столітті, коли А. Post (1882 рік) для корекції молоткоподібного пальця рекомендував артропластичну резекцію голівки проксимальної фаланги [15], а W. Anderson (1887 рік) запропонував методику видалення голівки основної фаланги деформованого пальця [16].

Нині в науковій літературі наведено чимало способів хірургічного лікування молоткоподібної деформації пальців стопи. Умовно розрізняють 3 основні групи операцій: на м'яких тканинах; на кістках; комбіновані (на м'яких тканинах і кістковому апараті).

Хірургічні втручання на м'яких тканинах включають операції на сухожилках згиначів / розгиначів пальців, а також різні варіанти капсулотомій.

Найпопулярнішою методикою хірургічної корекції молоткоподібної деформації пальців стопи з використанням сухожилкової пластики тривалий час залишалась операція Girgstone, що запропонована у 1947 році, модифікована Taylor у 1951 році [17]. Вона передбачає транспозицію сухожилків довгого згинача пальця

на сухожилки розгинача. Це хірургічне втручання мало неогані результати лікування, було досить популярним, тому неодноразово зазнавало різних модифікацій. Наприклад, Т. Е. Parrish розщеплював сухожилки довгого згинача [18], а G. T. Kuwada та G. L. Dockery проводили сухожилки довгого згинача на тильну поверхню проксимальної фаланги деформованого пальця [19]. Зауважимо, що цей вид хірургічного втручання разом з операціями на кістковому апараті використовують донині [20,21,22,23].

В останнє десятиліття ортопеди країн західної Європи та США стали приділяти увагу анатомічному відновленню підшовної пластини деформованого плеснефалангового суглоба під час лікування пацієнтів із молоткоподібною деформацією пальців [5,24,25]. Це втручання спрямоване на вшивання дефекту плантарної пластини, може бути виконане і з підшовного [26,27,28,29], і з тильного доступу [13,30,31,32,33]. Зазначимо, що тильний доступ має певну перевагу, бо відновлення підшовної пластини можна поєднувати з іншими втручаннями: подовженням сухожилків розгиначів та/або операцією на кісткових структурах (різні остеотомії). Здебільшого цей доступ не потребує додаткового розрізу. Власне операція з відновлення цілісності підшовної пластини є відносно новою в корекції молоткоподібною деформації пальців, а отже необхідні наступні дослідження віддалених результатів [14,34,35,36,37,38].

Наголосимо, що ізольовані хірургічні втручання на м'яких тканинах можна виконувати лише при початковому ступені захворювання та в разі неригідних молоткоподібних деформацій малих пальців стопи.

Операції на кістках. Хірургічні втручання на кістках виконують для усунення молоткоподібною деформації пальців. Зокрема їх здійснюють на фалангах пальців, плеснових кістках або поєднують.

Перші операції на фалангах пальців стопи для корекції молоткоподібною деформації виконані наприкінці XIX сторіччя. На початку XX століття завдяки німецькому хірургу Hohmann метод артропластичної резекції основної фаланги пальця став популярним [39], цю операцію, що названа на честь розробника, виконують і донині [40,41].

Альтернативою цьому хірургічному втручанню є операція артрорезу проксимального міжфалангового суглоба в функціонально вигідному положенні. Вперше її виконав R. Soule у 1910 році [42]. У післяопераційному періоді автор використовував для фіксації пальця в положенні, що коригується, гіпсову іммобілізацію по тильній поверхні. У 1917 році R. Jones запропонував виконувати артрорез проксимального міжфалангового суглоба, а в післяопераційному періоді фіксувати коригований палець м'якотканинною пов'язкою [43]. До часу, коли були розроблені металофіксатори, для остеосинтезу кісткових фрагментів деякі автори (S. Higgs (1931); C. Yang (1938) тощо) пропонували оригінальні методи скріплення фаланг, як-от «замок» [44,45]. У 1940 році R. Taylor для фіксації фаланг коригованого пальця під час артрорезу проксимального міжфалангового суглоба запропонував використовувати спицю Кіршнер [46]. Досі цей метод трансартрикулярної фіксації коригованого пальця стопи є методом вибору більшості травматологів [47,48,49].

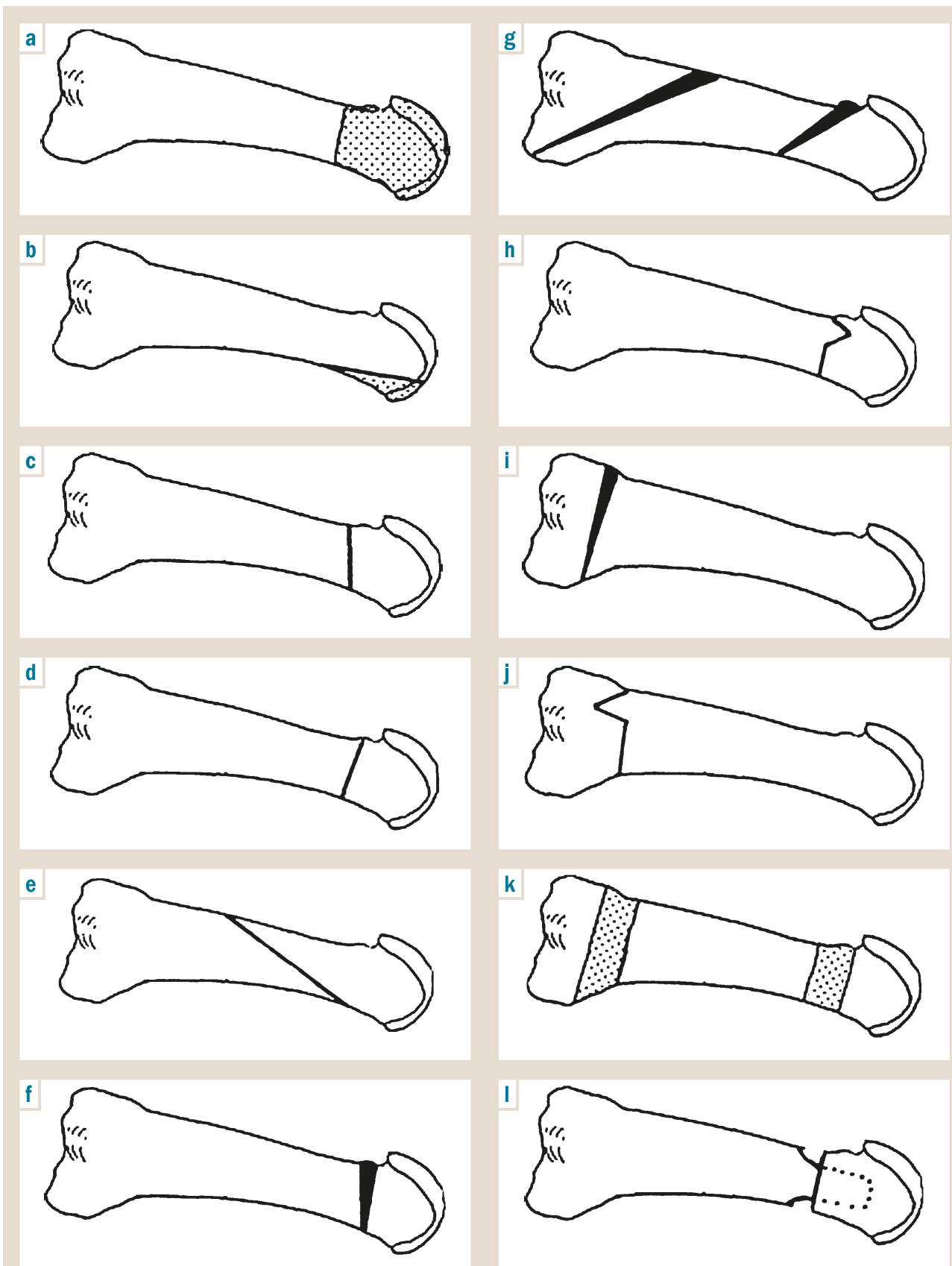


Рис. 1. Схематичне зображення різних остеотомій плеснової кістки.

a: операція Hohmann; **b:** операція Condylectomy; **c:** операція Osteoclasia Addante; **d:** дистальна метафізарна остеотомія; **e:** остеотомія Helal; **f:** операція Borggren; **g:** Tilt-up остеотомія; **h:** V-остеотомія Jacoby; **i:** остеотомія Mau; **j:** проксимальна V-подібна остеотомія; **k:** операція Collectomy; **l:** операція Mc Keever [52].

Для корекції неригідної молоткоподібної деформації пальців, а також при метатарзалгії, що найчастіше супроводжує молоткоподібну деформацію пальців, більшість ортопедів виконують операції на плеснових кістках. Ці хірургічні втручання найчастіше мають дві мети: вкорочення плеснової кістки, а отже зменшення напруження м'якотканинних структур (сухожилків і капсули суглоба), та зміщення голівки плеснової кістки в тильному напрямі для усунення синдрому метатарзалгії.

Одним із перших цю операцію запропонував Нотманн у 1911 році (рис. 1). Тоді йшлося про резекцію голівки плеснової кістки для усунення молоткоподібної деформації пальця та проявів метатарзалгії. Втім, враховуючи величину кісткового дефекту після виконаної резекції, виникло чимало ускладнень, і надалі цю методику застосовували лише з обмеженнями (наприклад, при ревматоїдному артриті) [50,51].

Схематичне зображення найчастіше використовуваних остеотомій плеснової кістки для корекції молоткоподібної деформації та купірування метатарзалгії наведено на рис. 1.

Окремі з цих хірургічних втручань успішно застосовують донині. Так, при незначно вираженій метатарзалгії доволі успішно виконують операцію кондилектомії, що запропонована Du Vries у 1953 році [53], або Tilt-up остеотомію, рекомендована Wolf в 1973 році [54].

Для корекції молоткоподібної деформації пальців шляхом нормалізації біомеханіки плеснефалангового суглоба в 1975 році розроблено остеотомію Helal. Її виконували на рівні середнього та дистального відділів плеснової кістки в проксимально-дистальному напрямі. Дистальний кістковий фрагмент зміщували в проксимальний і тильний бік. Оригінальна методика не передбачала внутрішньої фіксації кісткових фрагментів, а пацієнтам дозволяли ходьбу на другу добу після операції в ортопедичному взутті. Це спричинило високий відсоток незадовільних результатів лікування [55,56].

Згодом після остеотомії Helal кісткові фрагменти плеснової кістки почали фіксувати за допомогою спиць і гвинтів [57].

Наприкінці минулого століття німецький ортопед Weil запропонував дистальну метадіафізарну остеотомію плеснової кістки, яку назвали на його честь. Операція передбачала виконання дистальної косої, що наближається до горизонтальної площини, остеотомії плеснової кістки в дистально-проксимальному напрямі. При цьому голівку плеснової кістки зміщували проксимально вздовж осі плеснової кістки під її діафізарний відділ [58,59,60]. Незважаючи на чимало позитивних результатів лікування молоткоподібної деформації пальців із проявами метатарзалгії, після остеотомії за Weil зафіксовано й незадовільні результати. Насамперед вони пов'язані з виникненням так званої перехідної метатарзалгії через порушення параболи Лільєвра [52,61,62]. Проте, незважаючи на зафіксовані ускладнення, нині остеотомія за Weil є однією з найпопулярніших хірургічних технік для корекції молоткоподібної деформації пальців стопи та лікування метатарзалгії [63,64,65,66].

Як і м'якотканинні оперативні втручання для корекції молоткоподібної деформації пальців стопи, операції на кістковому апараті здебільшого виконують ізольовано.

Найкращий функціональний результат мають комбінації різних елементів цих хірургічних технік.

Отже, різноманітна та варіабельна структура оперативних втручань, які розроблені для корекції молоткоподібної деформації пальців стопи, свідчить про складність патології, що спричинена цією деформацією. Вже не одне століття хірурги працюють над розробленням та удосконаленням методик хірургічних втручань при молоткоподібній деформації стоп, але досі не розроблено універсального способу хірургічної корекції цієї патології. Нині удосконалюють і м'якотканинні оперативні втручання, й операції на кістковому апараті. Актуальним залишається напрацювання оптимального алгоритму хірургічного лікування молоткоподібної деформації пальців стопи залежно від виду та ступеня цих деформацій.

Висновки

Питання щодо хірургічного лікування молоткоподібної деформації пальців стопи залишається відкритим. Зокрема, дискусійним залишається вибір оптимального методу хірургічної корекції: на рівні фаланг пальців або плеснових кісток, доцільність поєднання цих втручань із відновленням цілісності підшовної пластини та сухожилковими пластиками. Актуальним є продовження досліджень у цьому напрямі, що сприятиме оптимізації вибору методу корекції молоткоподібної деформації пальців стопи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 21.04.2023

Прийнято до друку / Accepted: 05.05.2023

Відомості про автора:

Прозоровський Д. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, відділ травматології опорно-рухової системи, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: 0000-0002-0469-747X

Information about the author:

Prozorovskiy D. V., MD, PhD, Senior Researcher, Musculoskeletal Trauma Research Department, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Kharkiv, Ukraine.

References

- Coughlin, M. J., & Thompson, F. M. (1995). The high price of high-fashion footwear. *Instructional course lectures*, 44, 371-377.
- Rodríguez-Sanz, D., Tovaruela-Carrión, N., López-López, D., Palomo-López, P., Romero-Morales, C., Navarro-Flores, E., & Calvo-Lobo, C. (2018). Foot disorders in the elderly: A mini-review. *Disease-a-Month*, 64(3), 64-91. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.08.001>
- Golightly, Y. M., Hannan, M. T., Shi, X. A., Helmick, C. G., Renner, J. B., & Jordan, J. M. (2011). Association of foot symptoms with self-reported and performance-based measures of physical function: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Care & Research*, 63(5), 654-659. <https://doi.org/10.1002/acr.20432>
- Federer, A. E., Tainter, D. M., Adams, S. B., & Schweitzer, K. M. (2018). Conservative management of Metatarsalgia and lesser toe deformities. *Foot and Ankle Clinics*, 23(1), 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2017.09.003>

5. Akoh, C. C., & Phisitkul, P. (2018). Plantar plate injury and angular toe deformity. *Foot and Ankle Clinics*, 23(4), 703-713. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2018.07.010>
6. Deland, J. T., Sobel, M., Aronczyk, S. P., & Thompson, F. M. (1992). Collateral ligament reconstruction of the unstable metatarsophalangeal joint: An in vitro study. *Foot & Ankle*, 13(7), 391-395. <https://doi.org/10.1177/107110079201300705>
7. Schrier, J. C., Louwerens, J. W., & Verheyen, C. C. (2007). Opinions on lesser toe deformities among Dutch orthopaedic departments. *Foot & Ankle International*, 28(12), 1265-1270. <https://doi.org/10.3113/fai.2007.1265>
8. Blum, A. (1883). De l'orteil en marteau. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 9, 738-745.
9. Shattock, S. G. (1887). Two examples of hammertoe. *Pathological Society of London*, 38, 449.
10. Harmonson, J. K., & Harkless, L. B. (1996). Operative procedures for the correction of hammertoe, claw toe and mallet toe: a literature review. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*, 13(2), 211-220.
11. Clinical Practice Guideline Forefoot Disorders Panel, Thomas, J. L., Blitch, E. L., 4th, Chaney, D. M., Dinucci, K. A., Eickmeier, K., Rubin, L. G., Stapp, M. D., & Vanore, J. V. (2009). Diagnosis and treatment of forefoot disorders. section 1: Digital Deformities. *The Journal of foot and ankle surgery*, 48(2), 230-238. <https://doi.org/10.1053/j.fas.2008.12.003>
12. Dunn, J. E. (2004). Prevalence of foot and ankle conditions in a multiethnic community sample of older adults. *American Journal of Epidemiology*, 159(5), 491-498. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh071>
13. McAlister, J. E., & Hyer, C. F. (2013). The direct plantar plate repair technique. *Foot & Ankle Specialist*, 6(6), 446-451. <https://doi.org/10.1177/1938640013502723>
14. Weil, L., Sung, W., Weil, L. S., & Malinoski, K. (2011). Anatomic plantar plate repair using the Weil metatarsal osteotomy approach. *Foot & Ankle Specialist*, 4(3), 145-150. <https://doi.org/10.1177/1938640010397342>
15. Post, A. (1882). Hallux valgus with displacement of the smaller toes. *Medical Record*, 22, 120-121.
16. Keilikian, H. (1965). *Hallux Valgus, Allied Deformities of the Forefoot and Metatarsalgia*. W. B. Saunders Corp.
17. Taylor, R. G. (1951). The treatment of claw toes by multiple transfers of flexor into extensor tendons. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 33B, 539-542. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.33B4.539>
18. Parrish, T. F. (1973). Dynamic correction of clawtoes. *Orthopedic Clinics of North America*, 4, 97-102.
19. Kuwada, G. T. (1988). A retrospective analysis of modification of the flexor tendon transfer for correction of hammer toe. *The Journal of foot surgery*, 27(1), 57-59. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3346511>
20. Donegan, R. J., & Caminear, D. (2016). Anatomic repair of plantar plate with flexor tendon sheath reinforcement. *Foot & Ankle Specialist*, 9(5), 438-443. <https://doi.org/10.1177/1938640016630057>
21. Ellis, S. J., Young, E., Endo, Y., Do, H., & Deland, J. T. (2013). Correction of multiplanar deformity of the second toe with metatarsophalangeal release and Extensor brevis reconstruction. *Foot & Ankle International*, 34(6), 792-799. <https://doi.org/10.1177/1071100713475433>
22. Hobizal, K. B., Wukich, D. K., & Manway, J. (2015). Extensor digitorum brevis transfer technique to correct multiplanar deformity of the lesser digits. *Foot & Ankle Specialist*, 9(3), 252-257. <https://doi.org/10.1177/1938640015617528>
23. Myerson, M. S., & Jung, H. (2005). The role of toe flexor-to-extensor transfer in correcting metatarsophalangeal joint instability of the second toe. *Foot & Ankle International*, 26(9), 675-679. <https://doi.org/10.1177/107110070502600903>
24. Cooper, M. T., & Coughlin, M. J. (2011). Sequential dissection for exposure of the second metatarsophalangeal joint. *Foot & Ankle International*, 32(3), 294-299. <https://doi.org/10.3113/fai.2011.0294>
25. Nery, C., Baumfeld, D., Umans, H., & Yamada, A. F. (2017). MR imaging of the Plantar Plate. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*, 25(1), 127-144. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2016.08.007>
26. Blitz, N. M., Ford, L. A., & Christensen, J. C. (2004). Second metatarsophalangeal joint arthrography: A Cadaveric Correlation Study. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 43(4), 231-240. <https://doi.org/10.1053/j.fas.2004.05.009>
27. Cuccurullo, S. J. (2019). *Physical Medicine and Rehabilitation Board Review* (4th ed.). Demos Medical, an Imprint of Springer Publishing.
28. Khan, F., Kimura, S., Ahmad, T., D'Souza, D., & D'Souza, L. (2015). Use of smart toe® implant for small toe arthrodesis: A smart concept? *Foot and Ankle Surgery*, 21(2), 108-112. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2014.10.003>
29. Powell, E. G., Bowlby, M. A., & Christensen, J. C. (2019). Plantar Plate Repair via a Plantar Approach. In E. A. Cook, J. J. Cook (Eds.), *Hammertoes: A Case-Based Approach* (pp. 241-253). Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-16552-3>
30. Dalmau-Pastor, M., Fargues, B., Alcolea, E., Martínez-Franco, N., Ruiz-Escobar, P., Vega, J., & Golanó, P. (2014). Extensor apparatus of the lesser toes. *Foot & Ankle International*, 35(10), 957-969. <https://doi.org/10.1177/1071100714546189>
31. Kaz, A. J., & Coughlin, M. J. (2007). Crossover second toe: Demographics, etiology, and radiographic assessment. *Foot & Ankle International*, 28(12), 1223-1237. <https://doi.org/10.3113/fai.2007.1223>
32. Konkel, K. F., Menger, A. G., & Retzlaff, S. A. (2007). Hammer toe correction using an absorbable intramedullary pin. *Foot & Ankle International*, 28(8), 916-920. <https://doi.org/10.3113/fai.2007.0916>
33. Watson, T. S., Reid, D. Y., & Frerichs, T. L. (2014). Dorsal approach for plantar plate repair with Weil osteotomy. *Foot & Ankle International*, 35(7), 730-739. <https://doi.org/10.1177/1071100714536540>
34. Chalayan, O., Chertman, C., Guss, A. D., Saltzman, C. L., Nickisch, F., & Bachus, K. N. (2013). Role of plantar plate and surgical reconstruction techniques on static stability of lesser metatarsophalangeal joints. *Foot & Ankle International*, 34(10), 1436-1442. <https://doi.org/10.1177/1071100713491728>
35. Flint, W. W., Macias, D. M., Jastifer, J. R., Doty, J. F., Hirose, C. B., & Coughlin, M. J. (2016). Plantar plate repair for lesser metatarsophalangeal joint instability. *Foot & Ankle International*, 38(3), 234-242. <https://doi.org/10.1177/1071100716679110>
36. Jordan, M., Thomas, M., & Fischer, W. (2017). Nonoperative treatment of a lesser toe plantar plate tear with serial MRI follow-up: A case report. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 56(4), 857-861. <https://doi.org/10.1053/j.fas.2017.02.016>
37. Klein, E. E., Weil, L., Weil, L. S., Coughlin, M. J., & Knight, J. (2013). Clinical examination of plantar plate abnormality. *Foot & Ankle International*, 34(6), 800-804. <https://doi.org/10.1177/1071100712471825>
38. Baker, J. R., Albright, R., Jameson, R., Chingre, M., Klein, E. E., Weil, L., & Fleischer, A. (2022). Treatment of lesser metatarsophalangeal joint instability with Plantar Plate Repair: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 61(5), 1114-1118. <https://doi.org/10.1053/j.fas.2022.02.002>
39. Hohmann, G. (1922). Zur Technik der Hammerzehenoperation // *Archiv fuer Orthopaedische und Unfall-Chirurgie*, 20, 417-418. <https://doi.org/10.1007/BF02595905>
40. Borchgrevink, G., & Finsen, V. (2010). Reseksjon I Proksimale Falang Ved Hammertå. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 130(21), 2116-2118. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.0882>
41. Kramer, W. C., Parman, M., & Marks, R. M. (2015). Hammertoe correction with K-wire fixation. *Foot & Ankle International*, 36(5), 494-502. <https://doi.org/10.1177/1071100714568013>
42. Soule, R. E. (1910). Operation for the correction of hammer toe. *New York Medical Journal*, 41(13), 649-650.
43. Jones, R. (1917). *Notes on military orthopaedics*. PB Hoeber.
44. Higgs, S. L. (1931). Hammer-toe. *Postgraduate Medical Journal*, 6(68), 130-132. <https://doi.org/10.1136/pgmj.6.68.130>
45. Young, C. S. (1938). An operation for the correction of hammer-toe and claw-toe. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 20(3), 715-719.
46. Taylor, R. (1940). An operative procedure for the treatment of hammer-toe and claw-toe. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 22(3), 608-609.
47. Camasta, C. A., & Cass, A. D. (2008). Buried Kirschner wire fixation for hammertoe arthrodesis. *Podiatry Institute Update*, 2, 5-8.
48. Gueffi, M., Pantalone, A., Daniel, J. C., Vanni, D., Gueffi, M. G., & Salini, V. (2015). Arthrodesis of proximal inter-phalangeal joint for Hammertoe: Intramedullary Device Options. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 16(4), 269-273. <https://doi.org/10.1007/s10195-015-0360-0>
49. Hood, C. R., Blacklidge, D. K., & Hoffman, S. M. (2016). Diverging dual intramedullary kirschner wire technique for arthrodesis of the proximal interphalangeal joint in Hammertoe Correction. *Foot & Ankle Specialist*, 9(5), 432-437. <https://doi.org/10.1177/1938640016640896>
50. Barouk, L. -S. (2005). *Forefoot reconstruction* (pp. 305-312). Springer Verlag.
51. Yamaguchi, S., Tanaka, Y., Shinohara, Y., Taniguchi, A., Sasho, T., Takahashi, K., & Takakura, Y. (2012). Anatomy of Hallux Valgus in rheumatoid arthritis: Radiographic analysis using a two-dimensional coordinate system. *Modern Rheumatology*, 23(4), 774-781. <https://doi.org/10.1007/s10165-012-0739-1>
52. Vincent, J. (1994). *Hallux valgus and forefoot surgery* (pp. 429-451). Churchill Livingstone.
53. Marx, R., & Mizel, M. S. (2007). Technique tip: A modified technique for plantar DuVries condylectomy. *Foot & Ankle International*, 28(12), 1301-1301. <https://doi.org/10.3113/fai.2007.1301>
54. Wolf, M. (1973). Metatarsal osteotomy for relief of painful meta-tarsal. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 55, 1760-1762.
55. Helal, B. (1975). Metatarsal osteotomy for metatarsalgia. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 57, 187-192.
56. Trnka, H. J., Kabon, B., Zettl, R., Kaider, A., Salzer, M., & Ritschl, P. (1996). Helal metatarsal osteotomy for the treatment of metatarsalgia: a critical analysis of results. *Orthopedics*, 19(5), 457-461. <https://doi.org/10.3928/0147-7447-19960501-17>

57. Muller, T., Dereymaecker, G., Victor, J., Stuer, P., & Fabry, G. (1994). Long-term functional results after the Helal osteotomy. *Foot Diseases*, 1, 69-77.
58. Besse, J. L. (2017). Metatarsalgia. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*, 103(1S), S29-S39. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2016.06.020>
59. Leemrisje, T., Deleu, P. A., Devos Bevernage, B., Maldague, P., & Gombault, V. (2014). L'ostéotomie de Weil 0,25 ans. In J. Brilhaut, J. L. Besse, A. Rochwerger, J. A. Colombier (Eds.), *Monographie AFCP* (pp. 101-133).
60. Khurana, A., Kadamabande, S., James, S., Tanaka, H., & Hariharan, K. (2011). Weil osteotomy: Assessment of medium term results and predictive factors in recurrent metatarsalgia. *Foot and Ankle Surgery*, 17(3), 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2010.04.003>
61. Lelievre, J. (1967). *Pathologie du pied* (pp. 462-502). Paris, Masson et Cie.
62. Maestro, M., Besse, J., Ragusa, M., & Berthonnaud, E. (2003). Forefoot morphotype study and planning method for forefoot osteotomy. *Foot and Ankle Clinics*, 8(4), 695-710. [https://doi.org/10.1016/s1083-7515\(03\)00148-7](https://doi.org/10.1016/s1083-7515(03)00148-7)
63. Beech, I., Rees, S., & Tagoe, M. (2005). A retrospective review of the Weil metatarsal osteotomy for lesser metatarsal deformities: An intermediate follow-up analysis. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 44(5), 358-364. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2005.07.002>
64. Devos Bevernage, B., Deleu, P., & Leemrijse, T. (2010). The translating Weil osteotomy in the treatment of an overriding second toe: A report of 25 cases. *Foot and Ankle Surgery*, 16(4), 153-158. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2009.08.003>
65. Sharma, D., Roy, N., & Shenolikar, A. (2005). Weil osteotomy of lesser metatarsals for metatarsalgia: A clinical and radiological follow-up. *The Foot*, 15(4), 202-205. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2005.07.006>
66. Fleischer, A. E., Klein, E. E., Bowen, M., McConn, T. P., Sorensen, M. D., & Weil, L. (2020). Comparison of combination Weil metatarsal osteotomy and direct plantar plate repair versus Weil metatarsal osteotomy alone for forefoot metatarsalgia. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*, 59(2), 303-306. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2019.08.023>

Такролімус-асоційований синдром синусоїдальної обструкції після трансплантації частини печінки від живого родинного донора

О. Г. Котенко^{id A,F}, А. О. Матвієнків^{id *B,D}, М. С. Григорян^{id E}, А. А. Мініч^{id C},
І. О. Котенко^{id B}, О. С. Михайлюк^{id C}

Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна

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

Синдром синусоїдальної обструкції (Sinusoidal obstruction syndrome, SOS), раніше відомий як печінкова венооклюзійна хвороба, виявляють як облітеруюче запалення термінальних печінкових вен. Характеризується гепатомегалією, болем у правому верхньому квадранті, жовтяницею та асцитом. Найчастіше SOS виникає в пацієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та на тлі застосування препаратів платини. У світовій науковій літературі зафіксовано випадки розвитку SOS у пацієнтів після трансплантації солідних органів (легені, підшлункова залоза, печінка). Випадки розвитку SOS після трансплантації солідних органів є рідкісними, а після пересадки частки печінки від живого родинного донора – поодинокими та недостатньо вивченими. Діагноз встановлюють, ґрунтуючись на клінічних ознаках, інструментально (за даними ультразвукового дослідження та радіологічних методів досліджень), а також на основі морфологічного дослідження біоптату печінки. Повідомляли, що такролімус є збудником, який потенційно відіграє роль у патофізіологічному механізмі виникнення SOS.

Мета роботи – вивчити зв'язок між застосуванням такролімусу пролонгованої дії та розвитком SOS у пацієнтів після трансплантації частини печінки від живого родинного донора.

Клінічний випадок. Наведено випадок SOS після трансплантації частини печінки від живого родинного донора, пов'язаний із токсичною дією такролімусу пролонгованої дії (Енварсус). У 55-річного чоловіка після трансплантації частки печінки від живого родинного донора зафіксовано високі концентрації такролімусу в крові, пов'язані з неконтрольованим застосуванням препарату. За результатами низки лабораторних та інструментальних методів дослідження, у зв'язку з появою масивного асциту встановлено діагноз SOS. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На здійснення досліджень одержали письмову інформовану згоду пацієнта.

Висновки. Виключивши інші можливі фактори, зокрема гострий криз відторгнення, дійшли до висновку, що такролімус пролонгованої дії (Енварсус) є причиною SOS.

Ключові слова:

синдром синусоїдальної обструкції, такролімус, трансплантація печінки.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 467-471

*E-mail: andriymatvienkiv@gmail.com

Tacrolimus-associated sinusoidal obstruction syndrome after living-related liver transplantation

O. H. Kotenko, A. O. Matvienkiv, M. S. Hryhorian, A. A. Minich, I. O. Kotenko, O. S. Mykhailiuk

Sinusoidal obstruction syndrome (SOS), previously known as hepatic veno-occlusive disease, is manifested by obliterating inflammation of the terminal hepatic veins, characterized by hepatomegaly, right upper quadrant pain, jaundice and ascites, and most often occurs in patients after hematopoietic stem cell transplantation and usually in those who received platinum-based drugs. Cases of SOS development in patients after transplantation of solid organs (lungs, pancreas, liver) are also reported in the world literature. These incidents are rare, and isolated and poorly studied after living-related liver lobe transplantation. The diagnosis is based on clinical signs, imaging techniques (according to ultrasound and radiological methods of examination), histological assessment of liver biopsy. Tacrolimus has been reported to be a causative agent that potentially plays a role in the pathophysiological mechanism of SOS.

Aim. To study the relationship between the use of prolonged-release tacrolimus and the development of SOS in patients after living-related liver transplantation.

Clinical case. In this article, we present a case of SOS after living-related liver transplantation which was associated with a toxic effect of prolonged-release tacrolimus ("Envarsus"). In a 55-year-old man, after living-related liver transplantation, high blood concentrations of tacrolimus associated with uncontrolled drug intake were detected. When performing a number of laboratory and instrumental methods of examination due to a massive ascites manifestation, the diagnosis of SOS was made. The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent was obtained from the patient for conducting the studies.

Conclusions. By ruling out other possible contributing factors, including an acute rejection crisis, it was concluded that prolonged-release tacrolimus ("Envarsus") was the cause of SOS.

Key words:

sinusoidal obstruction syndrome, tacrolimus, liver transplantation.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 467-471

Синдром синусоїдальної обструкції (Sinusoidal obstruction syndrome, SOS), раніше відомий як печінкова венооклюзійна хвороба, є рідкісним розладом з унікальним етіопатогенезом токсичного ураження печінкових синусоїдів, що спричиняє фіброзну облітерацію

термінальних печінкових вен, яка прогресує. Болісна гепатомегалія, асцит і жовтяниця – типові симптоми SOS [1]. Загалом SOS є ускладненням, що загрожує життю, внаслідок нього у 16–50 % пацієнтів може виникнути тяжка печінкова недостатність із високим ризиком

смертності. Тяжкий SOS призводить до смерті 84–90 % пацієнтів [1,8].

Цей синдром найчастіше виникає в пацієнтів після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин і на тлі застосування препаратів платини. Повідомляли про обмежену кількість випадків SOS після трансплантації нирок, легенів, підшлункової залози та печінки [1,2]. SOS після трансплантації печінки – надзвичайно рідкісне ускладнення, і терапія азатиоприном або гостре відторгнення вважають найпоширенішою етіологією [6,7]. Такролімус може бути іншим можливим і рідкісним патогенним агентом, оскільки він має потенційну цитотоксичність для ендотеліальних клітин і прискорює їхню дисрегуляцію [2,4].

У статті наводимо випадок SOS після трансплантації печінки, причиною якого, виключивши інші можливі фактори, вважаємо високі концентрації такролімусу пролонгованої дії (Енварсус) в сироватці крові пацієнта.

Мета роботи

Вивчити зв'язок між застосуванням такролімусу пролонгованої дії та розвитком SOS у пацієнтів після трансплантації частини печінки від живого родинного донора.

Клінічний випадок

Чоловік віком 55 років із 2012 року хворіє на гепатит С, 3 роки тому виявлено новоутворення печінки. З 2018 року виконано два сеанси трансартеріальної хіміємболізації частки печінки та один сеанс радіочастотної абляції. Хворий отримував сорафеніб з 04.03.2022 року. Звернувся для здійснення трансплантації печінки до МЦ «Універсальна клініка «Оберіг» (м. Київ).

Дослідження здійснили, дотримуючись принципів Гельсінської декларації. Пацієнт надав письмову інформовану згоду на участь.

Діагноз. Гепатоцелюлярна карцинома печінки з мультифокальним білобарним ураженням печінки, згідно з класифікацією TNM видання № 8 Американського спільного комітету з питань раку (AJCC Cancer Staging Manual 8th edition): pT3N0M0, стадія III–A, клінічна група 2, на тлі цирозу печінки вірусної етіології (за результатами дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) копій РНК вірусу гепатиту С у крові не виявлено), клас В за Чайлд–П'ю. Синдром портальної гіпертензії у стадії декомпенсації. Спленомегалія, гіперспленізм II ст. Варикозне розширення вен стравоходу I ст.

Пацієнта амбулаторно обстежили в повному обсязі, запланували ортотопічну трансплантацію правої долі печінки з серединною веною від живого родинного донора (доньки) 26.04.2022 р.

Патоморфологічний висновок. У результаті морфологічного та імуногістохімічного дослідження препарату тотальної гепатектомії (з наступною трансплантацією правої долі печінки з серединною веною від живого родинного донора – доньки) виявлена мультифокальна помірно диференційована гепатоцелюлярна аденокарцинома в препараті печінки на тлі портального цирозу печінки вірусної етіології (під час ПЛР-дослідження копій РНК вірусу гепатиту С у крові не виявлено) без ознак

інвазії в кровеносні, лімфатичні судини, а також ознак периневральної інвазії. Класифікація TNM видання № 8 Американського спільного комітету з питань раку (AJCC Cancer Staging Manual 8th edition): TNM: pT3a pNx cM0 L0 V0 Pn 0 G2 R0.

Операцію ортотопічної трансплантації правої долі печінки з серединною веною від живого родинного донора виконали 26.04.2022 року. Послідовно накладено анастомози між правою печінковою веною графта й культею правої печінкової вени реципієнта, серединною печінковою веною графта й устям серединної, лівої печінкових вен реципієнта через аутовенозну вставку з біфуркації ворітної вени реципієнта за типом «бумеранг». Накладено анастомоз за типом «кінець у кінець» між ворітною веною реципієнта та правою дольовою гілкою ворітної вени графта неперервним швом нитками Prolen 6/0. Здійснили ретроградне заповнення печінки. Відновлено порталний кровотік. Накладено анастомоз між правою власною печінковою артерією реципієнта та правою печінковою артерією графта одиничними вузловими швами, застосували нитки Prolen 8/0. Враховуючи анатомічні характеристики холедоха реципієнта та структуру жовчних протоків графта, ухвалили рішення виконати біліарну реконструкцію за типом «duct to duct» (накладено анастомоз між правою печінковою жовчною протокою трансплантату печінки та загальною жовчною протокою реципієнта) на зовнішньому стенті, вузловими одиничними швами, використали нитку PDS 5/0.

У післяопераційному періоді (на 8 добу) виявили ускладнення – правобічний ексудативний плеврит. Дренування плевральної порожнини під контролем ультразвукового дослідження виконали 04.05.2022 року. Дренаж черевної та плевральної порожнин видалено на 10–14 післяопераційні доби. Післяопераційна рана загоювалася первинним натягом. Холангіостома задовільно функціонувала – дебіт жовчі за добу становив 400–500 мл (поверталася в повному об'ємі в мікроєноностому).

У задовільному стані пацієнт виписаний зі стаціонара на 19 добу після трансплантації. Призначили імуносупресивну терапію:

1. Такролімус пролонгованої дії (препарат Енварсус) по 4 мг 1 раз на добу довічно;
2. Метилпреднізолон по 16 мг о 10:00 (до 25.05.2022 р.), потім по 8 мг (до 25.06.2022 р.), далі по 4 мг (до 25.07.2022 р.), з 26.07.2022 скасовано;
3. Мікофенолова кислота по 360 мг двічі на добу (р/д) (8:00–20:00) протягом 6 місяців.

У зв'язку з низькою концентрацією такролімусу в крові (5 мкг/л) дозу препарату підвищено до 8 мг 1 раз на добу.

Планові лабораторні дослідження здійснили 02.06.2022 року. У результаті встановлено: концентрація такролімусу в крові – 81,072 мкг/л; за даними повторного аналізу в іншій лабораторії (03.06.2022 року) – 83,958 мкг/л. Внаслідок високої концентрації приймання препарату скасовано. За результатами повторного аналізу через 4 доби після скасування (06.06.2022 року), концентрація такролімусу становила 20,2 мкг/л, а 10.06.2022 – 5,9 мкг/л. Ухвалили рішення про відновлення застосування препарату в дозі 2 мг на добу.

1

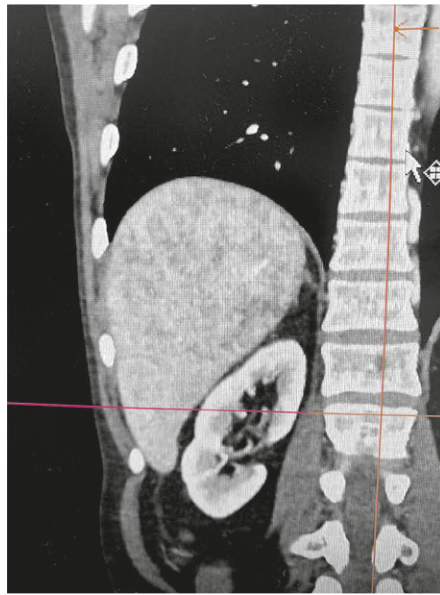
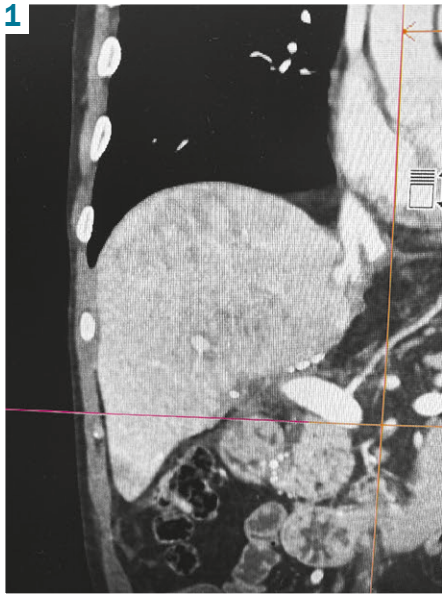
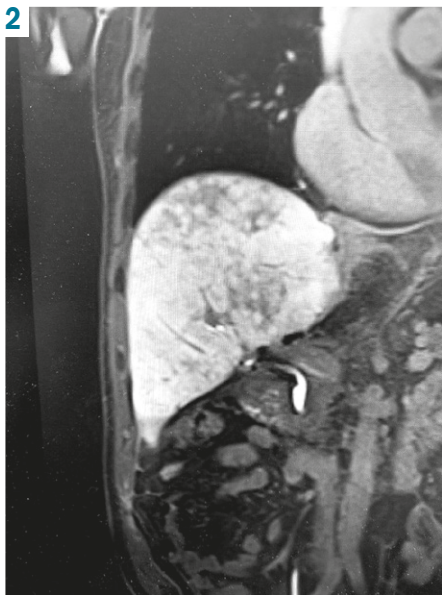


Рис. 1. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини: гіподенсивні ділянки паренхіми в дистальних і субкапсулярних відділах трансплантату печінки.

Рис. 2. Магнітно-резонансна томографія печінки з гепатотропним контрастним препаратом гадоксетової кислоти (гепатобіліарна фаза).

2



Пацієнта госпіталізовано повторно для здійснення додаткових обстежень і видалення холангіостоми. Скарг на час огляду не було. Результати лабораторних досліджень, зокрема функція печінки, нирок і функція згортання, відповідали нормі.

За даними комп'ютерної томографії органів черевної порожнини, у порто-венозну фазу – неоднорідне підсилення паренхіми печінки внаслідок наявності гіподенсивних ділянок / вогнищ у дистальних і субкапсулярних відділах трансплантату (рис. 1). Такі зміни характерні для SOS.

У світовій фаховій літературі чітко визначено рентгенологічні критерії встановлення діагнозу SOS [9]. Тому ухвалили рішення про виконання магнітно-резонансної томографії печінки з гепатотропним контрастним препаратом гадоксетової кислоти.

Опис дослідження: структура паренхіми печінки дифузно змінена – нерівномірний сигнал, особливо на

T2-WI послідовностях; при цьому на DWI-послідовностях видимих патологічних сигналів не виявили. За результатами болюсного контрастування в динамічні фази, в артеріально-портальну фазу візуалізовано множинні «лінійні» ділянки гіперперфузії, з наступним їх контрастуванням у венозну / віддалену фазу, з гіпоінтенсивними ділянками сегмента, що не заповнюються контрастним препаратом. У гепатобіліарну фазу (15...25 хв) на тлі інтенсивно підсиленої паренхіми визначили множинні гіпоінтенсивні сигнали патологічних лінійних ділянок – «мозаїчність» (mottled) патерну, що зумовлено венозною обструкцією дрібних печінкових вен (рис. 2).

Біопсію печінки не виконали, оскільки діагноз достовірно встановлений рентгенологічно, а також був підвищений ризик кровотечі з трансплантованої частки печінки. Імуносупресивну терапію скориговано: такролі-

мус (Енварсус) призначили у дозі 1 мг на добу. Концентрація в крові становила 9,8 мкг/л. Надалі такролімус скасовано, призначили циклоспорин у стартовій дозі 15 мг/кг з наступним зниженням до 5 мг/кг.

Фінансово обґрунтованим методом динамічного спостереження обрано дуплексне ультразвукове сканування судин трансплантату. Через місяць після зміни імуносупресії та корекції дози пацієнт визначив відсутність слабкості, зменшення кількості асцитичної рідини; лабораторні показники – у межах референтних значень. За даними доплерографії виявили зменшення об'єму трансплантату внаслідок компенсації SOS. Визначили зменшення асциту в черевній порожнині.

Доплерівське дослідження судин трансплантату печінки (до призначення циклоспорину). Трансплантат печінки має об'єм ~1800 см³ (163 × 163 × 130 мм). Медичний висновок: ознаки порушення гемодинаміки в судинах трансплантату не виявлені. Асцит. Визначено дифузно-вогнищеві зміни паренхіми трансплантату, тому припустили наявність синдрому обструкції синусоїдів.

Доплерівське дослідження судин трансплантату печінки (через 1 місяць після призначення циклоспорину). Трансплантат печінки має об'єм ~1544 см³ (171 × 146 × 118 мм). Медичний висновок: ознаки порушення гемодинаміки в судинах трансплантату не виявлені. Асцит. УЗ-ознаки дифузно-вогнищевих змін паренхіми трансплантату (SOS).

Обговорення

Синдром синусоїдальної обструкції – рідкісне ускладнення в реципієнтів після трансплантації печінки, у фаховій літературі повідомляють про частоту 2 % [4]. Незважаючи на низький рівень захворюваності, SOS може спричинити відмову трансплантату. Виникнення SOS трансплантату печінки слід припускати після виключення інших факторів, що можуть призводити до обструкції кровотоку в печінці, як-от криз відторгнення, гепатотропна вірусна інфекція, васкулобіліарні пошкодження. Можуть виникати такі ускладнення, як асцит, гідроторакс і спленомегалія.

Типові ознаки під час комп'ютерної томографії – дифузна гепатомегалія, плямисте гетерогенне посилення паренхіми печінки, стенозований або затемнений просвіт печінкової вени [6]. Гостре клітинне відторгнення є основним чинником виникнення SOS у реципієнтів LT [1,7]. Терапія азатиоприном – інший доведений фактор ризику SOS після трансплантації солідного органа [6], але нині його рідко призначають через гепатотоксичність.

Втім, у науковій літературі наводять все більше випадків виникнення SOS на тлі застосування кальцій-невринових інгібіторів. Такролімус – один із найширше використовуваних інгібіторів кальційневрину, що має доведену ефективність під час профілактики та лікування гострого відторгнення трансплантованих органів. Більше того, опубліковано дослідження, в яких показано гепатотрофічну дію цього препарату [10]. Патологічні механізми виникнення SOS на тлі застосування такролімусу остаточно не вивчено.

Нині лише один препарат схвалений для лікування SOS Європейським союзом та FDA – дефібротид. Од-

нак, враховуючи значну вартість і часті ускладнення, зокрема кровотечі, застосування цього препарату не є доцільним [3,5].

У пацієнта, клінічний випадок якого наведено, визначили високі концентрації такролімусу в крові, що посилювали його токсичність. Враховуючи, що доказів гострого кризу відторгнення не виявлено, а також зважаючи на відсутність інших факторів, припустили: високі концентрації такролімусу пролонгованої дії (препарат Енварсус) спричинили виникнення SOS у цього пацієнта.

Висновки

Такролімус пролонгованої дії (Енварсус) може зумовлювати виникнення SOS трансплантату печінки від живого родинного донора, якщо не виявлено інші можливі причини.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 25.07.2023

Схвалено до друку / Accepted: 27.07.2023

Відомості про авторів:

Котенко О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8264-7374

Матвієнків А. О., лікар-інтерн відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-0414-328X

Григорян М. С., лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2579-9440

Мініч А. А., канд. мед. наук, лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1003-2095

Котенко І. О., лікар-інтерн відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9917-1314

Михайлюк О. С., лікар хірург-трансплантолог відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-5940-8567

Information about the authors:

Kotenko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Matvienkiv A. O., MD, Intern, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Hryhorian M. S., MD, Transplant Surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Minich A. A., MD, PhD, Transplant Surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Kotenko I. O., MD, Intern, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Mykhailiuk O. S., MD, Transplant Surgeon, Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

References

1. Fan, C. Q., & Crawford, J. M. (2014, December 1). Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.10.002>
2. Jiang, J. Y., Fu, Y., Ou, Y. J., & Zhang, L. D. (2022). Hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by tacrolimus following liver transplantation: Three case reports. *World journal of clinical cases*, 10(36), 13408-13417. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i36.13408>
3. Kernan, N. A., Grupp, S., Smith, A. R., Arai, S., Triplett, B., Antin, J. H., Lehmann, L., Shore, T., Ho, V. T., Bunin, N., Iacobelli, M., Liang, W., Hume, R., Tappe, W., Soiffer, R., & Richardson, P. (2018). Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *British journal of haematology*, 181(6), 816-827. <https://doi.org/10.1111/bjh.15267>
4. Li, C., Ma, H., & Sun, C. (2022). Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome Post-Liver Transplantation: A Rare Complication of Tacrolimus. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 20(3), e347. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.08.049>
5. Nauffal, M., Kim, H. T., Richardson, P. G., Soiffer, R. J., Antin, J. H., Cutler, C., Nikiforow, S., Gooptu, M., Koreth, J., Romee, R., & Ho, V. T. (2022). Defibrotide: real-world management of veno-occlusive disease/sinusoidal obstructive syndrome after stem cell transplant. *Blood advances*, 6(1), 181-188. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005410>
6. Ruiz-Manriquez, J., Kauffman-Ortega, E., Gamboa-Dominguez, A., Ríos-Valencia, J., Ramirez-Quesada, W., & Flores-García, N. C. (2021). Sinusoidal obstruction syndrome after liver transplantation: An interplay between thrombotic and immunological factors. A case report. *Journal of Liver Transplantation*, 2, 100018. <https://doi.org/10.1016/j.liver.2021.100018>
7. Sebahg, M., Azoulay, D., Roche, B., Hoti, E., Karam, V., Teicher, E., Bonhomme-Faivre, L., Saliba, F., Duclos-Vallée, J. C., & Samuel, D. (2011). Significance of isolated hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after liver transplantation. *Liver transplantation*, 17(7), 798-808. <https://doi.org/10.1002/lt.22282>
8. Shen, T., Feng, X. W., Geng, L., & Zheng, S. S. (2015). Reversible sinusoidal obstruction syndrome associated with tacrolimus following liver transplantation. *World journal of gastroenterology*, 21(20), 6422-6426. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6422>
9. Shin, N. Y., Kim, M. J., Lim, J. S., Park, M. S., Chung, Y. E., Choi, J. Y., Kim, K. W., & Park, Y. N. (2012). Accuracy of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *European radiology*, 22(4), 864-871. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2333-x>
10. Starzl, T. E., Porter, K. A., Mazzaferro, V., Todo, S., Fung, J., & Franca-villa, A. (1991). Hepatotrophic effects of FK506 in dogs. *Transplantation*, 51(1), 67-70. <https://doi.org/10.1097/00007890-199101000-00010>

Складності діагностики антибіотик-асоційованої діареї на прикладі клінічного випадку

В. І. Кривенко^{1,F}, І. С. Качан^{1,A,B,C}, О. П. Федорова^{1,*1,C,D,E}, А. В. Кечеджиєва^{2,B}, С. П. Пахомова^{1,B}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Запорізькій області»

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:

антибіотик-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт, діагностика, лікування.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 5(140). С. 472-476

*E-mail:

elenska1966@ukr.net

Key words:

diarrhea, pseudomembranous colitis, diagnosis, treatment.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 472-476

Мета роботи – визначення складності діагностики та лікування хворих з ураженням кишечника внаслідок тривалого приймання антибіотиків.

Матеріали та методи. Описали та проаналізували випадок антибіотик-асоційованої діареї у хворої віком 65 років.

Результати. У хворої з поєднаною патологією шлунково-кишкового тракту та перенесеним раком сигмовидної кишки після операції з видалення селезінки виникло ускладнення – антибіотик-асоційована діарея. Клінічна картина діареї ускладнилася розвитком псевдомембранозного коліту, що маскувалася лейкемоїдною реакцією та септичним процесом. У пацієнтки перебіг захворювання мав рецидивний характер, виникла поліорганна недостатність, яка і спричинила летальний наслідок.

Висновки. Антибіотик-асоційована діарея, спричинена *Clostridia difficile*, зумовила виникнення в пацієнтки псевдомембранозного коліту. Складність діагностики полягала в тому, що у хворої клінічні ознаки мали маску звичайної кишкової інфекції, септичного процесу та лейкемоїдної реакції.

Difficulties in diagnosing antibiotic-associated diarrhea using a clinical case example

V. I. Kryvenko, I. S. Kachan, O. P. Fedorova, A. V. Kechedzyieva, S. P. Pakhomova

Aim. To identify challenges in the diagnosis and treatment of a patient with intestinal damage due to long-term use of antibiotics.

Material and methods. The case of antibiotic-associated diarrhea in a 65-year-old patient is described and analyzed.

Results. The patient with a combined pathology of the gastrointestinal tract and cancer of the sigmoid colon developed a complication after a splenectomy – antibiotic-associated diarrhea. The clinical picture of diarrhea was complicated by the development of pseudomembranous colitis, which was masked by a leukemoid reaction and a septic process. The patient with the relapsing disease course developed multiple organ failure that resulted in a lethal outcome.

Conclusions. Diarrhea associated with *Clostridia difficile* caused the development of pseudomembranous colitis. At the same time, the clinical picture of the disease had a mask of a leukemoid reaction and a septic process.

Нині складно уявити медицину без використання антибактеріальних препаратів, які є основними засобами в боротьбі з інфекційними захворюваннями. Однак, на жаль, висока частота використання та нераціональне призначення антибіотиків (АБ) підвищують ризик їхнього негативного впливу на організм людини. Одне з найчастіших ускладнень протимікробного лікування – антибіотик-асоційована діарея (ААД), що може і мати мінімальні клінічні прояви, й бути причиною летального наслідку [1].

Згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я, ААД – три і більше епізодів неформлених або рідких випорожнень протягом двох або більше днів поспіль, що пов'язані з прийманням антибактеріальних препаратів [2]. Це ускладнення виникає у 5–35 % пацієнтів на тлі лікування АБ або протягом 8 тижнів після їх скасування [3,4].

Мета роботи

Визначення складності діагностики та лікування хворих з ураженням кишечника внаслідок тривалого приймання антибіотиків.

Матеріали і методи дослідження

Наведено власні результати обстеження, клінічного спостереження й аналізу випадку захворювання на антибіотик-асоційовану діарею, спричинену *Clostridia difficile*, що зумовила виникнення псевдомембранозного коліту.

Клінічний випадок

Пацієнтка Щ, віком 65 років звернулася у поліклініку Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету зі скаргами на помірні ниючі болі в животі без чіткої локалізації та без зв'язку з вживанням їжі, нудоту, блювоту, рідкі світлі пінисті випорожнення, зниження апетиту, виражену слабкість, серцебиття, запаморочення.

З анамнезу відомо, що протягом кількох років хвора мала поєднану патологію шлунково-кишкового тракту: хронічний атрофічний гастрит, хронічний панкреатит, хронічний некалькульозний холецистит. Неодноразово обстежена та перебувала на стаціонарному й амбулаторному лікуванні. За пів року до звернення в пацієнтки діагностовано рак сигмоподібної кишки,

здійснили її резекцію. Післяопераційний період минув без ускладнень.

Через пів року після оперативного втручання здійснили контрольну фіброгастродуодено- та фіброколоноскопію. Визначили катаральний гастрит, післяопераційні зміни кишечника; ознаки рецидиву пухлинного процесу не виявлені.

Через добу після планової діагностичної ендоскопії хвора ургентно госпіталізована в хірургічне відділення з явищами геморагічного шоку 2–3. Травму напередодні пацієнтка та її родичі категорично заперечували. Лікарі виявили ознаки внутрішньої черевної кровотечі. Того самого дня здійснили лапаротомію, під час якої виявили розрив селезінки. Здійснили спленектомію. Після операції протягом 10 днів пацієнтка перебувала у відділенні інтенсивної терапії, де отримувала інфузійну, гемостатичну, антибактеріальну (цефалоспорини) та симптоматичну терапію. Виписана з відділення через 10 днів у задовільному стані без значущих лабораторних змін (гемоглобін 125 г/л, еритроцити – $3,78 \times 10^{12}/л$, лейкоцити – $6 \times 10^9/л$, лейкоцитарна формула не змінена, швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) – 26 мм/год, креатинін – 57 мкмоль/л).

Через 5 днів вдома раптово з'явилися болі в животі, нудота, блювота, рідкі випорожнення, різке зниження апетиту. Хвора викликала бригаду швидкої медичної допомоги. Пацієнтку оглянув хірург, який виключив гостру хірургічну патологію. Через схожість клінічних проявів із симптоматикою гострої кишкової інфекції пацієнтку проконсультував інфекціоніст, котрий не підтвердив цей діагноз. Рекомендовано лікування в терапевтичному відділенні.

Під час надходження в терапевтичний стаціонар Університетської клініки визначили: загальний стан тяжкий, свідомість ясна, положення пасивне, шкіра бліда з сірим відтінком, слизові оболонки сухі, тургор м'яких тканин знижений. Язик сухий, обкладений білим нальотом. Частота серцевих скорочень – 120 на хвилину. Артеріальний тиск – 110/70 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, помірно болючий в усіх ділянках. Добовий діурез – 200 мл. Випорожнення часті (10–15 разів на добу), нерясні, рідкі.

Лабораторні дослідження: еритроцити – $4,99 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 147 г/л, гематокрит – 0,44, лейкоцити – $53,2 \times 10^9/л$, еозинофіли – 0 %, базофіли – 1 %, мієлоцити – 1 %, метамієлоцити – 1 %, паличкоядерні нейтрофіли – 24 %, сегментоядерні нейтрофіли – 67 %, лімфоцити – 3 %, моноцити – 1 %, ШЗЕ – 6 мм/год.

У клінічному аналізі крові звернули увагу на значний нейтрофільний лейкоцитоз зі зміщенням формули до юних форм, відносна лімфо-, моноцитопенія. В мазку – токсична зернистість нейтрофілів.

У загальному аналізі сечі: лейкоцитурія – 18–20 у полі зору, протеїнурія – 0,09 г/л, мікрогематурія – 6–8 у полі зору.

Біохімічні показники свідчили про наявність гіпопротеїнемії (загальний білок – 58 г/л) з гіпоальбумінемією (альбуміни – 28 г/л), виявили підвищення фібриногену (5,6 г/л). Крім того, встановили зростання рівня креатиніну до 260 мкмоль/л (порівняно з рівнем 57 мкмоль/л при виписці з хірургічного відділення) і зниження швидкості клубочкової фільтрації до 16 мл/хв.

Тяжкий стан хворої з проявами токсико-ексикозу, виявлена лейкемоїдна реакція мієлоїдного типу, диспротеїнемія та синдром гострого ушкодження нирок дали підстави зробити припущення про виникнення септичного процесу.

Під час оглядової рентгенографії органів черевної порожнини ознак гострої кишкової непрохідності та даних про вільний газ у черевній порожнині не виявили. Втім, звернули увагу на роздуті петлі попереково-ободової та низхідної ободової кишок переважно в ділянці селезінкового кута, газ у петлях тонкої кишки, але без рівнів рідини. Під час ультразвукового дослідження виявлено потовщення стінок товстої кишки до 10–12 мм. У паренхімі печінки визначили анехогенне утворення 12×10 мм з чіткими контурами, яке оцінили як можливий внутрішньопечінковий абсцес.

Протягом доби з часу надходження до відділення стан хворої невпинно погіршувався, прогресували симптоми гіповолемії та гострого ушкодження нирок з олігурією навіть на тлі інфузійної та детоксикаційної терапії, яку пацієнтка одержувала. У гемограмі спостерігали посилення лейкоцитозу.

У зв'язку з наведеним пацієнтку перевели до відділення реанімації та інтенсивної терапії (при надходженні до відділення: лейкоцити – $58,9 \times 10^9/л$, паличкоядерні нейтрофіли – 27 %, юні форми – 2 %), почато інфузійну та антибактеріальну терапію. Зміни в клінічному аналізі крові зумовили необхідність консультації гематолога, якій визначив їх як мієлоїдну лейкемоїдну реакцію. Через 5 днів на тлі відносної стабілізації стану здійснили колоноскопію, під час якої виявлено ознаки, що визначили як кандидоз кишечника. На жаль, з технічних причин виділити *C. difficile* у пацієнтки не вдалося.

Висновок патогістологічного дослідження: фрагменти товстої кишки з масивними зливними ерозіями та поверхневими виразками, з великою кількістю фібринозно-гнійного ексудату з домішками кокової флори та елементами мікотичного ураження на тлі лімфоїдно-фолікулярної гіперплазії.

Хвора отримувала метронідазол і флуконазол парентерально з позитивним ефектом. Для продовження лікування переведена в терапевтичне відділення.

Під час надходження мала скарги на виражену слабкість, вимушене положення в ліжку, набряки ніг, тулуба, рідкі піністі, смердючі випорожнення до 10 разів на добу, прискорене болісне сечовипускання, субфебрилітет, тяжкість і розпирання в епігастральній ділянці після їди. Під час огляду звернули увагу на масивні набряки. Аускультативно в нижніх відділах легень виявлено незвучні вологі хрипи. Живіт м'який, при пальпації болючий у навколопупковій зоні. Сечовипускання утруднене, болюче. Випорожнення часті, піністі, смердючі.

Лікар продовжив лікування метронідазолом і флуконазолом. Крім того, пацієнтка отримувала реосорбілакт, альбумін і торасемід. Через 12 днів під час виписки констатували значну позитивну динаміку: зменшилась слабкість, частота дефекації (до 2–3 разів на день), випорожнення набули оформленого вигляду, нормалізувалася температура тіла, покращився апетит. Об'єктивно залишалася незначна болючість під час пальпації мезогастральної ділянки.

Таблиця 1. Основні фактори ризику виникнення антибіотик-асоційованої діареї [4,5,12]

Фактори, пов'язані з використанням антибіотика	Фактори, пов'язані з пацієнтом
Використання антибіотиків широкого спектра дії: – кліндаміцин (20–30 %); – амоксицилін / клавуланат (10–25 %); – цефалоспорино II–III покоління (9,0–25,8 %); – еритроміцин (11–16 %); – кларитроміцин та ампіцилін (5–10 %).	Вік пацієнта: – особи похилого віку (>65 років).
Комбінація кількох антибактеріальних препаратів.	Стан здоров'я пацієнта: – наявність хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту; – імунodefіцитний стан; – тяжке основне захворювання.
Тривале застосування антибіотиків і повторне лікування препаратами цієї групи.	Госпіталізація: – хірургічні втручання; – тривале перебування в стаціонарі (особливо в палаті інтенсивної терапії); – маніпуляції на шлунково-кишковому тракті.

Незважаючи на позитивну динаміку на тлі лікування та задовільний стан на час виписки, зі слів родичів, у хворої через кілька тижнів вдома знову виникла загальна слабкість, часті рідкі випорожнення, спостерігали набряки обличчя та кінцівок, посилювався біль у животі. Цього разу жінка не звернулася по медичну допомогу і без адекватного лікування, на жаль, померла вдома.

Обговорення

Ретроспективно проаналізувавши весь перебіг захворювання, зробили висновок, що в цієї пацієнтки виникла тяжка ААД, рецидив якої спричинив летальний наслідок.

Механізм розвитку ААД складний і доволі різноманітний. Низка АБ може впливати безпосередньо на структуру кишкового епітелію (неоміцин, амоксицилін / клавуланат), інші – на кишковий кровотік (пеніцилін, сульфаніламід), треті здатні стимулювати мотилінові рецептори та прискорювати моторику кишки (еритроміцин), але однією з найголовніших причин ААД є вплив АБ на екосистему кишечника [5]. Порушення якісного та кількісного складу мікробіоти надалі призводить до кишкової дисфункції, що має два шляхи розвитку.

По-перше, порушується метаболізм мікрофлори, спричиняючи зміни вуглеводної ферментації. В результаті знижується синтез коротколанцюгових жирних кислот, порушується всмоктування в товстій кишці та виникає діарея / коліт.

По-друге, збільшується титр умовно-патогенних мікроорганізмів (*Klebsiella*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Proteus*, *Candida albicans* тощо) [6].

За сучасною класифікацією, розрізняють 2 варіанти ААД: ідіопатичну (коли виявити конкретного збудника не вдається) та діарею, що зумовлена мікроорганізмом *Clostridium difficile* (*C. difficile*), – псевдомембранозний коліт (ПМК) [3]. Цей розподіл є принципово важливим, оскільки перший тип ААД є потенційно безпечним і регресує після скасування антибіотика, а другий із високою ймовірністю може спричинити летальний наслідок. Крім того, відмінністю ПМК, який майже у 100 % випадків асоціюється з *C. difficile*, є те, що ризик розвитку захворювання складно прогнозувати, оскільки він не залежить від дози антибіотика, кратності застосування і навіть від способу введення [7].

Останнім часом місце цього збудника у систематиці бактерій кілька разів змінювалося. У 2016 році цей вид перенесли у знову організований рід *Clostridioides*, який

був включений у сімейство *Peptostreptococcaceae*, тому його стали визначати як *Clostridioides difficile* (допустима еквівалентна назва – *Clostridium difficile*) [8,9]. Кількість бактерій цього виду у складі нормальної мікрофлори кишечника здорової дорослої людини не перевищує 0,01–0,001 %. Однак та тлі приймання антибіотиків цей показник може зростати до 15–40 %.

Найголовніші фактори патогенності потенційно небезпечного анаероба – ентеротоксин А (летальний екзотоксин, що зумовлює крововиливи і виведення рідини в кишечнику) і цитотоксин В. У патогенезі захворювання беруть участь обидва токсини, тому визначення їх у калі використовують для діагностики цього важкого ускладнення [10,11].

C. difficile наведено в Міжнародній класифікації хвороб МКХ-10, у «Класі I. Деякі інфекційні та паразитарні хвороби (A00-B99)», блок – «A00-A09 Кишкові інфекції», в рубриці «A04.7 Ентероколіт, викликаний *Clostridium difficile* (*Clostridium welchii*)», що має уточнення: харчова інтоксикація, зумовлена *Clostridium difficile*, і псевдомембранозний коліт.

За даними фахової літератури, саме вік пацієнтів є головним фактором ризику рецидивного перебігу ПМК, коли значно зростає летальність [12]. Клінічна картина й анамнез у наведеному клінічному випадку доволі типові: діарея з абдомінальним болем, що виникли у літньої жінки, яка тиждень тому перебувала на лікуванні в реанімаційному відділенні, отримуючи антибактеріальну терапію; розширення товстої кишки, потовщення її стінок; прогресування поліорганної недостатності.

Зауважимо, що своєчасна нозологічна діагностика ускладнена клінічними масками: значною експресією синдрому запальної відповіді з лейкомоїдною реакцією та наявністю анехогенного утворення печінки, що імітувало абсцес. Після переведення до хірургічного стаціонара виникла ще одна діагностична проблема: картину мотичного ураження кишечника лікарі визначили як провідну причину септичного стану. Втім, емпіричний вибір метронідазолу (один з основних рекомендованих препаратів для лікування клостридій-асоційованих ускладнень) разом із флуконазолом був успішним – стан пацієнтки стабілізувався, а синдром діареї регресував [12]. Надалі спостерігали залишкові прояви тяжкої кишкової дисфункції та ушкодження нирок. Рецидив патології, який, за даними наукової літератури, може виникнути протягом кількох тижнів після реконвалесценції, виявився для пацієнтки фатальним.

Особливості діагностики ПМК. Серед клінічних проявів ПМК домінує синдром діареї (іноді це єдиний симптом захворювання), частота дефекації може досягати 20–30 разів на день, випорожнення рідкі, часто містять домішки слизу. Крім того, з-поміж найчастіших ознак, на які має звернути увагу лікар, – біль у животі, лихоманка, симптоми інтоксикації та порушення водно-електролітного балансу, що швидко прогресують [5,11]. Зауважимо, що ці прояви нагадують клінічний перебіг будь-якої іншої кишкової інфекції, і це істотно ускладнює діагностику.

Клінічні ознаки ПМК можуть виникнути і на тлі антибіотикотерапії, і протягом кількох тижнів після закінчення курсу лікування АБ, коли пацієнт вже може не згадати про факт їх приймання. Тому лікарям-практикам варто пам'ятати, що під час збору анамнезу в хворих із клінічною картиною, що схожа на ААД, необхідно їх ретельно опитувати щодо можливого приймання АБ протягом останніх двох місяців. Фактори ризику ПМК наведено в таблиці 1.

Отже, припущення про виникнення цієї патології має виникнути, коли зафіксовано синдром «інвазивної діареї» зі швидким розвитком поліорганної недостатності в пацієнта, який нещодавно отримував АБ.

На жаль, ПМК не має патогномонічних ознак, але серед лабораторних показників найчастішими є виражений лейкоцитоз із зсувом вліво, підвищення рівня креатиніну (на тлі виникнення гострого ушкодження нирок), збільшення лактату сироватки крові (>5 ммоль/л), гіпоальбумінемія (<30 г/л) [3,7,13]. Найінформативніший метод підтвердження діагнозу – бактеріологічне дослідження, що передбачає визначення у випорожненнях токсину або токсин-продукувального штаму *C. difficile* [1]. Зазначимо, що ці методи не є загальнодоступними для лікарів-практиків.

Для верифікації ПМК також виконують рентгенологічне дослідження органів черевної порожнини, що дає змогу виявити розширені петлі кишечника, а під час ультразвукового дослідження візуалізують потовщення стінки кишки. Не менш важливою під час діагностики ПМК є колоноскопія, завдяки якій можна виявити фібринозні плівки, що утворилися на ділянках некрозу клітин епітелію слизової кишки (сірвато-жовті або жовтувато-білі бляшки діаметром від 0,2 см до 2 см і більше, що покривають виразки слизової оболонки кишечника) [5].

У клінічному випадку, що описали, прояви захворювання мали маску септичного процесу з лейкомоїдною реакцією м'якотілого типу.

Висновки

1. На прикладі клінічного випадку показано складність діагностики антибіотик-асоційованої діареї, що може перебігати під маскою банальної кишкової інфекції, септичного процесу, лейкомоїдної реакції тощо.

2. Під час і після лікування антибіотиками доцільна настороженість лікарів з приводу клостридій-асоційованих ускладнень. Це особливо актуально для пацієнтів похилого віку з факторами ризику.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 29.06.2023

Схвалено до друку / Accepted: 07.07.2023

Відомості про авторів:

Кривенко В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. терапії та кардіології ННІПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2050-3954

Качан І. С., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та кардіології ННІПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9249-7824

Федорова О. П., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та кардіології ННІПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3573-4234

Кечеджисьва А. В., лікар-терапевт, ДУ «Територіальне медичне об'єднання Міністерства внутрішніх справ України по Запорізькій області».

Пахомова С. П., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та кардіології ННІПО, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8192-463X

Information about the authors:

Kryvenko V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kachan I. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Fedorova O. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kechedzyieva A. V., MD, physician-therapist of the SI "Territorial Medical Association of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in the Zaporizhzhia region".

Pakhomova S. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Martínez-Meléndez, A., Camacho-Ortiz, A., Morfin-Otero, R., Maldonado-Garza, H. J., Villarreal-Treviño, L., & Garza-González, E. (2017). Current knowledge on the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *World journal of gastroenterology*, 23(9), 1552-1567. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i9.1552>
- Beaugerie, L., & Petit, J. C. (2004). Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 18(2), 337-352. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.002>
- Khaitovych, M. V. (2017). Antybiotykasotsioivana diareia: suchasni aspekty terapii ta profilaktyky [Antibiotic-associated diarrhea: modern aspects of therapy and prevention]. *Zdorovia Ukrainy*, (17), 46-47. [in Ukrainian].
- Khanafer, N., Vanhems, P., Barbut, F., Luxemburger, C., CDI01 Study group, Demont, C., Hulin, M., Dauwalder, O., Vandenesch, F., Teams of, Argaud, L., Badet, L., Barth, X., Bertrand, M., Dr., Burillon, C., Chapurlat, R., Chuzeville, M., Comte, B., Disant, F., Fessy, M. H., ... Tazarourte, K. (2017). Factors associated with *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study in a three year prospective cohort. *Anaerobe*, 44, 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.03.003>
- Asempa, T. E., & Nicolau, D. P. (2017). *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management. *Clinical interventions in aging*, 12, 1799-1809. <https://doi.org/10.2147/CIA.S149089>
- Larcombe, S., Hulton, M. L., & Lyras, D. (2016). Involvement of Bacteria Other Than *Clostridium difficile* in Antibiotic-Associated Diarrhoea. *Trends in microbiology*, 24(6), 463-476. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.02.001>

7. Zinchuk, O. M., Zubach, O. O., & Stoliar, H. L. (2014). Suchasni aspekty Clostridium difficile-infektsii [Modern aspects of Clostridium difficile-infection]. *Infektsiini khvoroby*, (3), 5-12. [in Ukrainian]. http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2014_3_3
8. Lawson, P. A., Citron, D. M., Tyrrell, K. L., & Finegold, S. M. (2016). Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*, 40, 95-99. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.06.008>
9. Brown, H. L., & Erickson, G. A., Jr (2020). Clostridium difficile infection after antibiotic use. *JAAPA*, 33(7), 24-26. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000660144.32630.2c>
10. Carter, G. P., Chakravorty, A., Pham Nguyen, T. A., Mileto, S., Schreiber, F., Li, L., Howarth, P., Clare, S., Cunningham, B., Sambol, S. P., Cheknis, A., Figueroa, I., Johnson, S., Gerding, D., Rood, J. I., Dougan, G., Lawley, T. D., & Lyras, D. (2015). Defining the Roles of TcdA and TcdB in Localized Gastrointestinal Disease, Systemic Organ Damage, and the Host Response during Clostridium difficile Infections. *mBio*, 6(3), e00551. <https://doi.org/10.1128/mBio.00551-15>
11. Rupnik, M., Wilcox, M. H., & Gerding, D. N. (2009). Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Microbiology*, 7(7), 526-536. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2164>
12. Prechter, F., Katzer, K., Bauer, M., & Stallmach, A. (2017). Sleeping with the enemy: Clostridium difficile infection in the intensive care unit. *Critical care (London, England)*, 21(1), 260. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1819-6>
13. Zhou, F. F., Wu, S., Klena, J. D., & Huang, H. H. (2014). Clinical characteristics of Clostridium difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital in China. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33(10), 1773-1779. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2132-9>

A case of severe COVID-19 and influenza co-infection

O. V. Riabokon¹*, A. E. F., O. O. Furyk¹ C, D, K. V. Kalashnyk¹ B, 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

Aim. To analyze a case of severe COVID-19 and influenza co-infection in a 48-year-old female patient.

Materials and methods. The clinical course, specifics of diagnosis and therapy of the 48-year-old patient S., who was treated for severe co-infection of COVID-19 and influenza at Municipal non-profit Enterprise “Regional Infectious Clinical Hospital” Zaporizhzhia Regional Council from 29.01.2023 to 17.02.2023, were analyzed. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by the detection of SARS-CoV-2 Ag in nasopharyngeal swabs by the immunochromatographic method, and the diagnosis of influenza – by the influenza A viral RNA detection by the polymerase chain reaction method. Current regulatory documents were used when examining and treating the patient.

Results. It has been recognized that the unvaccinated 48-year-old female patient was at a risk group due to comorbid pathology (stage 2 hypertension, type 2 diabetes mellitus, grade 2 obesity) developed a severe course of COVID-19 and influenza type A co-infection. The course of co-infection was complicated by severe acute respiratory distress syndrome already on the 6th day of the disease. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by a rapid SARS-CoV-2 antigen test. Treatment for COVID-19 was started immediately with the use of remdesivir, dexamethasone, and anticoagulants. However, despite the patient was given the treatment, his condition worsened due to the rapid progression of acute respiratory failure. The presence of clear clinical and laboratory signs of “cytokine storm” required the use of tocilizumab on the 7th day of the disease. Oseltamivir was commenced after receiving laboratory confirmation of influenza A by the PCR method on the 8th day of the disease. A complete etiologic interpretation of the diagnosis made it possible to prescribe a combination antiviral treatment which coupled with the timely additional initiation of tocilizumab, allowed obtaining certain positive dynamics after only five days of treatment with further improvement of the patient’s condition.

Conclusions. Our clinical observation has demonstrated the severe course of COVID-19 and influenza co-infection in the unvaccinated high-risk 48-year-old female patient due to the presence of comorbid pathology. The complete etiologic interpretation of the co-infection has made it possible to prescribe the combination antiviral treatment, which coupled with the additional correction of the immunotropic treatment has enabled to obtain the positive dynamics after only 5 days with further improvement of the patient’s condition

Key words:

coronavirus disease COVID-19, influenza, viral infection, co-infection, clinic, complications, diagnosis, comorbidity, risk factors, treatment.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(5), 477-482

*E-mail:

ryabokonksmu@ukr.net

Випадок важкої ко-інфекції COVID-19 і грипу

О. В. Рябоконт, О. О. Фурик, К. В. Калашник

Мета роботи – проаналізувати випадок тяжкого перебігу ко-інфекції COVID-19 і грип у пацієнтки віком 48 років.

Матеріали та методи. Проаналізували клінічний перебіг, особливості діагностики та лікування хворої С. Віком 48 років, яка перебувала на стаціонарному лікуванні в КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР у період з 29.01.2023 р. до 17.02.2023 р. з приводу тяжкого перебігу ко-інфекції COVID-19 та грип. Діагноз COVID-19 підтверджено виділенням у носоглотковому слизу Ag SARS-CoV-2 імунохроматографічним методом, а діагноз грип – виділенням РНК вірусу грипу тип А методом полімеразної ланцюгової реакції. Під час обстеження та лікування пацієнтки дотримувалися чинних нормативних документів.

Результати. У невакцинованої пацієнтки віком 48 років, яка належить до групи ризику внаслідок наявності коморбідної патології (гіпертонічна хвороба 2 ст., цукровий діабет 2 типу, ожиріння 2 ст.), розвинувся тяжкий перебіг ко-інфекції COVID-19 та грип А, що ускладнилася тяжким гострим респіраторним дистрес-синдромом уже на 6 день хвороби. Діагноз COVID-19 підтверджено швидким тестом на виявлення Ag SARS-CoV-2, тому одразу почали лікування COVID-19, призначивши ремдесивір, дексаметазон, антикоагулянти. Втім, на тлі терапії стан хворої погіршився – спостерігали швидке прогресування гострої дихальної недостатності. Чіткі клініко-лабораторні ознаки «цитокінового шторму» зумовили необхідність призначити тоцилізумаб на 7 добу хвороби. Лабораторне підтвердження грипу А методом ПЛР на 8 добу хвороби спричинило призначення осельтамівіру. Повне етіологічне розшифрування діагнозу дало змогу призначити комбіноване протівірусне лікування, що в поєднанні з своєчасним додаванням до терапії тоцилізумабу сприяло позитивній динаміці вже через п’ять днів лікування з наступним поліпшенням стану пацієнтки.

Висновки. Наведене клінічне спостереження демонструє тяжкий перебіг ко-інфекції COVID-19 і грип у нещепленої пацієнтки віком 48 років, яка належить до групи ризику через наявність коморбідної патології. Завдяки точній діагностиці ко-інфекції призначили оптимальне комбіноване протівірусне лікування, що в поєднанні з корекцією імунотропного лікування сприяло позитивній динаміці вже через п’ять днів, надалі спостерігали покращення стану пацієнтки.

Ключові слова:

коронавірусна хвороба COVID-19, грип, вірусна інфекція, ко-інфекція, клініка, ускладнення, діагностика, коморбідність, фактори ризику, лікування.

Запорізький медичний журнал, 2023. Т. 25, № 5(140). С. 477-482

The influenza virus and the causative agent of the novel coronavirus disease SARS-CoV-2 have a pandemic potential. Therefore, during the COVID-19 pandemic, a term “twin pandemic” appeared to denote the possibility of COVID-19 and influenza co-infection during seasonal flu [1]. Despite

a significant limitation of resources for testing patients for other respiratory viruses during the COVID-19 pandemic, in the first weeks of the pandemic, there were case reports on simultaneous detection of SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection in patients [2,3].

Therefore, questions immediately arose as to the co-infection frequency, the severity of the course and the risk of the disease fatal outcome. Chinese researchers at the beginning of the first COVID-19 pandemic wave proved a high frequency of SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection, namely 48.4 %, among patients with a severe and critical course of COVID-19 who were treated in intensive care units [2]. Throughout the first wave of the COVID-19 pandemic, 7.5 % of patients with etiologically specified acute respiratory diseases (influenza, adenovirus, metapneumovirus, parainfluenza, rhinovirus, respiratory syncytial virus) were diagnosed with COVID-19 co-infection.

To date, the accumulation of clinical observations of COVID-19 and influenza co-infection continues. The results of different researchers show certain variances in the results obtained. Some studies clearly demonstrate a higher mortality rate among patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus than among patients with SARS-CoV-2 mono-infection [2,4,5]. However, other researchers have demonstrated co-infection outcomes similar to those of COVID-19 mono-infection [6,7]. Having regard to the similarity of clinical symptoms in respiratory infections, the presence of a pathogen other than SARS-CoV-2 can not provide assurance of the co-infection absence [8,9].

Therefore, understanding the clinical symptoms of co-infection with SARS-CoV-2 and the influenza virus would contribute to more targeted testing of patients and allow improving treatment results due to early etiologic confirmation of the diagnosis.

Aim

To analyze a case of severe COVID-19 and influenza co-infection in a 48-year-old female patient.

Materials and methods

An analysis of the clinical course, features of diagnosis and treatment of the 48-year-old patient S., who underwent inpatient treatment at the Municipal non-profit Enterprise "Regional Infectious Clinical Hospital" of Zaporizhzhia Regional Council (MNPE "RICH" ZRC) from 01.29.2023 to 02.17.2023, was conducted due to severe co-infection of COVID-19 and influenza. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by the detection of SARS-CoV-2 antigen in a nasopharyngeal swab specimen by the immunochromatographic method. Influenza was diagnosed by the detection of influenza A viral RNA using polymerase chain reaction (PCR).

During the examination and treatment, the current regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine were used: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 28.03.2020 No. 722 "Organization of medical care for patients with coronavirus disease (COVID-19)" (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 22.02.2022 No. 358 on amendments to the protocol "Providing medical aid for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)" and Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 16.07.2014 No. 499 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care for adults and children. Influenza".

Results

Clinical observation. The 48-year-old patient S. was hospitalized to MNPE "RICH" ZRC on 29.01.2023 with complaints of fever up to 39.0 °C, weakness, dry cough, shortness of breath during physical exertion, and pasty stools up to 3 times a day.

According to her clinical history, she felt ill on 23.01.2023 with fever up to 38.0 °C, weakness, and an infrequent dry cough. She was treated with symptomatic drugs without any effect. On the 6th day of the illness, her condition worsened due to an increase in the level of fever to 39.0 °C, which was not amenable to correction with antipyretic agents, diarrhea and shortness of breath. The patient called an ambulance. On examination: respiratory rate – 28 per minute, oxygen saturation "in air" – 80 %. A rapid SARS-CoV-2 antigen test was performed, and the result was positive. The patient was admitted to the infectious disease hospital.

Based on a medical history, she was unvaccinated against COVID-19, and her influenza vaccination history was negative. At the same time, she had comorbid pathology that indicated a relation to the risk group, namely, stage 2 hypertension, type 2 diabetes mellitus (she did not take hypoglycemic agents regularly), grade 2 obesity (body mass index – 38.1 kg/m²).

When she was admitted to the infectious disease hospital on 29.01.2023 (the 6th day of the disease), her condition was determined as severe at an admission department: body temperature – 39.0 °C, tachycardia – 128 bpm, blood pressure – 150/90 mmHg, oxygen saturation without oxygen support – 72 %, bilateral bronchial and weak respiratory sounds in the lower parts of the lungs, crackling sound on pulmonary auscultation.

Considering the severity of the condition, the patient was immediately hospitalized to an intensive care unit. Humidified oxygen therapy with a rebreathing mask at a flow rate of 15 Liters per minute was urgently started, which helped to achieve an oxygen saturation of 97 %. Bilateral polysegmental pneumonia was confirmed radiologically on 29.01.2023. Lung ultrasound examination showed a complete disappearance of the pleural line and diffuse phenomena of interstitial edema, as indicated by large subpleural consolidations, which were more pronounced over the frontal and lateral surfaces (Fig. 1A, B).

According to laboratory tests upon admission to the intensive care unit on 29.01.2023 (the 6th day of the disease), the total number of leukocytes was $4.3 \times 10^9/l$ with absolute lymphopenia up to $0.4 \times 10^9/l$; a C-reactive protein (CRP) level was significantly elevated to 147.0 mg/L being associated with signs of hypercoagulation as evidenced by increased levels of fibrinogen to 4.5 g/L and D-dimer to 2.1 µg/L. Hyperglycemia was detected at a level of 15.5 mmol/l signifying decompensation of type 2 diabetes mellitus (Table 1). Complex medical treatment was started, including remdesivir, low molecular weight heparin (LMWH) in a therapeutic dose, dexamethasone, correction of hyperglycemia with insulin.

However, amid the treatment within a day, the patient's condition worsened due to the progression of acute respiratory failure since the oxygen saturation level was decreased to 88 % despite a high-flow mask at 15 L/minute oxygen. The patient therefore needed to undergo non-invasive ventilation (NIV). At the same time, on day 7 of the disease,

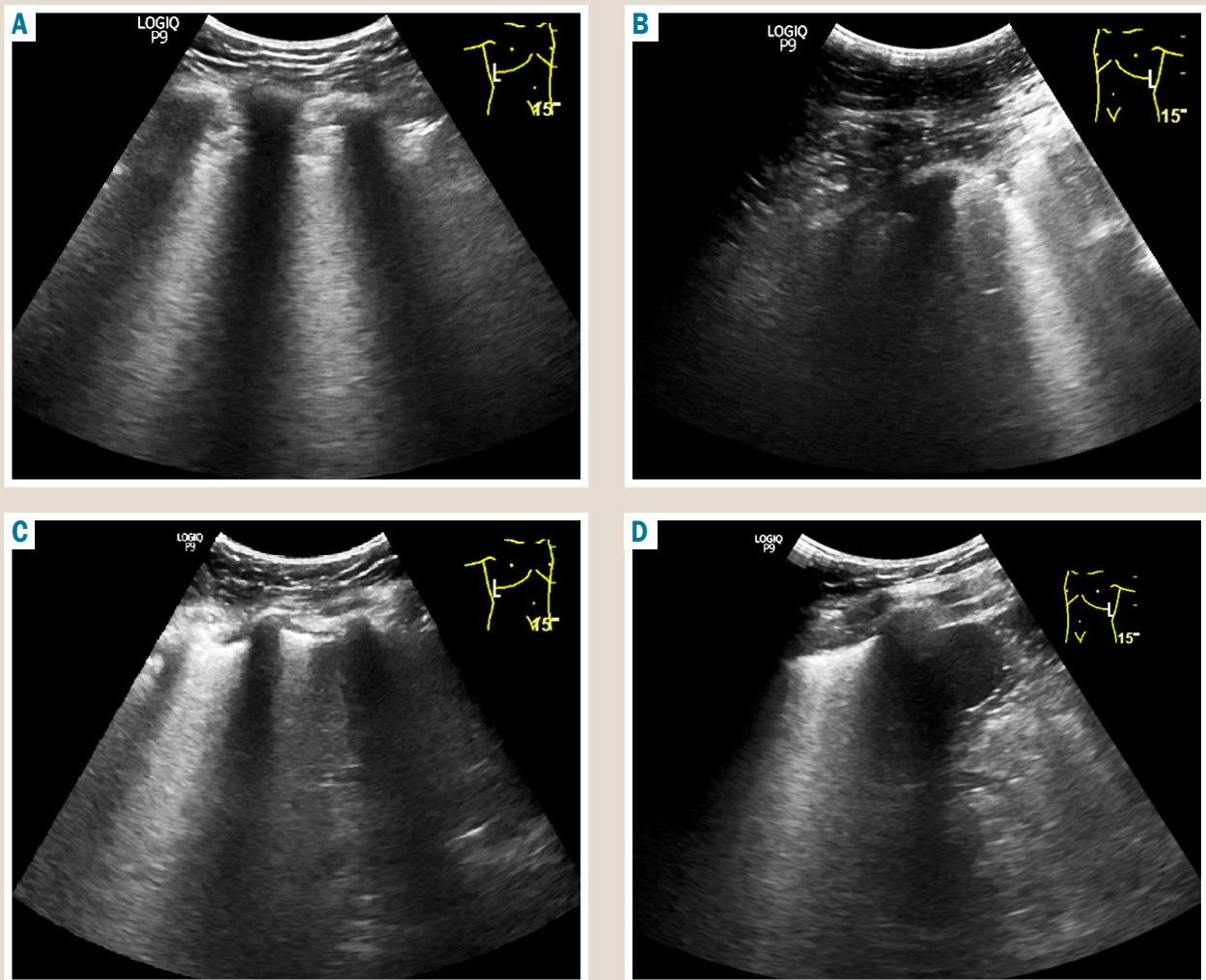


Fig. 1. Lung ultrasound examination of the 48-year-old patient S. **A, B:** upon hospital admission; **C, D:** in the treatment dynamics.

Table 1. Dynamic clinical and laboratory parameters of the 48-year-old patient S. given the treatment tactics

Parameter, units of measurement	Day 6 from symptom onset	Day 7 from symptom onset	Day 8 from symptom onset	Day 11 from symptom onset	Day 14 from symptom onset	Day 21 from symptom onset
Etiologic interpretation of the diagnosis	Positive Ag SARS-CoV-2		Positive Influenza A virus RNA			
Fever, °C	39.0	39.5	36.7	36.8	36.6	36.6
Oxygen requirement	80 % (without O ₂) 96 % (O ₂ 15 L/min)	88 % (O ₂ 15 L/min) → NIV (P support 110 mm H ₂ O, H ₂ O, FIO ₂ 96 %, PEEP 50 mm)	NIV (P support 110 mm H ₂ O, FIO ₂ 96 %, PEEP 50 mm)	NIV (P support 90 mm H ₂ O, FIO ₂ 75 %, PEEP 50 mm)	NIV (P support 90 mm H ₂ O, FIO ₂ 50 %, PEEP 50 mm)	97 % (O ₂ 15 L/min)
Leukocytes, ×10 ⁹ /l	4.3	8.7	8.4	11.2	9.7	8.2
Lymphocytes, ×10 ⁹ /l	0.4	0.5	1.1	1.1	1.2	1.2
Glucose, mmol/l	15.5	23.5	10.5	13.5	11.8	10.5
CRP, mg/L	147.0		63.9	37.5	67.4	34.1
Prothrombin index, %	63.8	91.6	103.3	58	80	86
Fibrinogen, g/l	4.5	4.3	4.2	4.5	4.2	4.2
International normalized ratio	1.32	1.15	1.41	1.44	1.11	1.13
D-dimer, µg/l	2.1	13.4		8.3	6.1	2.3
Procalcitonin, mg/ml	0.33	0.12		0.33	0.36	0.1
Creatinine, µmol/l	77.9	78.0	171.0	188.0	168.0	125.0
GFR, ml/min	106	104	47	43	49	65
ALT, U/l	30.1	28.0	32.2	45.0	43.0	41.5
Treatment tactics	Remdesivir, LMWH, Glucocorticosteroids	Remdesivir, Tocilizumab, LMWH, Glucocorticosteroids	Remdesivir, Oseltamivir, LMWH, Glucocorticosteroids	Remdesivir, Oseltamivir, LMWH, Glucocorticosteroids	LMWH, Glucocorticosteroids	LMWH

there were clear clinical and laboratory signs of “cytokine storm”, namely, continuing hyperthermia at 39.5 °C, rapid progression of respiratory failure (immunotropic treatment with glucocorticosteroids notwithstanding), persistence of marked absolute lymphopenia $0.5 \times 10^9/l$ and signs of hypercoagulability with increased D-dimer up to 13.4 $\mu g/l$. This became the basis for the additional use of immunotropic treatment with tocilizumab in a dose of 800 mg once intravenously (*Table 1*).

On day 8 of the disease, normothermia was achieved, CRP decreased to 63.9 mg/l, and the absolute number of lymphocytes increased to $1.1 \times 10^9/l$. However, there were no signs of positive dynamics regarding regression of acute respiratory failure. In addition, an increase in the blood creatinine level to 171 $\mu mol/l$ and a decrease in the glomerular filtration rate (GFR) to 47 ml/min were noted. This pointed to an acute kidney injury. It was possible to correct the blood glucose level and stabilize it at a level of 10.5 mmol/l. On day 8 of the disease, the nasopharyngeal swab sample was positive for influenza A viral RNA detected by PCR. Considering the data obtained on the etiologic interpretation of the diagnosis, taking into account the severity of the disease course, oseltamivir was prescribed at a dose of 150 mg 2 times a day (*Table 1*).

Upon the therapy, on day 11 of the disease (after 5 days of treatment), a tendency towards positive dynamics of the patient's condition was apparent, namely, the oxygen concentration was reduced to 75 % during NIV, the CRP level decreased to 37.5 mg/l. However, laboratory signs of hypercoagulation and acute kidney injury persisted (*Table 1*). It was during this period of observation that positive changes in the lung ultrasound findings were seen: a decrease in the edema extent and the transformation of diffuse subpleural consolidations into well-defined interstitial edema of the lung parenchyma (*Fig. 1C, 1D*).

During follow-up, the indicated positive clinical dynamics were maintained, which helped to reduce the oxygen concentration to 75 % during NIV from the 14th day of the disease (the 8th day of treatment), and the patient was switched to oxygen support with high-flow oxygen mask at the rate of 15 L/minute from the 21st day of the disease (the 15th day of treatment). Laboratory changes during this observation period showed a stable normalization of the absolute number of blood lymphocytes, a continuous decrease in the level of CRP to 34.1 mg/l, a decrease in the level of D-dimer to 2.3 $\mu g/l$, normalization of procalcitonin level, regression of acute kidney injury with a decrease in the blood creatinine level to 125.0 $\mu mol/l$ and restored GFR to 65 ml/min (*Table 1*). In view of the disease duration and the clear positive clinical and laboratory dynamics for further treatment, the patient was transferred to a Pulmonology Department of a Multi-disciplinary Hospital at her place of residence.

Discussion

The beginning of the new coronavirus disease COVID-19 pandemic coincided with the beginning of the flu season in the Northern Hemisphere. The first clinical study to clarify the features of COVID-19 and influenza co-infection was conducted in Wuhan, China, in January – February 2020 during the first wave of the pandemic, when the Wuhan SARS-CoV-2 strain began to circulate (original) [2]. At that

time, almost half of patients with a severe and critical course of COVID-19 were found to be co-infected with the influenza virus [2]. According to this study results, an association between the risk of fatal outcome and the presence of co-infection with SARS-CoV-2 and the influenza virus has not been proven. However, the results of this first Chinese study have found that co-infection with SARS-CoV-2 and the influenza virus can cause more earlier and severe “cytokine storm” in critically ill patients. This has been confirmed by a higher level of leukocytosis, blood creatinine, TNF- α , D-dimer, in particular, a higher frequency of D-dimer level detection $>5 \mu g/ml$, as well as a higher frequency of acute myocardial damage in co-infection than in mono-infection with COVID-19 [2]. Our own clinical observation has also demonstrated the early development of clinical and laboratory signs of “cytokine storm”. This was evidenced by the appearance and rapid progression of acute respiratory failure on the 6–7th days of the disease, the development of significant lymphopenia up to $0.4 \times 10^9/l$ and the significant increase in the level of D-dimer up to 13.4 $\mu g/l$.

The first wave of the COVID-19 pandemic in the European region also coincided with a seasonal increase in the number of influenza cases. According to the British study results, it has been proven that patients with a laboratory-confirmed diagnosis of influenza appeared as early as the 4th week of 2020, while the first cases of COVID-19 were recorded from the 6th week of 2020 [10]. The simultaneous circulation of SARS-CoV-2 and the influenza virus occurred for eight weeks. However, with increased circulation, SARS-CoV-2 rapidly caused influenza A(H3N2) activity to decline as the dominant strain. Even during this limited period of overlap between the circulation of the influenza virus and SARS-CoV-2, the analysis of detected co-infection cases made it possible to ascertain that the risk of fatal outcome due to co-infection was 5.92 times higher than under conditions of mono-infection with the influenza virus, and also higher than with SARS-CoV-2 mono-infection (43.1 % vs. 26.9 %) [10]. According to the results of other studies in 2020 [2,4,5], it has been also recognized that the mortality rate was higher in co-infection with COVID-19 and influenza than in mono-infection with SARS-CoV-2.

The following years 2020–2021 passed with almost no mention of influenza, which can be explained in part by a low activity of influenza due to non-pharmaceutical measures to control COVID-19 [11,12]. However, in the 2022–2023 season, a clear increase in the incidence of influenza was recorded and, accordingly, an issue arose about co-infection of COVID-19 and influenza [13,14]. It is known that during the period of the COVID-19 pandemic, there were changes in the circulation dominance of the different SARS-CoV-2 strains, which determined the clinical and epidemiological features of COVID-19.

Taking into account the above, there was a question about clarifying the features of COVID-19 and influenza co-infection during different pandemic waves. In an American study [14], it has been found that the circulation of the influenza virus occurred for a short period of time at the beginning of the COVID-19 pandemic during the circulation of the Wuhan strain of SARS-CoV-2 (original). While during the circulation of Alpha and Delta strains of SARS-CoV-2, there were almost no reports of co-infection [14]. The circulation of the influenza virus expressively increased with

the beginning of the Omicron SARS-CoV-2 strain circulation and, accordingly, the frequency of co-infection increased significantly [14].

In the period of time when the Omicron strain was spreading significantly, and the Delta strain of SARS-CoV-2 had not yet disappeared from the circulation, the frequency of COVID-19 and influenza co-infection cases, requiring hospitalization, was considerably increased. Thus, in that time period, according to data [15], among hospitalized patients, the prevalence of influenza co-infection among patients with COVID-19 was 33 %. However, when determining the frequency of co-infection with SARS-CoV-2 and the influenza virus among the total number of patients with signs of acute respiratory viral infection, this indicator was 1.35 % during the circulation of the Omicron strain [16].

Today, other researchers also demonstrate, on the one hand, a high intensity of the Omicron SARS-CoV-2 strain and the influenza virus circulation, and on the other hand, a low frequency of co-infection with these viruses, which is 0.061 % [13]. The study [13] has revealed no statistically significant differences in 30-day hospitalization, a risk of hospitalization in intensive care units, and a risk of death between cases of co-infection with COVID-19 and influenza and mono-infection with SARS-CoV-2. However, clinical symptomatology in case of co-infection was more pronounced due to much more symptoms and a higher frequency of nasal congestion, cough, fatigue, fever, headache, myalgia and arthralgia, pharyngitis, rhinitis. The researchers explain a lack of difference in the frequency of adverse consequences of co-infection with COVID-19 and influenza by the significantly younger age of the co-infected during the period of the Omicron strain circulation, the lower frequency of comorbid diseases and the higher rate of full vaccination status against COVID-19 [13].

The severe course of COVID-19 and influenza co-infection, which has been presented in our clinical observation during the Omicron SARS-CoV-2 strain circulation, in our opinion, was caused by simultaneous infection with the two mentioned viruses, as well as the fact that the 48-year-old patient was unvaccinated both against COVID-19 and influenza; the presence of comorbid pathology, namely hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, which categorized the patient to the risk group for an adverse course of these infections.

During the COVID-19 pandemic, studies showed substantial difficulties in differential diagnosis between other causes of severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19, especially during the flu season, because common clinical manifestations of COVID-19, namely fever, cough, and dyspnea, mimic flu symptoms [3,8,17,18]. It is known that patients with a severe course of COVID-19 have lymphopenia in blood samples, and chest computed tomography shows infiltration and consolidation with bilateral involvement [19,20]. However, it is also known that the influenza virus and some other respiratory viruses can cause similar changes [21]. Therefore, there are no clear clinical and laboratory characteristics that allow to differentiate co-infection of COVID-19 and influenza from mono-infection [22]. Due to similar clinical symptoms of most acute respiratory viral infections and the clinical manifestations of COVID-19, many researchers have emphasized recommendations for the development of a

comprehensive diagnostic panel for the detection of respiratory viruses [17,18].

According to the results of our clinical observation, testing for both infections during hospitalization of the patient with severe acute respiratory viral infection complicated by acute respiratory distress syndrome has enabled us to make an early etiologic interpretation of the diagnosis of co-infection. It was an opportunity to use simultaneously both remdesivir and oseltamivir. The use of combination antiviral therapy for co-infection of COVID-19 and influenza and timely correction of immunotropic treatment have helped to achieve positive clinical and laboratory dynamics in the unvaccinated high-risk patient due to comorbid pathology.

Conclusions

1. Our clinical observation has demonstrated the severe course of co-infection with COVID-19 and influenza in the unvaccinated high-risk 48-year-old patient. The development of severe acute respiratory distress syndrome was observed on the 6th day of the disease.

2. The lack of effect from the started treatment for COVID-19 within a day with the use of remdesivir, corticosteroids and anticoagulants, the presence of clear clinical and laboratory signs of "cytokine storm" required additional immunotropic therapy on the 7th day of the disease. After obtaining laboratory confirmation of influenza, on the 8th day of the disease, oseltamivir was prescribed.

The complete etiologic interpretation of the diagnosis has made it possible to prescribe the combination antiviral treatment, which coupled with the timely additional administration of tocilizumab has enabled to obtain certain positive dynamics after only 5 days of treatment with further improvement of the patient's condition and recovery.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.04.2023

Після доопрацювання / Revised: 08.05.2023

Схвалено до друку / Accepted: 06.06.2023

Information about the authors:

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

Furyk O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-5196-7698

Kalashnyk K. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-4532-8953

Відомості про авторів:

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

Фурик О. О., канд. мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Калашник К. В., PhD, асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

- Rubin, R. (2020). What Happens When COVID-19 Collides With Flu Season? *JAMA*, 324(10), 923. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15260>
- Ma, S., Lai, X., Chen, Z., Tu, S., & Qin, K. (2020). Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 683-687. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.068>
- Wu, X., Cai, Y., Huang, X., Yu, X., Zhao, L., Wang, F., Li, Q., Gu, S., Xu, T., Li, Y., Lu, B., & Zhan, Q. (2020). Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerging Infectious Diseases*, 26(6), 1324-1326. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200299>
- Yue, H., Zhang, M., Xing, L., Wang, K., Rao, X., Liu, H., Tian, J., Zhou, P., Deng, Y., & Shang, J. (2020). The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2870-2873. <https://doi.org/10.1002/jmv.26163>
- Hashemi, S. A., Safamanesh, S., Ghafouri, M., Taghavi, M. R., Mohajer Zadeh Heydari, M. S., Namdar Ahmadabad, H., Ghasemzadeh-Moghaddam, H., & Azimian, A. (2020). Co-infection with COVID-19 and influenza A virus in two died patients with acute respiratory syndrome, Bojnurd, Iran. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2319-2321. <https://doi.org/10.1002/jmv.26014>
- Kondo, Y., Miyazaki, S., Yamashita, R., & Ikeda, T. (2020). Coinfection with SARS-CoV-2 and influenza A virus. *BMJ Case Reports*, 13(7), e236812. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236812>
- Konala, V. M., Adapa, S., Naramala, S., Chenna, A., Lamichhane, S., Garlapati, P. R., Balla, M., & Gayam, V. (2020). A Case Series of Patients Coinfected With Influenza and COVID-19. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 8, 232470962093467. <https://doi.org/10.1177/2324709620934674>
- Kim, D., Quinn, J., Pinsky, B., Shah, N. H., & Brown, I. (2020). Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA*, 323(20), 2085. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
- Riabokon, O. V., Pak, K. A., Riabokon, Yu. Yu., Furyk, O. O., & Cherkaskyi, V. V. (2022). Extrapulmonary manifestations of coronavirus disease (COVID-19): current status (a literature review). *Zaporozhye medical journal*, 24(5), 607-612. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.5.259096>
- Stowe, J., Tessier, E., Zhao, H., Guy, R., Muller-Pebody, B., Zambon, M., Andrews, N., Ramsay, M., & Lopez Bernal, J. (2021). Interactions between SARS-CoV-2 and influenza, and the impact of coinfection on disease severity: a test-negative design. *International Journal of Epidemiology*, 50(4), 1124-1133. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab081>
- Olsen, S. J., Winn, A. K., Budd, A. P., Prill, M. M., Steel, J., Midgley, C. M., Kniss, K., Burns, E., Rowe, T., Foust, A., Jasso, G., Merced-Morales, A., Davis, C. T., Jang, Y., Jones, J., Daly, P., Gubareva, L., Barnes, J., Kondor, R., ... Silk, B. J. (2021). Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, 2020–2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(29), 1013-1019. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7029a1>
- Sakamoto, H., Ishikane, M., & Ueda, P. (2020). Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. *JAMA*, 323(19), 1969. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6173>
- Pawlowski, C., Silvert, E., O'Horo, J. C., Lenehan, P. J., Challenger, D., Gnass, E., Murugadoss, K., Ross, J., Speicher, L., Geyer, H., Venkatakrishnan, A. J., Badley, A. D., & Soundararajan, V. (2022). SARS-CoV-2 and influenza co-infection throughout the COVID-19 pandemic: An assessment of co-infection rates, cohort characteristics, and clinical outcomes. *PNAS Nexus*. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac071>
- He, Z., & Tao, H. (2018). Epidemiology and ARIMA model of positive-rate of influenza viruses among children in Wuhan, China: A nine-year retrospective study. *International Journal of Infectious Diseases*, 74, 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.07.003>
- Tang, C. Y., Boftsi, M., Staudt, L., McElroy, J. A., Li, T., Duong, S., Ohler, A., Ritter, D., Hammer, R., Hang, J., & Wan, X.-F. (2022). SARS-CoV-2 and influenza co-infection: A cross-sectional study in central Missouri during the 2021-2022 influenza season. *Virology*. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2022.09.009>
- Rezaee, D., Bakhtiari, S., Jalilian, F. A., Doosti-Irani, A., Asadi, F. T., & Ansari, N. (2023). Coinfection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus during the COVID-19 pandemic. *Archives of Virology*, 168(2). <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05628-y>
- Lv, Z., Cheng, S., Le, J., Huang, J., Feng, L., Zhang, B., & Li, Y. (2020). Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes and Infection*, 22(4-5), 195-199. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.007>
- Aghbash, P. S., Eslami, N., Shirvaliloo, M., & Baghi, H. B. (2021). Viral coinfections in COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(9), 5310-5322. <https://doi.org/10.1002/jmv.27102>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7)
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Sullivan, S. J., Jacobson, R. M., Dowdle, W. R., & Poland, G. A. (2010). 2009 H1N1 Influenza. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(1), 64-76. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0588>
- Antony, S. J., Almaghouth, N. K., & Heydemann, E. L. (2020). Are coinfections with COVID-19 and influenza low or underreported? An observational study examining current published literature including three new unpublished cases. *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2489-2497. <https://doi.org/10.1002/jmv.26167>