

# Детермінованість фракції викиду лівого шлуночка і С-реактивного білка станом ішемізованого міокарда – можливості діджиталізації ЕКГ

В. К. Ташчук<sup>ID</sup>\*<sup>A-F</sup>, О. В. Маліневська-Білійчук<sup>ID</sup><sup>A,B,C,D</sup>

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

**Мета роботи** – визначити залежність фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та С-реактивного білка (СРБ) від стану ішемізованого міокарда, враховуючи додаткові діагностичні дані, що отримані при диференціації електрокардіографії (ЕКГ).

**Матеріали та методи.** Обстежили 135 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), яких поділили на групи порівняння: 48 осіб із ФВ ЛШ <55 % і 87 хворих із ФВ ЛШ ≥55 %. Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) діагностували у 45 із 135 пацієнтів, їх розрізняли залежно від ФВ ЛШ: 17 осіб із ФВ ЛШ <50 % та 28 хворих із ФВ ЛШ ≥50 %. Стабільну стенокардію (СтСт) виявили у 90 із 135 пацієнтів, поділили на групи залежно від ФВ ЛШ: 51 випадок із ФВ ЛШ <60 % і 39 осіб з ФВ ЛШ ≥60 %. Залежно від рівня С-реактивного білка (СРБ) сформовані дві групи хворих на СтСт (n = 46): 18 пацієнтів із рівнем СРБ ≥0,5 мг/дл і 28 осіб із рівнем СРБ <0,5 мг/дл.

Дослідження передбачало клінічний огляд, анкетування, аналіз біомаркерів і даних функціональних методів дослідження (ехокардіографії, коронарновентрикулографії, діджиталізації ЕКГ з оцифруванням її показників на базі медичної програмної платформи «Смарт-ЕКГ»).

**Результати.** У пацієнтів з ІХС і ФВ ЛШ <55 % зафіксували вищі значення ендотеліну-1 (ЕТ-1) (10,21 (7,69; 11,65) пг/мл, Δ +41,81 %, p = 0,040), дещо вищі рівні СРБ (0,53 (0,35; 0,70) мг/дл, Δ +51,43 %, p = 0,124), нижчі показники відношення максимальних швидкостей (ВМШ) (0,71 ± 0,03, Δ -15,48 %, p = 0,004), проте більшу висоту нахилу сегмента ST (СТН) в зоні ішемії диференційованої ЕКГ (0,65 ± 0,04 мм, Δ +25,00 %, p = 0,022), ніж у пацієнтів із ФВ ЛШ ≥55 %. У групі STEMI з ФВ ЛШ <50 % встановили дещо більші значення СТН у період максимальної елевації сегмента ST диференційованої ЕКГ (2,51 (1,90; 3,16) мм, Δ +30,05 %, p = 0,060) порівняно з групою з ФВ ЛШ ≥50 %. В осіб зі СтСт і ФВ ЛШ <60 % визначили тенденцію до вищих рівнів СРБ (0,50 (0,29; 0,67) мг/дл, Δ +51,52 %, p = 0,076) та ЕТ-1 (9,15 (7,00; 11,18) пг/мл, Δ +28,69 %, p = 0,075) порівняно з групою з ФВ ЛШ ≥60 %. У пацієнтів зі СтСт і рівнем СРБ ≥0,5 мг/дл зареєстрували вищі значення ЕТ-1 (10,83 (9,94; 12,64) пг/мл, Δ +58,10 %, p < 0,001), нижчі значення ВМШ диференційованої ЕКГ у зоні ішемії (0,63 (0,52; 0,74), Δ -41,12 %, p = 0,001), ніж у групі з СРБ <0,5 мг/дл. Негативне спрямування зубця Т і різні види порушень ритму при СтСт спричиняють істотніше зниження показника ВМШ диференційованої ЕКГ.

**Висновки.** Значення ФВ ЛШ <55 % при ІХС, ФВ ЛШ <50 % при STEMI, ФВ ЛШ <60 % при СтСт, СРБ ≥0,5 мг/дл при СтСт асоціюються з гіршими результатами клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстежень, що дають змогу описати стан ішемізованого міокарда. Діджиталізація ЕКГ на базі медичного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» сприяє розширенню діагностичних можливостей.

## Ключові слова:

фракція викиду лівого шлуночка, діджиталізація ЕКГ, С-реактивний білок, інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Запорізький медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 6(141).  
С. 487-492

\*E-mail:  
vtashchuk@ukr.net

## Determination of left ventricular ejection fraction and C-reactive protein by the state of ischemic myocardium – capabilities of ECG digitalization

V. K. Tashchuk, O. V. Malinevska-Biliichuk

**Aim.** To determine the dependence of left ventricular ejection fraction (LVEF) and C-reactive protein (CRP) on the condition of ischemic myocardium considering additional diagnostic data, obtained from differentiated ECG.

**Material and methods.** To achieve the goal, 135 patients with coronary artery disease (CAD) were examined and divided into comparison groups: 48 patients with LVEF <55 % and 87 patients with LVEF ≥55 %. ST-elevation myocardial infarction (STEMI) was diagnosed in 45 of 135 patients, who were grouped according to LVEF: 17 patients with LVEF <50 % and 28 patients with LVEF ≥50 %. Stable angina (SA) was documented in 90 of 135 patients, who were assigned to groups depending on LVEF: 51 patients with LVEF <60 % and 39 patients with LVEF ≥60 %. Depending on the CRP level, 2 SA groups numbering 46 people were formed: 18 patients with a level of CRP ≥0.5 mg/dL and 28 patients with a level of CRP <0.5 mg/dL. The study included clinical examinations, questionnaire, analysis of biomarkers and data of functional methods of examination (echocardiography, coronary ventriculography, ECG digitalization with the assessment of its parameters based on the "Smart-ECG" medical software platform).

**Results.** Patients with CAD and LVEF <55 % had higher values of endothelin-1 (ET-1) (10.21 (7.69; 11.65) pg/ml, Δ +41.81 %, p = 0.040), slightly higher levels of CRP (0.53 (0.35; 0.70) mg/dL, Δ +51.43 %, p = 0.124), lower the maximum speed ratio (MSR) (0.71 ± 0.03, Δ -15.48 %, p = 0.004), but a greater height of the ST-slope (STH) in the ischemic zone on the differentiated ECG (0.65 ± 0.04 mm, Δ +25.00 %, p = 0.022), than those in patients with LVEF ≥55 %. In the STEMI group with LVEF <50 %, slightly higher STH values were noted during the period of maximum elevation of the ST segment on the differentiated ECG (2.51 (1.90; 3.16) mm, Δ +30.05 %, p = 0.060) as compared to the group with LVEF ≥50 %. SA patients with LVEF <60 % had a tendency to higher levels of CRP (0.50 (0.29; 0.67) mg/dL, Δ +51.52 %, p = 0.076) and ET-1 (9.15 (7.00; 11.18) pg/ml, Δ +28.69 %, p = 0.075)

## Key words:

ventricular ejection fraction, ECG digitalization, C-reactive protein, ST elevation myocardial infarction.

Zaporozhye medical journal,  
2023. 25(6), 487-492

in comparison with LVEF  $\geq 60\%$  group. Patients with SA and a CRP level  $\geq 0.5$  mg/dL had higher ET-1 values (10.83 (9.94; 12.64) pg/ml,  $\Delta +58.10\%$ ,  $p < 0.001$ ), lower values of MSR on the differentiated ECG in the ischemic zone (0.63 (0.52; 0.74),  $\Delta -41.12\%$ ,  $p = 0.001$ ) as compared to those in the CRP  $< 0.5$  mg/dL group. The negative direction of the T wave and various types of rhythm disturbances in SA patients led to more significant decrease in MSR indicator of the differentiated ECG.

**Conclusions.** Values of LVEF  $< 55\%$  in CAD, LVEF  $< 50\%$  in STEMI, LVEF  $< 60\%$  in SA, CRP  $\geq 0.5$  mg/dL in SA are associated with worse indicators of clinical, laboratory and instrumental methods of examination that allow to describe the condition of ischemic myocardium, and the ECG digitalization based on the medical software "Smart-ECG" allows to expand the diagnostic capabilities.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – основна причина смертності та захворюваності в усьому світі [1]. Тому важливим є оцінювання базових параметрів функціонального стану міокарда для визначення прогнозу захворювання та можливого впливу на модифіковані фактори ризику. Один із ключових параметрів – фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ).

У дослідженні Y. Liu et al. оцінювали взаємозв'язок між ФВ ЛШ і смертністю, а також несприятливими серцево-судинними та цереброваскулярними подіями (МАССЕ) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) [2]. Автори встановили, що особам із ФВ ЛШ  $< 55\%$  притаманна більш ніж у 3,5 рази вища смертність, ніж пацієнтам із ФВ ЛШ  $\geq 55\%$  [2]. Крім того, визначили позитивну кореляцію ФВ ЛШ  $< 55\%$  із підвищеним ризиком МАССЕ [2]. Зважаючи на несприятливий прогноз для осіб із ФВ ЛШ, що нижча за  $55\%$ , наше дослідження також передбачало поділ пацієнтів з ІХС на групи з ФВ ЛШ  $< 55\%$  та  $\geq 55\%$  для отримання додаткових діагностичних маркерів стану міокарда, включаючи показники диференційованої електрокардіографії (ЕКГ).

У роботі M. H. Kim et al. вивчали вплив приймання блокаторів кальцієвих каналів (БКК) порівняно з прийманням бета-блокаторів при гострому інфаркті міокарда на прогноз захворювання. Дослідники встановили чітку залежність від ФВ ЛШ [3]. Частота однорічної серцевої смерті та МАССЕ істотно вища в пацієнтів, які отримували БКК у групі з ФВ ЛШ  $< 50\%$ , проте це не стосувалося групи осіб із ФВ ЛШ  $\geq 50\%$ . [3]. У дослідженні Z. Lei et al., що спрямоване на визначення зв'язку ФВ ЛШ після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) із наступним прогнозом, пацієнтів поділили на дві групи залежно від ФВ ЛШ (ФВ ЛШ  $< 50\%$  і ФВ ЛШ  $\geq 50\%$ ). Автори визначили кореляцію нижчої ФВ ЛШ із гіршим прогнозом [1]. У нашому дослідженні також вважали за доцільне поділити пацієнтів із нозологією STEMI на дві групи (із ФВ ЛШ  $< 50\%$  і ФВ ЛШ  $\geq 50\%$ ), оскільки, за результатами інших авторів, ці групи значущо відрізняються [1,3].

У дослідженні N. Lambin et al. вивчали вплив систолічної дисфункції ЛШ на вторинну медичну профілактику та клінічний результат у пацієнтів зі стабільною стенокардією (СтСт) [4]. Обстежили 4184 пацієнтів із середньою ФВ ЛШ  $57,5 \pm 10,8\%$  поділили на групи залежно від ФВ ЛШ. Більшість пацієнтів мали ФВ ЛШ  $\geq 60\%$  –  $55,2\%$  випадків, ФВ ЛШ від  $59\%$  до  $46\%$  – у  $29,4\%$  осіб, ФВ ЛШ від  $45\%$  до  $36\%$  – у  $10,5\%$ , ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  – у  $4,9\%$  учасників дослідження [4]. Автори зафіксували значно частішу серцево-судинну смерть у пацієнтів із найнижчою ФВ ЛШ порівняно з еталонною групою (з ФВ ЛШ  $\geq 60\%$ ) [4]. В учасників нашого дослідження з діагнозом СтСт встановили таке саме, як і в роботі N. Lambin et al., середнє значення ФВ ЛШ –  $57,62 \pm 0,55\%$ . Поділ пацієнтів зі СтСт залежно від ФВ ЛШ передбачав групи з

ФВ ЛШ  $\geq 60\%$  і  $< 60\%$  (оскільки обстежили значно менше пацієнтів, осіб із ФВ ЛШ  $< 60\%$  об'єднали в одну групу).

Останнім часом чимало уваги приділяють вивченню змін С-реактивного білка (СРБ) у пацієнтів із ССЗ, оскільки показано його участь у патофізіології атеросклерозу та ІХС [5]. СРБ – білок гострої фази, а ССЗ належать до запальних станів [6]. Велика кількість клінічних даних свідчить, що визначення СРБ має прогностичну цінність, а також є фактором ризику та біомаркером ССЗ [7]. У нашому дослідженні поділ на групи порівняння залежно від значення СРБ стосувався тільки пацієнтів зі СтСт (показники пацієнтів зі СтСт і СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл зіставляли з параметрами групи осіб зі СтСт і рівнем СРБ  $< 0,5$  мг/дл).

## Мета роботи

Визначити залежність ФВ ЛШ і С-реактивного білка (СРБ) від стану ішемізованого міокарда, враховуючи додаткові діагностичні дані, що отримані при диференціації ЕКГ.

## Матеріали і методи дослідження

Пацієнтів обстежили на базі ОКНП «Чернівецький клінічний кардіологічний центр». Перед проведенням клініко-діагностичних процедур всі учасники дали письмову інформовану згоду на залучення до наукового дослідження та використання особистих даних, відповідно до законодавчих норм і враховуючи положення Гельсінської декларації (1975, 1983 рр.).

Обстежили 135 пацієнтів з ІХС, яких поділили на групи: 48 осіб із ФВ ЛШ  $< 55\%$  і 87 хворих із ФВ ЛШ  $\geq 55\%$ . STEMI діагностували у 45 із 135 пацієнтів, їх розрізняли залежно від ФВ ЛШ: 17 осіб із ФВ ЛШ  $< 50\%$  та 28 хворих із ФВ ЛШ  $\geq 50\%$ . СтСт виявили у 90 із 135 пацієнтів, поділили на групи залежно від ФВ ЛШ: 51 випадок із ФВ ЛШ  $< 60\%$  і 39 осіб із ФВ ЛШ  $\geq 60\%$ . Залежно від рівня СРБ сформовані дві групи хворих на СтСт ( $n = 46$ ): 18 пацієнтів із рівнем СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл і 28 осіб із рівнем СРБ  $< 0,5$  мг/дл.

Критерії залучення в дослідження – верифіковані діагнози ІХС, STEMI та СтСт. Критерії виключення – тяжкі декомпенсовані патології, вроджені та набуті вади серця, онкологічні захворювання, годування грудьми та вагітність.

Для оцінювання якості життя пацієнтів здійснили анкетування, використавши систему опитування EQ-5D-5L з візуальною аналоговою шкалою EQ-VAS. В учасників дослідження вимірювали частоту серцевих скорочень (ЧСС), аналізували рівні СРБ, ET-1, дані ехокардіографії (ЕхоКГ), коронарорентрикулографії (КВГ), показники диференційованої ЕКГ, застосовуючи власну медичну програмну платформу «Смарт-ЕКГ» (свідоцтво реєстрації авторського права від 05.09.2017

№ 73687). Для визначення змін діджиталізованої ЕКГ здійснювали її запис, використовуючи 12-канальний електрокардіограф «Юкард-200». Аналіз ЕКГ на базі програмно-діагностичного комплексу «Смарт-ЕКГ» передбачав побудову першої похідної зубця Т з обрахунком показника відношення максимальних швидкостей (ВМШ), що описує максимальну швидкість на другому коліні зубця Т до максимальної швидкості на першому коліні зубця Т при диференціації ЕКГ, а також опис феноменів фази реполяризації при ішемії міокарда з кількісним оцінюванням нахилу сегмента ST («ST slope»), обрахунком висоти нахилу сегмента ST (STH, мм).

Статистично результати дослідження опрацювали, застосовували електронні таблиці Microsoft Office Excel 2016. Враховуючи закон розподілу кількісних ознак (оцінювання здійснили, застосовували критерій Шапіро–Вілкі, використали параметричні та непараметричні методи порівняння: при нормальному розподілі застосовували метод Стюдента (дані наведено як середнє значення (M) та похибка (m)), при розподілі, що відрізняється від нормального, – критерій Манна–Вітні (U) (дані наведено як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (IQR)). Для порівняння відносних показників застосовували критерій  $\chi^2$  та критерій Фішера. Критичний рівень статистичної значущості – при  $p$  менше ніж 0,05, тенденцію визначали, коли  $p$  становив менше за 0,1.

## Результати

Зауважимо, що дані порівнювали лише в межах однієї нозології: дані осіб з ІХС і ФВ ЛШ <55 % порівнювали тільки з параметрами пацієнтів з ІХС і ФВ ЛШ  $\geq 55$  %; осіб зі STEMI і ФВ ЛШ <50 % – лише з показниками пацієнтів зі STEMI і ФВ ЛШ  $\geq 50$  %; хворих на СтСт із ФВ ЛШ <60 % – тільки з параметрами осіб зі СтСт і ФВ ЛШ  $\geq 60$  %. Поділ на групи залежно від значення СРБ стосувався лише осіб з діагнозом СтСт (порівнювали групу пацієнтів зі СтСт і СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл тільки з групою хворих на СтСт із СРБ <0,5 мг/дл).

Середній вік пацієнтів з ІХС і ФВ ЛШ <55 % становив  $61,73 \pm 1,54$  року, а у хворих на ІХС із ФВ ЛШ  $\geq 55$  % –  $55,91 \pm 1,31$  року ( $p = 0,007$ ).

У пацієнтів з ІХС і ФВ ЛШ <55 % частіше діагностували цукровий діабет (ЦД) – 10 (20,83 %) проти 7 (8,05 %) випадків у групі ІХС і ФВ ЛШ  $\geq 55$  % ( $p = 0,032$ ). Крім того, встановили тенденцію до частішого виникнення повторного інфаркту міокарда (ІМ) в осіб із ФВ ЛШ <55 % порівняно з пацієнтами із ФВ ЛШ  $\geq 55$  %: 6 (12,5 %) проти 4 (4,60 %) випадків ( $p = 0,093$ ).

Згідно з результатами, що одержали за візуальною аналоговою шкалою EQ-VAS, встановили нижчу якість життя у пацієнтів з ІХС і ФВ ЛШ <55 % порівняно з особами з ФВ ЛШ  $\geq 55$  % –  $\Delta -18,41$  % ( $55,00 \pm 2,88$  % проти  $67,41 \pm 1,88$  %,  $p < 0,001$ ).

За значенням ЧСС встановили приріст  $\Delta$  на 9,90 % у групі пацієнтів з ІХС і ФВ ЛШ <55 % порівняно з групою осіб із ФВ ЛШ  $\geq 55$  % ( $79,06 \pm 2,37$  уд./хв проти  $71,94 \pm 1,41$  уд./хв,  $p = 0,012$ ).

Рівень ET-1 і СРБ визначили у 46 учасників дослідження з ІХС і різною ФВ ЛШ (у групі ФВ ЛШ <55 % – 12 випадків, ФВ ЛШ  $\geq 55$  % – 34 пацієнти). У групі з ФВ ЛШ

<55 % встановили вищі значення ET-1, ніж у групі ФВ ЛШ  $\geq 55$  %; у процентному співвідношенні приріст становив  $\Delta +41,81$  % ( $10,21$  (7,69; 11,65) проти  $7,20$  (6,40; 9,89) пг/мл,  $p = 0,040$ ). Дещо вищі показники за рівнем СРБ зафіксували в пацієнтів із ФВ ЛШ <55 % порівняно з хворими з ФВ ЛШ  $\geq 55$  % –  $\Delta +51,43$  % ( $0,53$  (0,35; 0,70) мг/дл проти  $0,35$  (0,27; 0,53) мг/дл,  $p = 0,124$ ).

За даними ЕхоКГ, у пацієнтів з ІХС і ФВ ЛШ <55 % спостерігали приріст  $\Delta$  за показниками лівого передсердя (ЛП) – на 8,74 % ( $4,73 \pm 0,06$  см проти  $4,35 \pm 0,05$  см), кінцевого систолічного розміру (КСР) – на 18,34 % ( $4,13 \pm 0,09$  см проти  $3,49 \pm 0,05$  см) та кінцевого діастолічного розміру (КДР) – на 8,20 % ( $5,54 \pm 0,09$  см проти  $5,12 \pm 0,06$  см) порівняно з хворими із ФВ ЛШ  $\geq 55$  % (у всіх випадках  $p < 0,001$ ).

Встановили нижчі показники ВМШ у групі з ІХС і ФВ ЛШ <55 % порівняно з групою з ФВ ЛШ  $\geq 55$  % –  $\Delta -15,48$  % ( $0,71 \pm 0,03$  проти  $0,84 \pm 0,03$ ,  $p = 0,004$ ), проте виявили вищі значення STH у пацієнтів із групи з ФВ ЛШ <55 % порівняно з хворими з ФВ ЛШ  $\geq 55$  % – приріст  $\Delta +25,00$  % ( $0,65 \pm 0,04$  мм проти  $0,52 \pm 0,03$  мм,  $p = 0,022$ ).

Результати КВГ оцінювали у 31 пацієнта з ІХС і ФВ ЛШ <55 % і 22 хворих із ФВ ЛШ  $\geq 55$  %. В осіб з ІХС і ФВ ЛШ <55 % частіше визначали ураження передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА): 23 (74,19 %) випадки проти 9 (40,91 %) із ФВ ЛШ  $\geq 55$  % ( $p = 0,012$ ).

Середній вік пацієнтів зі STEMI і ФВ ЛШ <50 % становив  $61,76 \pm 2,05$  року, а в осіб зі STEMI і ФВ ЛШ  $\geq 50$  % –  $60,86 \pm 2,08$  року ( $p = 0,772$ ).

У пацієнтів зі STEMI і ФВ ЛШ <50 % визначили тенденцію до частішого виникнення повторного ІМ порівняно з хворими зі STEMI і ФВ ЛШ  $\geq 50$  %: 4 (23,53 %) проти 1 (3,57 %) випадку ( $p = 0,055$ ).

Вищі значення ЧСС при STEMI характерні для групи із ФВ ЛШ <50 % порівняно з групою з ФВ ЛШ  $\geq 50$  %, у процентному співвідношенні –  $\Delta +13,51$  % ( $84,00$  (76,00; 92,00) уд./хв проти  $74,00$  (66,50; 84,00) уд./хв,  $p = 0,083$ ).

Проаналізувавши дані ЕхоКГ, встановили приріст  $\Delta$  у групі STEMI з ФВ ЛШ <50 % порівняно з групою з ФВ ЛШ  $\geq 50$  % за значеннями КСР ( $\Delta +22,22$  %;  $4,40$  (3,90; 4,50) см проти  $3,60$  (3,20; 3,90) см,  $p < 0,001$ ) та КДР ( $\Delta +14,00$  %;  $5,70$  (5,20; 5,80) см проти  $5,00$  (4,75; 5,45) см,  $p = 0,008$ ).

Згідно з результатами диференційованої ЕКГ, фіксували дещо більші значення STH при максимальній елевачії сегмента ST в осіб зі STEMI і ФВ ЛШ <50 % порівняно з групою із ФВ ЛШ  $\geq 50$  % – приріст  $\Delta +30,05$  % ( $2,51$  (1,90; 3,16) мм проти  $1,93$  (1,49; 2,36) мм,  $p = 0,060$ ).

Оцінили результати КВГ у 16 пацієнтів зі STEMI і ФВ ЛШ <50 % та 24 хворих із ФВ ЛШ  $\geq 50$  %. За даними КВГ, визначили дещо частіше ураження ПМШГ ЛКА у групі зі STEMI і ФВ ЛШ <50 % порівняно з особами із ФВ ЛШ  $\geq 50$  % (13 (81,25 %) проти 14 (58,33 %) випадків,  $p = 0,091$ ).

Середній вік пацієнтів зі СтСт і ФВ ЛШ <60 % дорівнював  $58,84 \pm 1,73$  року, а в осіб зі СтСт і ФВ ЛШ  $\geq 60$  % –  $53,13 \pm 1,98$  року ( $p = 0,033$ ).

Нижчу якість життя, за даними візуальної аналогової шкали EQ-VAS, зареєстрували в групі зі СтСт і ФВ ЛШ <60 % порівняно з групою з ФВ ЛШ  $\geq 60$  %; у

співвідношенні змін –  $\Delta -4,93\%$  ( $72,16 \pm 1,30\%$  проти  $75,90 \pm 1,40\%$ ,  $p = 0,053$ ).

Рівень СРБ та ЕТ-1 аналізували у 29 пацієнтів зі СтСт і ФВ ЛШ  $<60\%$  та 17 хворих із ФВ ЛШ  $\geq 60\%$ . У групі зі СтСт і ФВ ЛШ  $<60\%$  порівняно з групою з ФВ ЛШ  $\geq 60\%$  встановили тенденцію до вищих значень СРБ (у процентному співвідношенні –  $\Delta +51,52\%$ ;  $0,50$  ( $0,29$ ;  $0,67$ ) мг/дл проти  $0,33$  ( $0,26$ ;  $0,49$ ) мг/дл,  $p = 0,076$ ) та ЕТ-1 ( $\Delta +28,69\%$ ;  $9,15$  ( $7,00$ ;  $11,18$ ) пг/мл проти  $7,11$  ( $6,71$ ;  $9,05$ ) пг/мл,  $p = 0,075$ ).

Проаналізувавши результати ЕхоКГ у групі зі СтСт і ФВ ЛШ  $<60\%$  порівняно з групою з ФВ ЛШ  $\geq 60\%$ , встановили приріст  $\Delta$  за значеннями ЛП на  $8,81\%$  ( $4,57 \pm 0,07$  см проти  $4,20 \pm 0,08$  см,  $p = 0,001$ ), КСР – на  $16,52\%$  ( $3,88 \pm 0,07$  см проти  $3,33 \pm 0,06$  см,  $p < 0,001$ ), КДР – на  $7,57\%$  ( $5,40 \pm 0,08$  см проти  $5,02 \pm 0,08$  см,  $p = 0,001$ ); а також тенденцію до вищих значень товщини ЗС ЛШ – на  $4,27\%$  ( $1,22 \pm 0,01$  см проти  $1,17 \pm 0,02$  см,  $p = 0,076$ ).

Дані КВГ оцінювали у 8 пацієнтів зі СтСт і ФВ ЛШ  $<60\%$  і 5 осіб із ФВ ЛШ  $\geq 60\%$ . У пацієнтів зі СтСт і ФВ ЛШ  $<60\%$  визначили тенденцію до частішого дво- та трисудинного ураження КА порівняно з особами з ФВ ЛШ  $\geq 60\%$  ( $4$  ( $50,0\%$ ) проти  $0$  ( $0,0\%$ ) випадків,  $p = 0,098$ ).

Середній вік пацієнтів зі СтСт і рівнем СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл становив  $61,00$  ( $47,00$ ;  $70,00$ ) року, а хворих на СтСт із рівнем СРБ  $<0,5$  мг/дл –  $60,50$  ( $50,00$ ;  $67,25$ ) року ( $p = 0,928$ ).

В обстежених зі СтСт і рівнем СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл частіше виявляли різні види порушень ритму порівняно з групою зі СтСт і рівнем СРБ  $<0,5$  мг/дл:  $8$  ( $44,44\%$ ) випадків проти  $5$  ( $17,86\%$ ),  $p = 0,042$ .

Зафіксували тенденцію до вищих значень ЧСС у групі зі СтСт і рівнем СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл порівняно з групою з рівнем СРБ  $<0,5$  мг/дл; у відсотковому співвідношенні –  $\Delta +9,85\%$  ( $72,50$  ( $65,00$ ;  $83,50$ ) уд./хв проти  $66,00$  ( $57,50$ ;  $76,00$ ) уд./хв,  $p = 0,055$ ).

У групі зі СтСт і рівнем СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл визначили приріст  $\Delta$  за показником ЕТ-1, що становив  $\Delta +58,10\%$ , порівняно з групою з рівнем СРБ  $<0,5$  мг/дл ( $10,83$  ( $9,94$ ;  $12,64$ ) пг/мл проти  $6,85$  ( $6,26$ ;  $7,63$ ) пг/мл,  $p < 0,001$ ).

За даними ЕхоКГ встановили приріст  $\Delta$  у групі зі СтСт і рівнем СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл за значенням КСР – на  $6,49\%$  порівняно з групою хворих із рівнем СРБ  $<0,5$  мг/дл ( $3,94$  ( $3,62$ ;  $4,30$ ) см проти  $3,70$  ( $3,33$ ;  $3,87$ ) см,  $p = 0,041$ ), а також визначили тенденцію до вищих значень КДР ( $\Delta +6,29\%$ ;  $5,58$  ( $5,21$ ;  $6,05$ ) см проти  $5,25$  ( $5,00$ ;  $5,56$ ) см,  $p = 0,083$ ). Нижчі показники зафіксували за значенням ФВ ЛШ ( $\Delta -8,33\%$ ;  $55,00$  ( $53,25$ ;  $57,75$ ) % проти  $60,00$  ( $55,50$ ;  $63,00$ ) %,  $p = 0,012$ ).

Значення ВМШ диференційованої ЕКГ вірогідно нижче в пацієнтів групи зі СтСт і рівнем СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл порівняно з параметрами хворих із СРБ  $<0,5$  мг/дл. У відсотковому співвідношенні –  $\Delta -41,12\%$  ( $0,63$  ( $0,52$ ;  $0,74$ ) проти  $1,07$  ( $0,96$ ;  $1,19$ ),  $p = 0,001$ ). З огляду на істотну різницю груп за показником ВМШ, описали також зміни цього параметра залежно від спрямування зубця Т, щоб розширити розуміння причин цих відмінностей. При негативному спрямуванні зубця Т встановили нижчі значення ВМШ у зоні ішемії порівняно з пацієнтами з позитивним спрямуванням зубця Т. У процентному співвідношенні –  $\Delta -43,24\%$  ( $0,63$  ( $0,50$ ;  $0,72$ ) проти  $1,11$  ( $1,03$ ;  $1,23$ ),  $p < 0,001$ ). Негативне спрямування зубця Т

зумовлювало також вірогідно вищі рівні СРБ; приріст  $\Delta$  – на  $103,70\%$  ( $0,55$  ( $0,50$ ;  $0,69$ ) мг/дл проти  $0,27$  ( $0,24$ ;  $0,31$ ) мг/дл,  $p < 0,001$ ). Зауважимо, що наявність різних видів порушень ритму в осіб із негативним спрямуванням зубця Т спричиняє істотніше зниження показника ВМШ у зоні ішемії порівняно з особами без порушень ритму в анамнезі та з негативним спрямуванням зубця Т, але різниця не достовірна ( $0,61$  ( $0,45$ ;  $0,74$ ) проти  $0,63$  ( $0,54$ ;  $0,73$ ),  $p = 0,535$ ).

КВГ проаналізували в 4 пацієнтів зі СтСт і рівнем СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл та 6 хворих зі СтСт і рівнем СРБ  $<0,5$  мг/дл. У першій когорті встановлена тенденція до частішого (порівняно з другою) дво- та трисудинного пошкодження КА ( $3$  ( $75,00\%$ ) проти  $1$  ( $16,67\%$ ),  $p = 0,114$ ).

## Обговорення

Пацієнти з ІХС і ФВ ЛШ  $<55\%$  та зі СтСт і ФВ ЛШ  $<60\%$  вірогідно старші порівняно з хворими на ІХС із ФВ ЛШ  $\geq 55\%$  та на СтСт із ФВ ЛШ  $\geq 60\%$ . Тому вік можна вважати маркерним показником нижчої ФВ ЛШ.

За даними візуальної аналогової шкали EQ-VAS, яка є доступним та широко використовуваним інструментом оцінювання якості життя [8], встановили нижчі показники для групи з ФВ ЛШ  $<55\%$  при ІХС і ФВ ЛШ  $<60\%$  при СтСт порівняно з хворими на ІХС із ФВ ЛШ  $\geq 55\%$  та на СтСт із ФВ ЛШ  $\geq 60\%$  відповідно.

Результати дослідження L. Savic et al. підтверджують, що наявність принаймні однієї некардіальної фонової патології в пацієнтів після STEMI більш характерна для осіб зі зниженою ФВ ЛШ. Пацієнти зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ після STEMI, якщо в них було хоча б одне некардіальне захворювання, мали вищу 8-річну смертність порівняно з групою осіб без некардіальних фонових патологій [9]. У нашому дослідженні встановили: у пацієнтів з ІХС і ФВ ЛШ  $<55\%$  порівняно з особами з ФВ ЛШ  $\geq 55\%$  частіше діагностували фоніві захворювання (здебільшого – ЦД і повторний ІМ); у пацієнтів зі STEMI і ФВ ЛШ  $<50\%$  порівняно з обстеженими зі STEMI і ФВ ЛШ  $\geq 50\%$  частіше виникав повторний ІМ; особам із СтСт і рівнем СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл порівняно з хворими на СтСт і СРБ  $<0,5$  мг/дл притаманна наявність різних видів порушень ритму. Тому збільшення випадків цієї коморбідності при нижчій ФВ ЛШ і вищих значеннях СРБ зумовлює негативний прогноз.

У нашому дослідженні встановили, що вищі значення ЧСС притаманні для пацієнтів з ІХС і ФВ ЛШ  $<55\%$ , при STEMI з ФВ ЛШ  $<50\%$  та при СтСт і рівнем СРБ  $\geq 0,5$  мг/дл порівняно з хворими на ІХС із ФВ ЛШ  $\geq 55\%$ , на STEMI з ФВ ЛШ  $\geq 50\%$  і на СтСт і СРБ  $<0,5$  мг/дл відповідно. Це спричиняє підвищений серцево-судинний ризик. Майже в усіх епідеміологічних дослідженнях, що були спрямовані на вивчення зв'язку між ЧСС і загальною, серцево-судинною захворюваністю та смертністю, повідомляли: більші значення ЧСС пов'язані з вищим ризиком смертності від усіх причин і серцево-судинних подій [10]. У дослідженні Ch. Perret-Guillaume et al. показано, що збільшення ЧСС на  $10$  уд./хв пов'язане зі збільшенням ризику кардіальної смерті принаймні на  $20\%$ ; це збільшення подібне до того, яке визначають при підвищенні систолічного артеріального тиску на  $10$  мм рт. ст. [10].



У дослідженні P. Ridker et al. спостерігали за рівнями СРБ у 27 939 пацієнтів протягом 8 років. Встановили, що ймовірність ССЗ зростала з підвищенням показників СРБ [7]. У дослідженні J. Danesh et al., в котре залучено 6000 пацієнтів, визначили підвищений ризик гострих ССЗ в осіб із вищим СРБ [11].

ЕТ-1 визначили як потужний вазоконстриктор, що відіграє важливу роль у патогенезі багатьох ССЗ, включаючи артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність та ІХС. У роботі J. Chen et al. встановили кореляцію ІХС і високих рівнів ЕТ-1 [12]. У дослідженні T. Tsutamoto et al. встановлено вплив ЕТ-1 на ремоделювання ЛШ після ІМ, підтверджено підвищення його рівня в плазмі в постінфарктний період [13].

Згідно з результатами нашого дослідження, рівні СРБ та ЕТ-1 значно вищі в пацієнтів із ФВ ЛШ <55 % при ІХС і з ФВ ЛШ <60 % при СтСт порівняно з обстеженими з ФВ ЛШ ≥55 % та ІХС, ФВ ЛШ ≥60 % і СтСт відповідно. Це підтверджує більшу вираженість запалення при ішемії при нижчій ФВ ЛШ.

У пацієнтів із ФВ ЛШ <55 % при ІХС і ФВ ЛШ <60 % при СтСт порівняно з хворими на ІХС із ФВ ЛШ ≥55 % і на СтСт із ФВ ЛШ ≥60 % відповідно зафіксували вірогідно вищі значення за показником ЛП. Це спричиняє виникнення негативних кардіальних подій, оскільки ремоделювання порожнини ЛП належить до несприятливих електрофізіологічних, клітинних і структурних змін у тканині міокарда у відповідь на перевантаження тиском та об'ємом [14].

Ішемія характеризується змінами електричних властивостей серця [15], що призводять до патологічних процесів фази реполяризації зі змінами амплітуди, структури та полярності хвилі Т [16]. В умовах ішемії показник ВМШ диференційованої ЕКГ зазнає трансформації в бік зниження, оскільки порушення електрогенезу передбачає симетризацію зубця Т [17]. У нашій роботі виявили кореляцію нижчого значення ВМШ із нижчими значеннями ФВ ЛШ і вищими рівнями СРБ. Це підтверджує істотніше ішемічне ураження та тяжчі порушення фази реполяризації в пацієнтів із ІХС і ФВ ЛШ <55 % порівняно з хворими на ІХС із ФВ ЛШ ≥55 %, а також при СтСт із рівнем СРБ ≥0,5 мг/дл порівняно з обстеженими з СтСт і СРБ <0,5 мг/дл. Зауважимо, що негативне спрямування зубця Т і наявність різних видів порушень ритму в пацієнтів зі СтСт також спричиняють істотніше зниження ВМШ, що вказує на глибші ішемічні зміни.

Сегмент ST зазнає змін при ішемічному ураженні міокарда, зокрема відбувається зсув вище або нижче за ізолінію [18]. Використавши можливості діджиталізації ЕКГ, визначили вираженіші зміни показника STn у пацієнтів із ФВ ЛШ <55 % при ІХС, а також вищі значення STn у період максимальної елевації сегмента ST у пацієнтів зі STEMI і ФВ ЛШ <50 %. Це відбиває істотніший електричний дисонанс ураженої зони міокарда та глибші ішемічні зміни у цих хворих.

У роботі Z. V. Chen et al. показано: зниження ФВ ЛШ <55 % більш характерне для пацієнтів з ІМ з ураженням ПМШГ ЛКА порівняно з групою осіб з ІМ і пошкодженнями коронарного русла, що не пов'язані з ПМШГ ЛКА [19]. Встановили, що при ІМ, який пов'язаний з ураженням ПМШГ ЛКА, відбувається значне порушення мікроциркуляції, виникає тяжка ішемія з більшою площею некрозу;

це посилює систолічну дисфункцію ЛШ [19]. Висновки, які зробили у нашому дослідженні, підтверджують ці результати: у групі пацієнтів із ФВ ЛШ <55 % при ІХС і з ФВ ЛШ <50 % при STEMI (порівняно з хворими на ІХС із ФВ ЛШ ≥55 % та на STEMI з ФВ ЛШ ≥50 % відповідно) також достовірно частіше пошкодження зазначала ПМШГ ЛКА. Більш гемодинамічно значущі ураження КА визначили в пацієнтів зі СтСт і ФВ ЛШ <60 % та з рівнем СРБ ≥0,5 мг/дл порівняно з хворими на СтСт із ФВ ЛШ ≥60 % та СРБ <0,5 мг/дл. Це дає підстави визначити цих пацієнтів до групи підвищеного ризику та несприятливого кардіоваскулярного прогнозу.

## Висновки

1. У пацієнтів із ІХС і ФВ ЛШ <55 % частіше фіксували фонову захворюваність, передусім ЦД і повторний ІМ. Порівняно з хворими з ФВ ЛШ ≥55 %, ці пацієнти мали нижчу якість життя за шкалою EQ-VAS; їм характерна вища ЧСС, за даними клінічного огляду; тенденція до вищих рівнів СРБ; вищі показники ЛП, КСР, КДР, за результатами ЕхоКГ; нижчі показники ВМШ, проте вищі STn диференційованої ЕКГ; частіше ураження ПМШГ ЛКА, за результатами КВГ.

2. У пацієнтів зі STEMI і ФВ ЛШ <50 % частіше діагностували повторний ІМ; реєстрували вищі показники ЧСС, за клінічними даними; вищі значення КСР і КДР, за результатами ЕхоКГ; дещо більші значення STn у період максимальної елевації сегмента ST диференційованої ЕКГ; частіше ураження ПМШГ ЛКА, за даними аналізу КВГ, порівняно з хворими із ФВ ЛШ ≥50 %.

3. У хворих на СтСт із ФВ ЛШ <60 % за даними шкали EQ-VAS встановили нижчу якість життя; виявили тенденцію до вищих рівнів СРБ та ЕТ-1; вищі значення ЛП, КСР, КДР, ЗСЛШ, за даними ЕхоКГ; частіше дво- та трисудинне пошкодження КА, за даними КВГ, порівняно з пацієнтами з ФВ ЛШ ≥60 %.

4. У пацієнтів зі СтСт і рівнем СРБ ≥0,5 мг/дл частіше фіксували виникнення різних видів порушень ритму; вищу ЧСС, за даними клінічного обстеження; вищі рівні ЕТ-1; вищі значення КСР, КДР, проте нижчу ФВ ЛШ, за результатами ЕхоКГ; нижчі показники ВМШ диференційованої ЕКГ. Крім того, для цих хворих характерна тенденція до частішого розвитку дво- та трисудинних уражень КА, за даними КВГ, порівняно з особами з рівнем СРБ <0,5 мг/дл. Негативне спрямування зубця Т, а також наявність різних видів порушень ритму в пацієнтів зі СтСт спричиняють істотніше зниження ВМШ.

5. Значення ФВ ЛШ <55 % при ІХС, ФВ ЛШ <50 % при STEMI, ФВ ЛШ <60 % при СтСт, СРБ ≥0,5 мг/дл при СтСт асоціюються з гіршими показниками клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстежень, що дають змогу описати стан ішемізованого міокарда. Діджиталізація ЕКГ на базі медичного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» дає змогу розширити діагностичні можливості.

**Перспективи подальших досліджень.** Встановити взаємозв'язок між ФВ ЛШ і зміною клініко-лабораторних показників, включаючи дані диференційованої ЕКГ, у пацієнтів зі STEMI.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 16.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 25.10.2023

#### Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0002-7988-5256

Маліневська-Білійчук О. В., аспірант каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7635-396X

#### Information about the authors:

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

Malinevska-Biliichuk O. V., MD, Postgraduate student, Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

#### References

- Lei, Z., Li, B., Li, B., & Peng, W. (2022). Predictors and prognostic impact of left ventricular ejection fraction trajectories in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Aging clinical and experimental research*, 34(6), 1429-1438. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02087-y>
- Liu, Y., Song, J., Wang, W., Zhang, K., Qi, Y., Yang, J., Wen, J., Meng, X., Gao, J., Shao, C., & Tang, Y. D. (2022). Association of ejection fraction with mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *ESC heart failure*, 9(5), 3461-3468. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14063>
- Kim, M. H., Yuan, S. L., Lee, K. M., Jin, X., Song, Z. Y., Cho, Y. R., Lee, M. S., Kim, J. H., Jeong, M. H., & Investigators for KAMIR (2023). Clinical Outcomes of Calcium-Channel Blocker vs Beta-Blocker: From the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *JACC. Asia*, 3(3), 446-454. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2023.02.006>
- Lamblin, N., Meurice, T., Tricot, O., Lemesle, G., Deneve, M., de Groote, P., & Bauters, C. (2017). Effect of left ventricular systolic dysfunction on secondary medical prevention and clinical outcome in stable coronary artery disease patients. *Archives of cardiovascular diseases*, 110(1), 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2016.04.003>
- Barton, M., & Yanagisawa, M. (2019). Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*, 74(6), 1232-1265. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105>
- Fu, Y., Wu, Y., & Liu, E. (2020). C-reactive protein and cardiovascular disease: From animal studies to the clinic (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 20(2), 1211-1219. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8840>
- Ridker, P. M. (2007). C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(21), 2129-2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.052>
- Tito, K., Gebremariam, G. T., Beyene, K., Sander, B., & Gebretekla, G. B. (2022). Health-related quality of life and treatment satisfaction of patients with cardiovascular disease in Ethiopia. *Frontiers in public health*, 10, 972378. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.972378>
- Savic, L., Mrdovic, I., Asanin, M., Stankovic, S., Lasica, R., Matic, D., Simic, D., & Krizanac, G. (2023). Prognostic Impact of Non-Cardiac Comorbidities on Long-Term Prognosis in Patients with Reduced and Preserved Ejection Fraction following Acute Myocardial Infarction. *Journal of personalized medicine*, 13(7), 1110. <https://doi.org/10.3390/jpm13071110>
- Perret-Guillaume, C., Joly, L., & Benetos, A. (2009). Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*, 52(1), 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.05.003>
- Danesh, J., Wheeler, J. G., Hirschfield, G. M., Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., Lowe, G. D., Pepys, M. B., & Gudnason, V. (2004). C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *The New England journal of medicine*, 350(14), 1387-1397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032804>
- Chen, J., Chen, M. H., Guo, Y. L., Zhu, C. G., Xu, R. X., Dong, Q., & Li, J. J. (2015). Plasma big endothelin-1 level and the severity of new-onset stable coronary artery disease. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 22(2), 126-135. <https://doi.org/10.5551/jat.26401>
- Tsutamoto, T., Wada, A., Hayashi, M., Tsutsui, T., Maeda, K., Ohnishi, M., Fujii, M., Matsumoto, T., Yamamoto, T., Takayama, T., Ishii, C., & Kinoshita, M. (2003). Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodelling in patients with first anterior myocardial infarction. *European heart journal*, 24(4), 346-355. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00420-7](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00420-7)
- Rossi, A., Carluccio, E., Cameli, M., Inciardi, R. M., Mandoli, G. E., D'Agostino, A., Biagioli, P., Maffei, C., Pugliese, N. R., Pastore, M. C., Mengoni, A., Pedrinelli, R., Henein, M., & Dini, F. L. (2021). Left atrial structural and mechanical remodelling in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC heart failure*, 8(6), 4751-4759. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13654>
- Ke, H. Y., Chin, L. H., Tsai, C. S., Lin, F. Z., Chen, Y. H., Chang, Y. L., Huang, S. M., Chen, Y. C., & Lin, C. Y. (2020). Cardiac calcium dysregulation in mice with chronic kidney disease. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(6), 3669-3677. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15066>
- Kenny, B. J., & Brown, K. N. (2022). ECG T Wave. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Sattler, S. M., Skibbye, L., Linz, D., Lubberding, A. F., Tfelt-Hansen, J., & Jespersen, T. (2019). Ventricular Arrhythmias in First Acute Myocardial Infarction: Epidemiology, Mechanisms, and Interventions in Large Animal Models. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 6, 158. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00158>
- de Blik, E. C. (2018). ST elevation: Differential diagnosis and caveats. A comprehensive review to help distinguish ST elevation myocardial infarction from nonischemic etiologies of ST elevation. *Turkish journal of emergency medicine*, 18(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.01.008>
- Chen, Z. W., Yu, Z. Q., Yang, H. B., Chen, Y. H., Qian, J. Y., Shu, X. H., & Ge, J. B. (2016). Rapid predictors for the occurrence of reduced left ventricular ejection fraction between LAD and non-LAD related ST-elevation myocardial infarction. *BMC cardiovascular disorders*, 16, 3. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0178-y>

## Особливості змін електричної активності та варіабельності серцевого ритму в пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від ступеня супутнього залізодефіциту

М. О. Коновалова<sup>ID</sup>\*A-E, Н. С. Михайловська<sup>ID</sup>A,B,C,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

**Мета роботи** – оцінити зміни електричної активності та варіабельності серцевого ритму (BCP) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) залежно від ступеня залізодефіциту (ЗД) та з'ясувати їхній зв'язок із ферокінетичними показниками.

**Матеріали та методи.** Обстежили 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (35 чоловіків, 55 жінок; вік – 69 (61; 72) років). Хворих поділили на чотири клінічні групи: I (n = 16) – пацієнти з супутньою залізодефіцитною анемією (ЗДА) легкого та середнього ступенів тяжкості; II (n = 15) – з абсолютним латентним ЗД; III (n = 14) – з функціональним латентним ЗД; IV (n = 45) – пацієнти з ІХС без порушень ферокінетики. Дослідили аритмічні порушення й особливості BCP протягом доби, в денний і нічний періоди, а також їхні взаємозв'язки з показниками обміну заліза та клінічної гемограми. Статистично результати опрацювали в програмі «Statistica 13.0».

**Результати.** У хворих на ІХС із супутньою ЗДА виявили тенденцію до більшого значення середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС) протягом доби (U = 14,0; p ≈ 0,08), тривалості тахікардії (U = 20,0; p ≈ 0,06); зафіксували достовірно більшу кількість шлуночкових екстрасистол – в 2,4 раза (U = 7,0; p < 0,05) порівняно з обстеженими без порушень обміну заліза. Не встановили значущих відмінностей за ЧСС, епізодами тахікардії та кількістю аритмічних порушень у хворих на ІХС із ЗД різних ступенів.

Під час аналізу часових показників BCP встановлено: порівняно з пацієнтами без порушень обміну заліза у хворих із супутнім ЗД різних ступенів відбувається зменшення загальної BCP внаслідок зниження SDNN-індексу, rMSSD (%) та триангулярного індексу HRVT і в активний, і в пасивний періоди. Аналіз спектральних показників BCP у хворих I–III груп показав пригнічення парасимпатичної активності вегетативної нервової системи за показником HF. Наявність супутньої ЗДА характеризувалась максимальними змінами показників BCP і переважанням центральних механізмів регуляції BCP над автономним, що підтверджено достовірним збільшенням індексу централізації IC та стрес-індексу SI. Шляхом кореляційного аналізу встановлено низку зв'язків між показниками обміну заліза та BCP у хворих на ІХС із супутньою ЗДА та латентним ЗД. Втім, вірогідних кореляційних взаємозв'язків між показниками BCP і ферокінетики у хворих із супутнім функціональним ЗД не зафіксовано.

**Висновки.** Зменшення запасів заліза в організмі внаслідок зменшення його тканинного та транспортного фондів супроводжується змінами електричної активності серця, прогресивною редукцією загальної варіабельності серцевого ритму, вегетативним дисбалансом у напрямі пригнічення активності парасимпатичного домену. Це підтверджено відповідними кореляціями з показниками ферокінетики.

### Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, латентний залізодефіцит, функціональний залізодефіцит, анемія, електрична активність серця, вегетативна дисфункція, ферокінетика.

Запорізький медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 6(141).  
С. 493-500

\*E-mail:  
mkonovalova94@gmail.com

## The peculiarities of changes in myocardial electrical activity and heart rate variability in patients with coronary artery disease depending on the stage of concomitant iron deficiency

M. O. Konovalova, N. S. Mykhailovska

**The aim of the study:** to assess changes in myocardial electrical activity and heart rate variability (HRV) in patients with coronary artery disease (CAD) depending on the stage of iron deficiency (ID) and identify their relationship with ferrokinetic parameters.

**Materials and methods.** In total, 90 patients with CAD, stable angina II–III FC were examined (men – 35, women – 55, age – 69 (61; 72) years). The patients were divided into 4 groups: the 1<sup>st</sup> group (n = 16) consisted of patients with concomitant ID anemia (IDA) of mild and moderate severity, the 2<sup>nd</sup> (n = 15) – with latent ID, the 3<sup>rd</sup> (n = 14) – with functional ID, the 4<sup>th</sup> (n = 45) – patients with CAD without iron metabolism disorders. The HRV features during 24 hours, daytime and nighttime as well as their relationships with ferrokinetic and hematological parameters were analyzed. The data analysis was performed using Statistica 13.0.

**Results.** CAD patients with concomitant IDA demonstrated a tendency to have a higher average daytime heart rate value (U = 14.0; p ≈ 0.08), a longer duration of tachycardia (U = 20.0; p ≈ 0.06), and a significantly greater number (2.4 times) of ventricular extrasystoles (VE) (U = 7.0; p < 0.05) compared to patients without iron metabolism disorders. There were no statistically significant differences in heart rate, episodes of tachycardia, and the number of arrhythmic events in CAD patients with different stages of ID.

During the temporal analysis of HRV indicators, patients with different stages of concomitant ID demonstrated a decrease in overall HRV due to SDNN-index, rMSSD (%) and HRVT triangular index both in active and passive periods as compared to patients without iron metabolism disorders. Spectral analysis of HRV has revealed reduced parasympathetic activity of the autonomic nervous system due to HF indicator in patients of the 1<sup>st</sup>–3<sup>rd</sup> groups. The presence of concomitant IDA was characterized by maximum changes in HRV indicators and the predominance of central mechanisms of HRV regulation over autonomic ones, which was

### Key words:

coronary artery disease, latent iron deficiency, functional iron deficiency, anemia, myocardial electrical activity, autonomic dysfunction, ferrokinetic.

Zaporozhye medical journal,  
2023. 25(6), 493-500

confirmed by a significant increase in the centralization index (IC) and stress index (SI). For CAD patients with concomitant IDA and latent ID, a number of relationships between ferrokinetic and HRV parameters was found. There were no statistically significant correlations between indicators of iron metabolism and HRV in patients with CAD and functional ID.

**Conclusions.** The decrease in iron stores in the body due to its tissue and transport reserves is accompanied by changes in the myocardial electrical activity, a progressive reduction in heart rate variability, autonomic dysfunction towards a suppression of the parasympathetic domain activity, confirming the relevant correlations with the ferrokinetic parameters.

Коморбідність захворювань визнано загальносвіттовою проблемою сучасної медицини, а її дослідження є одним із найважливіших шляхів удосконалення діагностики та персоналізованого лікування пацієнтів із поєднаною патологією [1,2]. Анемія та залізодефіцит (ЗД) – один із коморбідних станів, що доволі часто виникає у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи, зокрема з ішемічною хворобою серця (ІХС) [3,4].

Спільною патогенетичною ланкою для цих захворювань є дезадаптація вегетативної нервової системи (ВНС). Відомо, що ВНС – важливий механізм, який регулює реакцію організму на вплив різних стресових факторів, і тому зазнає негативного впливу при ІХС та анемії [5,6]. Стан гіпоксії, що супроводжує анемію, негативно впливає на електричну активність міокарда. Так, за даними міжнародних досліджень, ЕКГ-зміни виявляють у 86,6 % пацієнтів з анемією без супутньої серцевої патології [7]. У цих хворих найчастіше діагностують синусову тахікардію, синусову аритмію, різні порушення внутрішньошлуночкової провідності, фібриляцію та тріпотіння передсердь [8,9,10]. У пацієнтів зі шлуночковими тахіаритміями та супутньою анемією достовірно частіше реєструють випадки серцевої смерті через 24 години після госпіталізації порівняно з хворими без анемії [11].

Значимо, що зміни електричної активності міокарда виявляють також в осіб з ізольованим залізодефіцитом. ЗД супроводжується синдромом порушення збалансованої активності ВНС, частота виникнення та інтенсивність якого залежать від ступеня ЗД [12,13,14,15]. У результаті дослідження Emre Yılmaz [16] встановлено: низький рівень заліза може підвищувати аритмогенну чутливість міокарда через збільшення наявності фрагментованих QRS, інтервалу  $T_{peak} - T_{end}$  (Tr-e), співвідношення Tr-e/QT і Tr-e/QTc.

За даними фахової літератури [17], анемія та ЗД пов'язані з дисбалансом регуляції варіабельності серцевого ритму (BCP) у пацієнтів зі стабільною ІХС, що потенційно може опосередковувати їхній зв'язок із підвищеною частотою виникнення фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій.

Отже, зниження запасів заліза в організмі спричиняє індукцію та прогресування ІХС. Тому вивчення особливостей вегетативних та електричних порушень у хворих на ІХС залежно від ферокинетичного фенотипу (функціональний, латентний та абсолютний) для пошуку оптимальних схем відновного лікування таких хворих є актуальним, а отже доцільними є нові наукові дослідження.

## Мета роботи

Оцінити зміни електричної активності та варіабельності серцевого ритму у пацієнтів з ішемічною хворобою серця залежно від ступеня залізодефіциту та з'ясувати їхній зв'язок із ферокинетичними показниками.

## Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 90 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III ФК (35 чоловіків, 55 жінок; вік – 69 (61; 72) років), які перебували на стаціонарному лікуванні на базі терапевтичного та кардіологічного відділень КНП «Міська лікарня № 4» ЗМР (м. Запоріжжя).

Враховуючи показники ферокинетики та клінічної гемограми, всіх пацієнтів поділили на 4 клінічні групи: у I групу (n = 16) залучили хворих на супутню залізодефіцитну анемію (ЗДА) легкого та середнього ступенів тяжкості; у II (n = 15) – з абсолютним латентним ЗД; у III – з функціональним латентним ЗД; IV – група порівняння (n = 45), в яку включили пацієнтів з ІХС без порушень ферокинетики. Усі групи пацієнтів зіставні за статтю, віком і коморбідним фоном.

Критерій ЗДА – зниження рівнів гемоглобіну (Hb у венозній крові <130 г/л у чоловіків та <120 г/л у жінок), сироваткового заліза (СЗ) <8,8 нмоль/л, феритину <100 мкг/л, насичення трансферину залізом (НТЗ) <20 %. У цій групі 8 осіб мали супутню ЗДА легкого ступеня тяжкості (Hb – 110,5 (106,0; 114,5) г/л), 8 пацієнтів – помірного (Hb – 87,0 (83,5; 92,5) г/л).

Абсолютний латентний залізодефіцит діагностували, якщо одержували такі показники: Hb у венозній крові >130 г/л у чоловіків, >120 г/л у жінок; СЗ <8,8 нмоль/л; феритин <100 мкг/л, НТЗ <20 % [18,19]. Функціональний ЗД визначали, якщо Hb у венозній крові становив >130 г/л у чоловіків, >120 г/л у жінок, СЗ <8,8 нмоль/л, феритин – у межах 100–299 мкг/л, НТЗ <20 % [20].

Верифікацію ІХС здійснили згідно з рекомендаціями European Society of Cardiology (ESC) з діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому 2019 р. та відповідно до чинного уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» (наказ МОЗ від 23.12.2021 № 2857). Для діагностики супутнього анемічного синдрому використали рекомендації British Society of Gastroenterology (BSG) з ведення хворих на залізодефіцитну анемію 2021 р., накази МОЗ України від 02.11.2015 № 709 та від 30.07.2010 № 647 (за редакцією від 29.07.2016 р.). Діагностику та верифікацію ЗД здійснили за критеріями, що адаптовані для пацієнтів із патологією серцево-судинної системи [18,19,20].

Критерії залучення в дослідження: документально підтверджена добровільна згода на участь, повноліття, підтверджена ІХС, наявність порушень обміну заліза. Критерії виключення з дослідження: відсутність згоди на участь; виникнення гострої кровотечі в період стаціонарного лікування; задокументовані крововтрати протягом останніх 6 місяців; Hb у венозній крові <80 г/л; онкологічні захворювання, зокрема гемобластози; гемолітична, гіпо-/апластична, мегалобластна анемія; терапія внутрішньовенними препаратами заліза тривалістю 3 місяці; ХСН з



ФВ  $\leq 40$  % або ІV ФК за NYHA; ШКФ  $\leq 59$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; виникнення гострого коронарного синдрому або гострого порушення мозкового кровообігу; перенесений інфаркт міокарда, інсульт протягом останніх 3 місяців; наявність імплантованого електрокардіостимулятора або необхідність імплантації; тяжка коморбідна патологія, що супроводжується органом недостатністю; психоневрологічні розлади тяжкого ступеня.

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

Аналіз ферокінетичних показників: феритину, СЗ, загальної залізов'язувальної здатності сироватки (ЗЗЗС) – здійснили в клініко-біохімічній лабораторії ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Для визначення латентної залізов'язувальної здатності сироватки (латентна ЗЗС) обраховували різницю рівнів ЗЗЗС і СЗ. Насичення трансферину залізом (НТЗ) розраховували за формулою:  $\text{НТЗ (\%)} = \text{СЗ} \times 100 / \text{ЗЗЗС}$ .

Як референтні величини ферокінетичних показників використали такі: феритин – 28–365 нг/мл, СЗ – 8,8–29,9 нмоль/л, ЗЗЗС – 45–76 ммоль/л, латентна ЗЗС – 32,0–46,0 ммоль/л, НТЗ – 16,0–50,0 %.

Оцінювали частоту виникнення порушень серцевого ритму та показники ВСР протягом доби, у денний та нічний періоди за допомогою апарата «Кардіоенс К» (ХАІ МЕДИКА, Україна). Користувалися часовими та спектральними показниками ВСР, що рекомендовані робочою групою Європейського товариства кардіологів з вивчення варіабельності серцевого ритму:

– SDNNi – стандартне відхилення NN-інтервалів, сумарний показник варіабельності величин інтервалів RR за весь період спостереження;

– mRR – середнє значення інтервалів RR;

– rMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар NN інтервалів, наведений у мс;

– HRVT – триангулярний індекс, відношення загальної кількості інтервалів R-R між синусовими комплексами до кількості інтервалів, що потрапили в діапазон моди, відбиває сумарну ВСР;

– LF – потужність низькочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,04–0,15 Гц, обрахована методом швидкого перетворення Фур'є, наведена в мс<sup>2</sup>, характеризує симпатичний тонус;

– HF – потужність високочастотного спектра кардіоінтервалограм у діапазоні 0,15–0,40 Гц, обрахована методом швидкого перетворення Фур'є, виражена в мс<sup>2</sup>, характеризує парасимпатичний тонус;

– LF/HF – відношення симпатовагального балансу, що обраховували шляхом ділення значення потужності низькочастотного спектра на значення потужності високочастотного спектра;

– VLF – потужність спектра дуже низькочастотного компонента варіабельності у % від сумарної потужності коливань;

– IC – індекс централізації, що показує баланс між активністю сегментарного та надсегментарного контурів вегетативного управління;

– SI – стрес-індекс, що характеризує рівень централізації управління серцевим ритмом (психоемоційне напруження, рівень фізіологічного стресу).

Статистично дані опрацювали відповідно до сучасних вимог, застосували програму «Statistica 13.0» (Stat Soft Inc, США, № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J). За допомогою критерію Шапіро–Вілка перевірили гіпотезу щодо розподілу кількісних показників. Враховуючи, що всі проаналізовані показники не відповідали закону нормального розподілу, кількісні ознаки наведено як медіани та міжквартильні інтервали (Me (Q25; Q75)), якісні – у відсотках. Для оцінювання відмінностей між групами використали ранговий аналіз Краскела–Воєлліса, надалі виконували попарне зіставлення за допомогою U-критерію Манна–Вітні з поправкою Бонферроні. Взаємозалежність між показниками клінічної гемограми, обміну заліза та ВСР оцінювали шляхом кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена. Результати вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## Результати

Особливості стану гематологічних і ферокінетичних показників у хворих на ІХС залежно від ступеня залізодефіциту наведено в попередній публікації [21].

За результатами добового моніторингу ЕКГ за Холтером (табл. 1), у хворих на ІХС із супутньою ЗДА визначили тенденцію до більшого значення середньої частоти серцевих скорочень (ЧСС) протягом усього періоду спостереження, ніж у хворих без порушень обміну заліза ( $U = 14,0$ ;  $p \approx 0,08$ ) та хворих із супутнім функціональним латентним ЗД ( $U = 7,0$ ;  $p \approx 0,06$ ). Крім того, у групі пацієнтів з ІХС та ЗДА встановлено вірогідно більшу кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ) – у 2,4 раза ( $U = 7,0$ ;  $p < 0,05$ ), а також тенденцію до більшої тривалості епізодів тахікардії ( $U = 20,0$ ;  $p \approx 0,06$ ) порівняно з хворими без порушень обміну заліза. Не встановили значущих відмінностей за кількістю аритмічних порушень у хворих на ІХС із ЗД різних ступенів.

Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від стану обміну заліза наведено в таблиці 2.

У результаті аналізу часових показників ВСР встановлено: у хворих на ІХС і супутню ЗДА відбувається зменшення загальної ВСР і в активний, і в пасивний періоди порівняно з пацієнтами без порушень обміну заліза. Так, порівняно з групою пацієнтів без порушень ферокінетики у хворих на ЗДА зафіксовано зменшення в активний період SDNN-індексу на 38,7 % ( $U = 50,0$ ;  $p < 0,05$ ) та rMSSD (%) на 48,2 % ( $U = 52,5$ ;  $p < 0,05$ ); у пасивний період – SDNN-індексу на 51,3 % ( $U = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ). Крім того, у хворих на ЗДА виявили тенденцію до нижчого значення SDNN-індексу в активний період порівняно з пацієнтами з функціональним ЗД ( $U = 17,0$ ;  $p \approx 0,05$ ). Триангулярний індекс HRVT, який характеризує сумарну ВСР, в активний період у хворих із ЗДА на 44,6 % менший, ніж у групі без порушень обміну заліза ( $U = 6,0$ ;  $p < 0,05$ ).

У хворих з абсолютним латентним ЗД зміни часових параметрів ВСР визначили переважно в нічні години. Це підтверджено достовірним зменшенням SDNN-індексу

Таблиця 1. Електрична активність серця у хворих на ІХС залежно від ступеня ЗД

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ІХС із супутнім ЗД (n = 44)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n = 45)
	ЗДА (n = 16)	Абсолютний латентний ЗД (n = 15)	Функціональний латентний ЗД (n = 14)	
Середня ЧСС за добу, уд./хв	78,5 (67,0; 88,0)	73,0 (63,0; 78,5)	65,0 (63,5; 73,0)	64,0 (59,0; 78,0)
Середня ЧСС вдень, уд./хв	80,0 (72,0; 92,0)	77,5 (69,0; 83,0)	68,5 (65,5; 77,5)	76,0 (68,5; 88,0)
Середня ЧСС вночі, уд./хв	69,5 (61,0; 81,5)	63,5 (57,0; 69,0)	59,5 (55,5; 67,0)	60,0 (55,0; 70,0)
Циркадний індекс	1,17 (1,10; 1,21)	1,21 (1,15; 1,28)	1,17 (1,11; 1,22)	1,18 (1,14; 1,27)
Мінімальна ЧСС за добу, уд./хв	50,0 (47,5; 61,5)	51,0 (47,0; 56,0)	50,5 (46,0; 54,5)	51,5 (47,0; 56,0)
Максимальна ЧСС за добу, уд./хв	101,5 (91,0; 128,5)	135,0 (106,0; 146,0)	120,0 (109,0; 138,0)	126,0 (107,0; 146,0)
Кількість епізодів тахікардії, еп./добу	112,5 (69,0; 147,0)	106,5 (12,0; 131,0)	87,5 (16,0; 96,0)	96,5 (26,0; 118,5)
Тривалість тахікардії, хв	170,00 (27,33; 456,50)	132,40 (6,83; 208,83)	100,58 (6,83; 208,83)	128,08 (22,16; 222,66)
ШЕ, еп./добу	27,5 (17,0; 382,5)*	18,5 (5,0; 50,0)	23,0 (5,0; 104,0)	11,5 (2,0; 82,0)
НШЕ, еп./добу	95,5 (63,0; 799,5)	90,0 (54,0; 255,0)	78,0 (35,5; 110,5)	79,5 (29,5; 290,5)

\*: вірогідність розбіжностей порівняно з хворими без порушень обміну заліза ( $p < 0,05$ ); #: достовірність розбіжностей між групами хворих з абсолютним і функціональним ЗД ( $p < 0,05$ ); \*: вірогідність розбіжностей між групами пацієнтів з абсолютним і латентним ЗД ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Показники варіабельності серцевого ритму у хворих на ІХС залежно від ступеня ЗД

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ІХС із супутнім ЗД (n = 44)			Хворі на ІХС без супутнього ЗД (n = 45)
	ЗДА (n = 16)	Абсолютний латентний ЗД (n = 15)	Функціональний латентний ЗД (n = 14)	
<b>Активний період</b>				
mRR, мс	852,0 (711,0; 927,5)	771,0 (741,0; 925,0)	859,0 (734,0; 929,0)	769,0 (741,0; 908,0)
SDNN-індекс, мс	32,40 (30,85; 45,90)*	47,85 (39,30; 55,80)	34,35 (23,85; 52,80)*	52,90 (32,10; 70,40)
rMSSD, мс	20,0 (15,0; 35,0)	24,0 (12,0; 33,0)	19,5 (19,0; 22,0)	34,0 (30,0; 41,0)
rMSSD, %	2,20 (0,60; 13,25)*	4,05 (0,30; 11,20)	1,90 (0,65; 3,60)*	4,25 (0,35; 12,10)
HRVT	20,65 (14,20; 23,60)*	23,25 (15,45; 37,50)	20,45 (16,90; 25,50)*	37,25 (25,80; 43,90)
HF, мс <sup>2</sup>	85,5 (47,5; 364,5)*	111,0 (76,0; 222,0)*	141,5 (88,5; 188,5)*	222,0 (76,0; 424,0)
LF, мс <sup>2</sup>	387,0 (186,0; 576,5)	241,0 (189,0; 309,0)	271,5 (57,0; 736,5)	250,5 (169,0; 347,0)
LF/HF	1,85 (1,30; 2,50)	2,60 (2,10; 4,70)	2,50 (0,95; 5,30)	2,40 (1,00; 3,40)
VLF, мс <sup>2</sup>	456,0 (355,0; 624,0)*	576,5 (378,0; 705,5)*	498,5 (235,5; 1175,5)*	873,0 (562,0; 1586,0)
IC, у. о.	8,50 (5,60; 13,20)*	7,05 (2,50; 11,20)	4,50 (2,60; 6,40)	5,70 (1,20; 10,20)
SI, у. о.	64,0 (48,0; 150,0)*	38,0 (21,5; 64,0)	50,0 (38,0; 62,0)	29,0 (16,0; 62,0)
<b>Пасивний період</b>				
mRR, мс	996,0 (779,0; 1047,0)	981,0 (900,5; 1052,0)	995,5 (895,5; 1052,5)	938,5 (882,0; 1024,0)
SDNN-індекс, мс	32,40 (30,85; 45,90)*	43,25 (34,40; 64,30)*	44,15 (29,40; 59,55)	66,50 (52,00; 120,10)
rMSSD, мс	25,5 (12,0; 35,0)	27,0 (16,0; 38,0)	24,0 (21,0; 30,0)	36,0 (19,0; 57,0)
rMSSD, %	5,00 (0,65; 11,55)	4,05 (0,50; 13,70)*	4,25 (0,85; 8,05)*	9,65 (1,20; 23,60)
HRVT	16,40 (11,05; 20,00)	18,40 (14,90; 28,70)	18,35 (14,00; 23,80)	18,50 (13,50; 28,90)
HF, мс <sup>2</sup>	142,0 (70,0; 406,0)*	206,9 (120,0; 294,0)*	172,0 (109,5; 364,0)*	685,0 (387,0; 1015,0)
LF, мс <sup>2</sup>	426,0 (158,5; 846,5)	419,5 (158,5; 846,5)	367,0 (113,5; 849,5)	316,0 (240,0; 485,0)
LF/HF	1,65 (1,05; 3,55)	1,90 (1,10; 3,25)	2,0 (1,05; 2,35)	1,90 (0,80; 3,30)
VLF, мс <sup>2</sup>	744,0 (386,5; 1030,5)*	880,0 (577,0; 2310,0)	936,0 (405,0; 1403,0)	958,0 (577,0; 2310,0)
IC, у. о.	4,9 (2,5; 5,7)	4,4 (2,4; 7,3)	4,0 (2,7; 5,3)	4,4 (1,3; 10,9)
SI, у. о.	106,0 (61,0; 112,0)*	78,0 (55,0; 203,0)	70,5 (32,0; 109,0)	39,5 (23,0; 94,0)

\*: вірогідність розбіжностей порівняно з хворими без порушень обміну заліза ( $p < 0,05$ ); #: достовірність розбіжностей між групами хворих з абсолютним і функціональним ЗД ( $p < 0,05$ ); \*: вірогідність розбіжностей між групами пацієнтів з абсолютним і латентним ЗД ( $p < 0,05$ ).

на 35 % ( $U = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ) та rMSSD (%) на 58 % ( $U = 23,5$ ;  $p < 0,05$ ) у пасивний період порівняно з пацієнтами з ІХС без порушень ферокінетики. Зауважимо, що виявили лише тенденцію до нижчого значення SDNN-індексу в активний період ( $U = 7,0$ ;  $p \approx 0,07$ ).

У пацієнтів із супутнім функціональним ЗД визначили зміни часових параметрів ВСР переважно в денний період: зменшення SDNN-індексу в активний період на 35 % ( $U = 19,0$ ;  $p < 0,05$ ), rMSSD (%) на 55 % ( $U = 35,0$ ;  $p < 0,05$ ), триангулярного індексу HRVT на 45 % ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ) – порівняно з відповідними показниками пацієнтів без порушень обміну заліза. У пасивний період достовірних змін зазнав лише rMSSD (%), який зменшився на 56 % ( $U = 8,0$ ;  $p < 0,05$ ).

Аналіз спектральних показників ВСР показав пригнічення активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи за показником HF, що свідчив про зменшення вагусного тону в модуляції серцевого ритму в усіх групах хворих із ЗД. Так, у пацієнтів із ЗДА цей показник в активний період на 61 % менший, у пасивний – в 4,8 раза нижчий, ніж у групі без супутнього ЗД ( $U = 80,0$  та  $U = 69,0$  відповідно;  $p < 0,05$ ). У пацієнтів із латентним ЗД в активний період виявили достовірне зменшення HF вдвічі ( $U = 8,5$ ;  $p < 0,05$ ), у пасивний – в 3,3 раза ( $U = 2,0$ ;  $p < 0,05$ ) порівняно з хворими без порушень ферокінетики. В осіб із функціональним ЗД цей показник зменшений і в активний, і в пасивний періоди – на 36 % ( $U = 15,0$ ;  $p < 0,05$ ) та в 3,3 раза ( $U = 1,0$ ;  $p < 0,05$ ) відповідно.

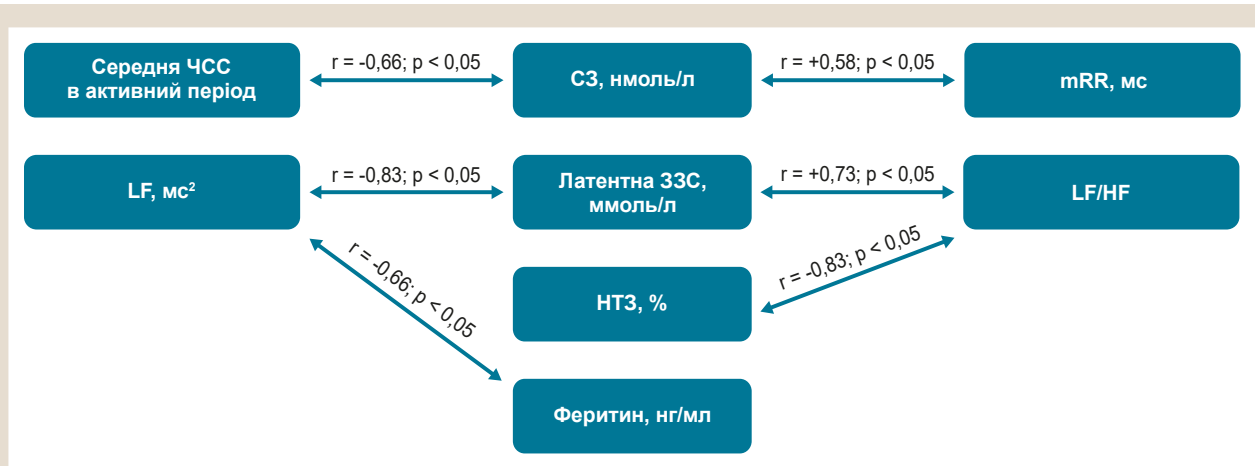


Рис. 1. Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСР в активний період у хворих на ІХС і ЗДА.

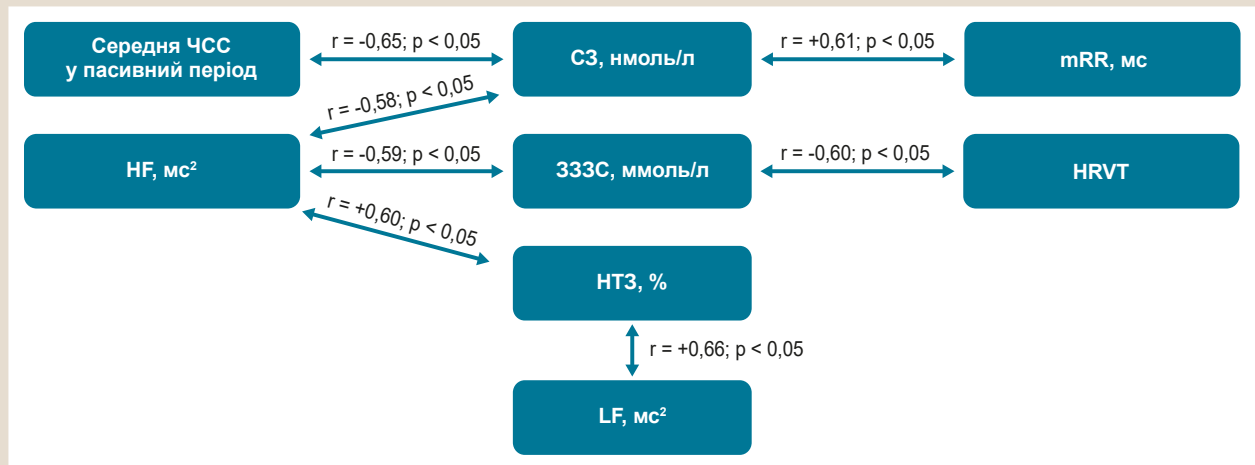


Рис. 2. Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСР в пасивний період у хворих на ІХС і ЗДА.

Зафіксували вірогідно нижчі значення VLF, що відповідає за стан гуморальної регуляції, у хворих на ІХС та ЗДА в активний період – на 48 % ( $U = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ), у пасивний – на 22 % ( $U = 92,0$ ;  $p < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами із групи без супутнього ЗД. Порівняно з пацієнтами без порушень ферокінетики у групах хворих із супутнім латентним ЗД і функціональним ЗД цей показник зменшений тільки в активний період – на 34 % ( $U = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ) та 43 % ( $U = 6,0$ ;  $p < 0,05$ ) відповідно.

Встановлено, що у хворих на ЗДА індекс централізації ІС в активний період на 49 % більший ( $U = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ), стрес-індекс SI в активний період в 2,2 раза ( $U = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ), в пасивний період – в 2,6 раза ( $U = 3,0$ ;  $p < 0,05$ ) вищий, ніж у групі порівняння. Це свідчить про напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи та переважання центральних механізмів регуляції ВСР над автономними. Зазначимо, що в групах хворих із супутнім латентним і функціональним ЗД не зафіксовано вірогідні зміни наведених показників в активний і пасивний періоди.

У результаті кореляційного аналізу встановлено низку взаємозв'язків між показниками обміну заліза та параметрами ВСР. Так, у хворих на ЗДА (рис. 1, 2) зафіксовано зв'язки між рівнем сироваткового заліза та часовими показниками ВСР: середньою ЧСС в активний

період ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ), середньою ЧСС у пасивний період ( $r = -0,65$ ;  $p < 0,05$ ); mRR в активний період ( $r = +0,58$ ;  $p < 0,05$ ); mRR у пасивний період ( $r = +0,61$ ;  $p < 0,05$ ). Також у цій групі хворих встановлено взаємозв'язки між показниками ферокінетики та спектральними характеристиками ВСР в активний період: рівнем феритину та LF ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ); латентною ЗЗС та LF ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ); латентною ЗЗС та співвідношенням LF/HF ( $r = +0,73$ ;  $p < 0,05$ ); насичуваністю трансферину залізом і співвідношенням LF/HF ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ). У пасивний період виявили зв'язки між рівнем сироваткового заліза та HF ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗЗС та HRVT ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗЗС та HF ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ); насичуваністю трансферину залізом і LF ( $r = +0,66$ ;  $p < 0,05$ ), а також HF ( $r = +0,60$ ;  $p < 0,05$ ).

У хворих із латентним ЗД (рис. 3, 4) зафіксовано взаємозв'язки між СЗ і середньою ЧСС за весь період спостереження ( $r = +0,61$ ;  $p < 0,05$ ), середньою ЧСС в активний період ( $r = +0,69$ ;  $p < 0,05$ ), циркадним індексом ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,05$ ); феритином та mRR в активний період ( $r = -0,86$ ;  $p < 0,05$ ), mRR у пасивний період ( $r = -0,91$ ;  $p < 0,05$ ), SDNN-індексом у пасивний період ( $r = +0,88$ ;  $p < 0,05$ ); ЗЗЗС та LF/HF в активний період ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ); латентною ЗЗС та HRVT у пасивний період ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,05$ ), LF/HF в активний період

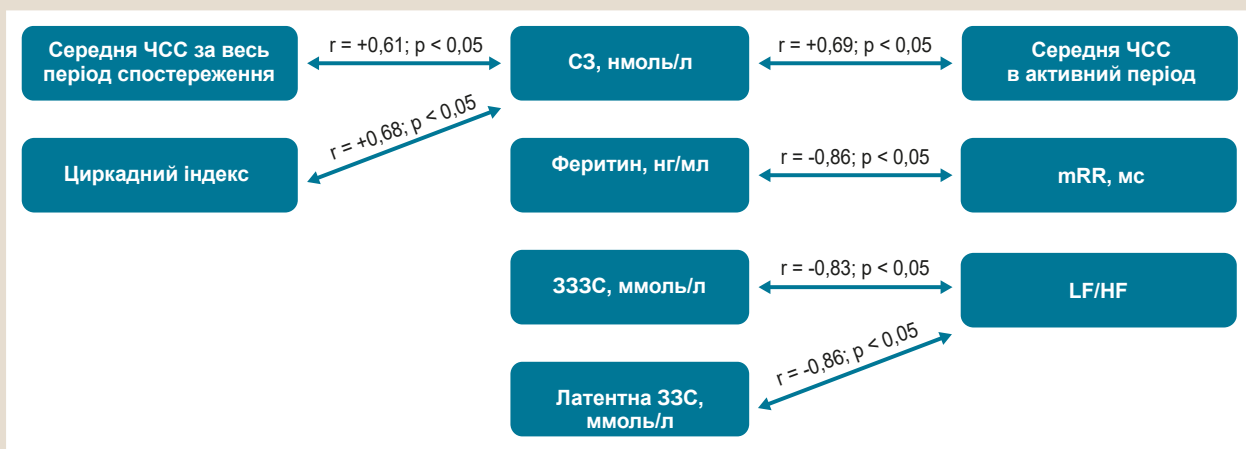


Рис. 3. Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСП в активний період у хворих на ІХС із латентним ЗД.

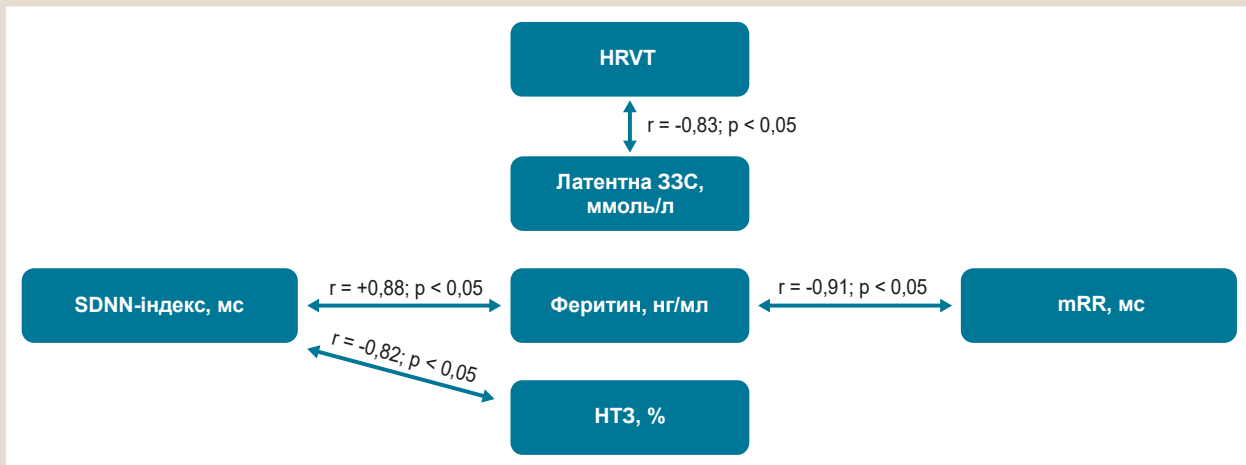


Рис. 4. Кореляційні взаємозв'язки між показниками обміну заліза та ВСП у пасивний період у хворих на ІХС із латентним ЗД.

( $r = -0,86$ ;  $p < 0,05$ ); HTЗ і SDNN-індексом у пасивний період ( $r = -0,82$ ;  $p < 0,05$ ).

Зауважимо, що у хворих із супутнім функціональним ЗД не встановили вірогідних кореляційних зв'язків між показниками ВСП і ферокінетики. Отже, немає асоціації між транспортним дефіцитом заліза та станом ВНС.

## Обговорення

В останніх наукових працях показано: ЗД може безпосередньо спричиняти зростання аритмогенності міокарда при ІХС і серцевій недостатності ішемічного ґенезу [22,23]. Вміст заліза в кардіоміоцитах значно знижується при ІХС і серцевій недостатності із супутнім ЗД через зменшення рівня заліза, що циркулює, а також пригнічення трансферинових рецепторів, необхідних клітинам міокарда для засвоєння заліза [22,24]. Оскільки залізо є необхідним компонентом ферментів окисного фосфорилювання, то метаболізм кардіоміоцитів порушується [22]. Така адаптація до умов з нижчою енергією зменшує електромеханічну стабільність кардіоміоцитів і в такий спосіб зумовлює підвищену аритмогенність міокарда [25].

У результаті нашого дослідження не виявили значущих відмінностей за кількістю аритмічних порушень у

хворих на ІХС із різним ступенем ЗД. Втім, у групі пацієнтів із ЗДА встановили достовірно більшу кількість шлуночкових екстрасистол – в 2,4 раза ( $U = 7,0$ ;  $p < 0,05$ ), а також тенденцію до більшої тривалості тахікардії ( $U = 20,0$ ;  $p \approx 0,06$ ) порівняно з хворими без порушень обміну заліза. Ці дані збігаються з відомостями наукової літератури [23,24]. Так, у роботі О. О. Khanyukov, І. О. Zaiats [23] показано: шлуночкова та надшлуночкова екстрасистоля більш виражені у хворих на ІХС на тлі залізодефіцитної анемії, ніж без неї.

Burns J. A., Sanchez C., Beussink L. et al. [26] встановили, що значення часових показників варіабельності серцевого ритму (SDDN, SDANN, кількість інтервалів R-R  $>50$  мс і pNN50) у хворих на ІХС і супутню анемію є нижчими порівняно з контрольною групою. Ці дані підтверджено результатами, що одержали під час нашого дослідження: у хворих на ІХС із супутнім ЗД різних стадій встановили достовірно нижчі SDNN-індекс, rMSSD (%) у пасивний та активний періоди. Однак зафіксували також пригнічення загальної ВСП внаслідок зменшення триангулярного індексу HRVT у хворих на ІХС на тлі супутньої ЗДА та функціонального ЗД.

Під час нашого дослідження визначили, що у хворих із ЗД різних ступенів відбувається зсув симпатопарасимпатичного балансу в напрямі пригнічення парасим-



патичної активності. Це спостерігали за зменшенням показника HF в активний і пасивний періоди. Відомості, що одержали, не суперечать результатам інших дослідників. Так, відповідно до результатів дослідження A. N. Jibhate et al., у 78 % пацієнтів із ЗДА виявляють вегетативну дисфункцію [6].

Shinya Yamada et al. встановили: в осіб із більшою шириною розподілу еритроцитів (RDW) фіксують нижчі значення потужності спектра дуже низькочастотного компонента варіабельності VLF і нахилу турбулентності TS порівняно з пацієнтами з нормальною та низькою RDW [27]. Ми встановили вірогідно нижчі значення показника VLF, що характеризує стан гуморальної регуляції, у хворих на ІХС з абсолютним ЗД – в активний і пасивний періоди, а в групах пацієнтів із супутнім латентним і функціональним ЗД – лише в активний період.

Крім того, виявили, що для хворих на ІХС із супутньою ЗДА характерне переважання центральних механізмів регуляції ВСР над автономними. Це підтверджено більшим значенням індексу централізації ІС в активний період і стрес-індексу SI в активний і пасивний періоди. Зазначимо, що у групах хворих із супутнім латентним і функціональним ЗД не зафіксували достовірних змін цих показників. Згідно з відомостями фахової літератури [28], порівняно із практично здоровими особами у хворих на ІХС та обстежених із дуже високим серцево-судинним ризиком за шкалою SCORE виявляють вищі значення стрес-індексу SI в активний і пасивний періоди. Втім, немає даних щодо величини цих показників у хворих на ІХС із супутнім ЗД різних ступенів.

## Висновки

1. Наявність супутньої залізодефіцитної анемії у хворих на ІХС супроводжується збільшенням частоти реєстрації шлуночкової екстрасистолії, тривалості епізодів тахікардії, змінами вегетативного гомеостазу протягом доби, пригніченням вегетативного забезпечення серцевої діяльності та переважанням центральних механізмів регуляції ВСР над автономними. Це характеризує напруження функціонально-адаптивного стану серцево-судинної системи.

2. У хворих із супутнім латентним залізодефіцитом виявили зменшення загальної варіабельності серцевого ритму переважно в пасивний період, з функціональним – в активний період, а також пригнічення активності парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи протягом доби порівняно з хворими без порушень обміну заліза. У пацієнтів із супутнім латентним і функціональним ЗД, на відміну від хворих на ЗДА, не зафіксували достовірних змін електричної активності серця, індексу централізації та стрес-індексу.

3. Зменшення запасів заліза в організмі внаслідок зменшення його тканинного та транспортного фондів асоціюється з прогресивною редукцією загальної варіабельності серцевого ритму, вегетативним дисбалансом у напрямі пригнічення активності парасимпатичного домену. Це підтверджено відповідними кореляціями з показниками ферокінетики.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується вивчення ефективності комплексного лікування ІХС, що перебігає на тлі анемічного синдрому.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Клініко-патогенетичні, прогностичні та лікувально-діагностичні аспекти кардіоваскулярної патології з різними коморбідними станами», держреєстрація № 0118U007138 (2018–2023).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.07.2023

Після доопрацювання / Revised: 18.08.2023

Схвалено до друку / Accepted: 28.08.2023

## Відомості про авторів:

Коновалова М. О., PhD аспірант каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0002-3387-5802

Михайловська Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6781-9406

## Information about the authors:

Konovalova M. O., MD, PhD student in the Department of General Practice (Family Medicine) and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Mykhailovska N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice (Family Medicine) and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Mykhailovska, N. S., Kulynych, T. O., Shershynova, O. V., Bazun, Ye. I., Bocharnykova, I. S., Padafa, V. E., Kolesnykova, A. O., & Hura, Yu. V. (2020). Osoblyvosti klinichnoho ta metabolichnoho profilu khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia, shcho asotsioivana z tsukrovym diabetom 2 typu (retrospektyvnyi analiz) [Peculiarities of clinical and metabolic profile of patients with coronary artery disease associated with type 2 diabetes mellitus (retrospective analysis)]. *Pathologia*, 17(2) (49), 156-163. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212754>
2. Shved, M. I., Yurkiv, V. V., Levytska, L. V., & Kashuba, M. I. (2022). Problema komorbidnosti v klinichniy praktytsi kardioloha [The problem of comorbidity in the clinical practice of a cardiologist]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (2), 21-27. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2022.v.i2.13129>
3. Weidmann, H., Bannasch, J. H., Waldeyer, C., Shrivastava, A., Appelbaum, S., Ojeda-Echevarria, F. M., Schnabel, R., Lackner, K. J., Blankenberg, S., Zeller, T., & Karakas, M. (2020). Iron Metabolism Contributes to Prognosis in Coronary Artery Disease: Prognostic Value of the Soluble Transferrin Receptor Within the AtheroGene Study. *Journal of the American Heart Association*, 9(9), e015480. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015480>
4. Gupta, K., Kalra, R., Rajapreyar, I., Joly, J. M., Pate, M., Cribbs, M. G., Ather, S., Prabhu, S. D., & Bajaj, N. S. (2020). Anemia, Mortality, and Hospitalizations in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction (from the TOPCAT Trial). *The American journal of cardiology*, 125(9), 1347-1354. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.046>
5. Mykhailovska, N. S., & Stetsiuk, I. O. (2022). Vegetative and electrical disorders in women with chronic coronary syndrome depending on the state of bone mineral density. *Pathologia*, 19(2), 98-103. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.2.254816>
6. Jibhate, A., & Lath, R. (2019). Assessing severity of involvement of autonomic functions in iron-deficiency anemia patients. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 9(5), 429-433. <https://doi.org/10.5455/njppp.2019.9.0307912032019>
7. Avni Findikli, H., & Sahin Tutak, A. (2018). The Effects of Severe Iron Deficiency Anemia on T-wave Intervals. *Archives of Clinical and Biomedical Research*, 02(06), 233-238. <https://doi.org/10.26502/acbr.50170061>
8. Kwon, J. M., Cho, Y., Jeon, K. H., Cho, S., Kim, K. H., Baek, S. D., Jeung, S., Park, J., & Oh, B. H. (2020). A deep learning algorithm to detect anaemia with ECGs: a retrospective, multicentre study.

- The Lancet. Digital health*, 2(7), e358-e367. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30108-4](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30108-4)
9. Keskin, M., Ural, D., Altay, S., Argan, O., Börklü, E. B., & Kozan, Ö. (2018). Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: A new insight into comorbidities. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 46(2), 103-110. <https://doi.org/10.5543/tkda.2018.51001>
  10. Tu, S. J., Hanna-Rivero, N., Elliott, A. D., Clarke, N., Huang, S., Pitman, B. M., Gallagher, C., Linz, D., Mahajan, R., Lau, D. H., Sanders, P., & Wong, C. X. (2021). Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 32(3), 686-694. <https://doi.org/10.1111/jce.14898>
  11. Weidner, K., von Zworowsky, M., Schupp, T., Hoppner, J., Kittel, M., Rusnak, J., Kim, S. H., Abumayyaleh, M., Borggreffe, M., Barth, C., Ellguth, D., Taton, G., Reiser, L., Bollow, A., Meininghaus, D. G., Bertsch, T., El-Batrawy, I., Akin, I., & Behnes, M. (2021). Effect of Anemia on the Prognosis of Patients with Ventricular Tachyarrhythmias. *The American journal of cardiology*, 154, 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.05.045>
  12. Ivanov, V. P., Kolesnyk, M. O., Kolesnyk, O. M., & Ivanova, Ye. I. (2018). Anemii v rakursi problemy khronichnoi seritsevoi nedostatnosti: patogenezi i laboratorna diagnostyka [Anemia from the perspective of the problem of chronic heart failure: pathogenesis and laboratory diagnosis]. *Acta Medica Leopoliensia*, 24(2), 69-76. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.25040/aml2018.02>
  13. Goldberger, J. J., Arora, R., Buckley, U., & Shivkumar, K. (2019). Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(10), 1189-1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>
  14. Bogdanova, N. O., Pogorela, N. H., & Lukyanetz, E. A. (2021). Rol hipoksii u rozvytku deiakykh patolohichnykh staniv ta zloiakysnykh pukhlyln [The role of hypoxia in the development of some pathological conditions and malignant tumors]. *Fiziolohichnyi zhurnal*, 67(2), 53-66. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15407/fz67.02.053>
  15. Stepanova, N. M., Kolesnyk, M. O., Novakivskiy, V. V., Loboda, O. M., Snisar, L. M., & Shifris, I. M. (2019). Dozozaleznyy vplyv tryvaloho aktyvatora retseptoriv erytropoetynu na vehetatyvnu rehuliatysiu seritsevoi diialnosti ta kardiovaskuliami podii u khvorykh, yaki likuiutsia metodom hemodiafiltratsii [Dose-dependent effect of continuous erythropoietin receptor activator on cardiac autonomic nervous activity and cardiovascular events in patients treated with online hemodiafiltration]. *Zaporozhye medical journal*, 21(3), 346-354. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.3.169112>
  16. Yilmaz, E., & Aydin, E. (2021). The effect of low iron storage without Anaemia on electrocardiography. *Journal of electrocardiology*, 64, 76-79. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.11.015>
  17. Marchitto, N., Curcio, A., Iannarelli, N., Petrucci, A., Romano, A., Pironi, M., Paparello, P. T., & Raimondi, G. (2020). A pilot study on secondary anemia in "frailty" patients treated with Ferric Sodium EDTA in combination with vitamin C, folic acid, copper gluconate, zinc gluconate and selenomethionine: safety of treatment explored by HRV non-linear analysis as predictive factor of cardiovascular tolerability. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(14), 7776-7783. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202007\\_22280](https://doi.org/10.26355/eurrev_202007_22280)
  18. Weiss, G., Ganz, T., & Goodnough, L. T. (2019). Anemia of inflammation. *Blood*, 133(1), 40-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
  19. Anker, S. D., Kirwan, B. A., van Veldhuisen, D. J., Filippatos, G., Comin-Colet, J., Ruschitzka, F., Lüscher, T. F., Arutyunov, G. P., Motro, M., Mori, C., Roubert, B., Pocock, S. J., & Ponikowski, P. (2018). Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *European journal of heart failure*, 20(1), 125-133. <https://doi.org/10.1002/ehf.823>
  20. Snook, J., Bhala, N., Beales, I. L. P., Cannings, D., Kightley, C., Logan, R. P., Pritchard, D. M., Sidhu, R., Surgenor, S., Thomas, W., Verma, A. M., & Goddard, A. F. (2021). British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*, 70(11), 2030-2051. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>
  21. Konovalova, M. O., & Mykhailovska, N. S. (2023). Vzaiemozviazok feroKinetychnykh pokaznykiv zi stanom kardialnoho remodeliuvannia u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia iz suputnim zalizodefitsytom [The relationship between ferrokinetic parameters and the state of cardiac remodeling in patients with coronary artery disease with concomitant iron deficiency]. *Pathologia*, 20(1), 20-26. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.1.275370>
  22. Bakogiannis, C., Mouselimis, D., Tsarouchas, A., Papadopoulos, C. E., Theofilogiannakos, E. K., Lechat, E., Antoniadis, A. P., Pagourelas, E. D., Kelemanis, I., Tzikas, S., Fragakis, N., Efthimiadis, G. K., Karamitsos, T. D., Doulas, M., & Vassilikos, V. P. (2023). Iron therapy and severe arrhythmias in HFrEF: rationale, study design, and baseline results of the RESAFE-HF trial. *ESC heart failure*, 10(2), 1184-1192. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14276>
  23. Khanyukov, O. O., & Zaiats, I. O. (2022). Nitric oxide donors in complex treatment of patients with coronary heart disease and anemia: antiischemic and antiarrhythmic effects. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, (3), 277-282. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-3-166-277-282>
  24. Melenovsky, V., Petrak, J., Mracek, T., Benes, J., Bortluga, B. A., Nuskova, H., Pluhacek, T., Spatenka, J., Kovalcikova, J., Drahota, Z., Kautzner, J., Pirk, J., & Houstek, J. (2017). Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *European Journal of Heart Failure*, 19(4), 522-530. <https://doi.org/10.1002/ehf.640>
  25. Bakogiannis, C., Briasoulis, A., Mouselimis, D., Tsarouchas, A., Papa-georgiou, N., Papadopoulos, C., Fragakis, N., & Vassilikos, V. (2020). Iron deficiency as therapeutic target in heart failure: a translational approach. *Heart failure reviews*, 25(2), 173-182. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09815-z>
  26. Burns, J. A., Sanchez, C., Beussink, L., Daruwalla, V., Freed, B. H., Selvaraj, S., & Shah, S. J. (2018). Lack of Association Between Anemia and Intrinsic Left Ventricular Diastolic Function or Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *The American journal of cardiology*, 122(8), 1359-1365. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.06.045>
  27. Yamada, S., Yoshihisa, A., Kaneshiro, T., Amami, K., Hijjoka, N., Oikawa, M., & Takeishi, Y. (2020). The relationship between red cell distribution width and cardiac autonomic function in heart failure. *Journal of Arrhythmia*, 36(6), 1076-1082. <https://doi.org/10.1002/joa3.12442>
  28. Vytrykhovskiy, A. I. (2017). Osoblyvist variabelnosti seritsevoho rytmu patsientiv z ishemichnoiu khvorobou sertsia ta naiavnymy faktoramy ryzkyu seritsevo-sudynnykh zakhvoriuvan za shkaloiu Score [Heart rate variability features in patients with coronary heart disease and presence of cardiovascular disease risk factors by the SCORE scale]. *Halytskyi likarskyi visnyk*, 24(2), 8-12. [in Ukrainian].

## Застосування віртуальної навігації в хірургічному лікуванні передсердних макро-реентрі тахіаритмій

А. В. Якушев<sup>1</sup>\*, А. В. С. Д. Е., М. С. Подлужний<sup>2</sup>, Б. Д. Е. Ф.

<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова» НАМН України, м. Київ, <sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

Передсердним макро-реентрі тахіаритміям належать перші позиції в структурі тахіаритмій, і однією з найпоширеніших у цій групі є тріпотіння передсердь (ТП). Ці порушення ритму серця призводять до суттєвого зниження якості життя пацієнтів, а інколи – опосередковано через ускладнення – можуть спричинити інвалідизацію та летальні наслідки. Медикаментозне лікування аритмій цієї групи має обмежену ефективність, і на перші позиції виходить хірургічний метод лікування – катетерні абляції. Абляцію ТП традиційно здійснюють, не використовуючи систему навігації під контролем рентгеноскопії, але це пов'язано з підвищеним променевим навантаженням на пацієнта та персонал. Досягнення в сучасній аритмології дають змогу створювати анатомічні моделі камер серця й активаційні моделі поширення електричного збудження анатомічними моделями. Це зменшує променеве навантаження і не потребує додаткового обладнання й умінь.

**Мета роботи** – порівняти показники тривалості процедури та променевого навантаження під час радіочастотної катетерної абляції каво-трикуспідального перешийка з використанням 3D-навігації та при застосуванні традиційної методики.

**Матеріали та методи.** В основу роботи покладено аналіз результатів лікування 84 пацієнтів, які перебували на лікуванні в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова» НАМН України в 2014–2021 рр. Залежно від способу візуалізації пацієнтів поділили на дві групи. У I групу залучили 31 хворого, яким радіочастотну абляцію каво-трикуспідального істмусу (КТІ) здійснили за традиційною методикою під рентгеноскопічним контролем без використання системи навігації. В II групу залучили 27 пацієнтів, у яких створювали анатомічну модель правого передсердя.

**Результати.** У пацієнтів усіх груп вдалося досягти критерії успішності процедури – створити лінії двоспрямованого блока по КТІ. У I групі період від першої аплікації до відновлення синусового ритму у середньому тривав  $325 \pm 25$  с при середній кількості аплікацій  $7,4 \pm 0,6$  (від 5 до 10). Середня тривалість процедури становила  $43,0 \pm 3,3$  хв із середньою тривалістю рентгену  $572 \pm 44$  с, середній добуток дози-площі (Dose Product Area – DAP) –  $62,0 \pm 5,0$  Gy.cm<sup>2</sup>. У II групі загальна тривалість першого етапу втручання становила  $312 \pm 26$  с. Період до припинення тахікардії та відновлення синусового ритму в середньому становив  $230 \pm 19$  с. Період від відновлення синусового ритму до підтвердження двоспрямованого блока по КТІ у середньому тривав  $71 \pm 6$  с при середній кількості аплікацій  $3,2 \pm 3,0$  на процедуру. Середня тривалість процедури –  $41,5 \pm 3,5$  хв, середня тривалість рентгену –  $120 \pm 10$  с, середній DAP –  $15,0 \pm 1,3$  Gy.cm<sup>2</sup>.

**Висновки.** Використання анатомічної моделі правого передсердя дає змогу зменшити променеве навантаження на 75,8 % порівняно з таким при використанні традиційної методики під час радіочастотної катетерної абляції каво-трикуспідального перешийка, а показники тривалості процедури зрівняні. Отже, застосування анатомічної моделі може бути рекомендоване при абляціях каво-трикуспідального перешийка.

### Ключові слова:

тахіаритмія, віртуальна навігація, радіочастотна катетерна абляція.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 6(141). С. 501-505

\*E-mail: yakushevandriy@gmail.com

## Application of virtual navigation in the treatment of macro-re-entrant atrial tachyarrhythmias

A. V. Yakushev, M. S. Podluzhnyi

Macro-re-entrant atrial tachyarrhythmias occupy the leading positions in the structure of tachyarrhythmias, and one of the most common in this group is atrial flutter. These abnormal rhythms lead to a significant decrease in the quality of patients' life, and sometimes, indirectly due to complications, can lead to disability and fatal consequences. Medical treatment for this group of arrhythmias has limited effectiveness, and the surgical method of treatment – catheter ablation – comes to the first place. Ablation of atrial flutter is traditionally performed under the guidance of fluoroscopy without the use of a navigation system, but this is associated with increased radiation exposure to patients and staff. Advances in modern arrhythmology make it possible to create anatomical models of heart chambers and activation models of the excitation spreading along anatomical models, reducing the radiation load, but requiring additional equipment and skills.

**Aim:** to compare the procedure duration and radiation load during radiofrequency catheter ablation of the cavo-tricuspid isthmus using 3D navigation with traditional methods.

**Materials and methods.** The work was based on the analysis of treatment results in 84 patients at National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine in the period from 2014 to 2021. Depending on the imaging method, patients were divided into 2 groups. Group I included 31 patients who underwent radiofrequency cavo-tricuspid isthmus (CTI) ablation according to the traditional method under fluoroscopic control without using a navigation system. Group II comprised 27 patients in whom an anatomical model of the right atrium was created.

**Results.** Success criteria were achieved in all groups, bidirectional block line was created at the level of the CTI. In group I, the average time from the first application to the restoration of sinus rhythm was  $325 \pm 25$  s with an average number of applications of

### Key words:

tachyarrhythmia, computer-assisted surgery, radiofrequency catheter ablation.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(6), 501-505

7.4 ± 0.6 (from 5 to 10). The average procedure time was 43.0 ± 3.3 min, with an average X-ray time of 572 ± 44 s and an average dose area product (DAP) was 62.0 ± 5.0 Gy.cm<sup>2</sup>. In group II, the total duration of the first stage of the intervention was 312 ± 26 s. The average time to stopping tachycardia and restoring sinus rhythm was 230 ± 19 s. The average time from sinus rhythm restoration to confirmation of bidirectional CTI block was 71 ± 6 s with an average number of applications of 3.2 ± 3.0 per the procedure. The average procedure time was 41.5 ± 3.5 min, the average X-ray time was 120 ± 10 s, the average DAP was 15.0 ± 1.3 Gy.cm<sup>2</sup>.

**Conclusions.** The usage of the anatomical model of the right atrium reduces X-ray exposure by 75.8 %, in comparison to the traditional technique, during radiofrequency catheter ablation of the cavo-tricuspid isthmus with similar procedure time. The anatomical model can be recommended for ablation of the cavo-tricuspid isthmus.

Передсердні тахіаритмії становлять найбільшу частку в структурі порушень ритму серця [1,2]. Найпоширеніші передсердні тахіаритмії – фібриляція та тріпотіння передсердь (ТП), що часто виникають в одного пацієнта [1,10]. За даними фахової літератури, ізольоване ТП діагностують у 88 випадках на 100 000 населення [2]. Поширеність ТП зростає з віком [3]. Незважаючи на те, що ці аритмії вважають сприятливими, їхні ускладнення часто можуть призводити до інвалідизації та летальних наслідків, опосередкованих через виникнення тромбоемболічних подій і прогресування серцевої недостатності [4,5]. ТП і фібриляція передсердь спричиняють п'ятиразове підвищення ризику виникнення інсульту [13].

Патогенетично ТП – макро-реентрі навколо тристулкового клапана, що виникає внаслідок фіброзування міокарда передсердь і зміни його електрофізіологічних властивостей [14]. Антиаритмічні засоби недостатньо ефективні в лікуванні макро-реентрі тахіаритмії, тому золотим стандартом вважають катетерну абляцію. Її метою є створення ліній блока між тристулковим клапаном і гирлом нижньої порожнистої вени [6,11,12].

Електрофізіологічне картування є важливим діагностичним інструментом для лікування тахіаритмії. Інформація про електричний субстрат та ектопічні осередки може допомогти під час катетерної абляції [7]. Підтвердити діагноз ТП, створити лінію блока та перевірити її компетентність можна за допомогою стимуляційних маневрів без використання системи навігації [8]. Часто абляція субстрату ТП поєднується з абляцією фібриляції передсердь, що зумовлює необхідність використання системи навігації та дає змогу здійснювати абляцію ТП із 3D-моделюванням [9]. Перевагами використання системи навігації є візуалізація тахіаритмії та нанесених радіочастотних аплікацій, зменшення рентгенівського випромінювання на пацієнта та персонал, а недоліками – збільшення собівартості процедури, необхідність додаткового обладнання та більш тренуваного персоналу [15].

## Мета роботи

Порівняти показники тривалості процедури та променевого навантаження під час радіочастотної катетерної абляції cavo-трикуспідального перешийка з використанням 3D-навігації та при застосуванні традиційної методики.

## Матеріали і методи дослідження

В основу роботи покладено аналіз результатів лікування 84 пацієнтів, які перебували на лікуванні в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова» НАМН України в 2014–2021 рр.

Критерії залучення в дослідження: вік від 18 до 70 років, наявність передсердних макро-реентрі тахікардій,

персистування ТП на час здійснення радіочастотної абляції (РЧА). Критерії виключення: синусовий ритм під час РЧА, діагностовані інфекційні захворювання серця чи інших органів і систем.

Дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації. Публікація матеріалів погоджена Комісією з біоетики ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова» НАМН України.

У всіх пацієнтів, яких залучили в дослідження, на час здійснення РЧА персистувало ТП.

Відомо, що РЧА ТП може бути виконане трьома способами: без використання віртуального моделювання, з віртуальним моделюванням тільки анатомії передсердя або з віртуальним моделюванням анатомії та електричної активації передсердя. Класична методика (без моделювання) передбачає візуалізацію за допомогою рентгеноскопії та рентгенографії ангіографа; це призводить до значного променевого навантаження на пацієнта та персонал, а також не дає змоги візуалізувати точні місця нанесення радіочастотних аплікацій. Використання системи навігації сприяє істотному скороченню тривалості використання рентгенівського опромінення, дає змогу відтворити в просторі анатомію порожнини серця, положення електродів і нанесених аплікацій (анатомічна модель), а також додатково відтворити рух електричного збудження (анатомічна + активаційна модель). Використання системи навігації потребує додаткового обладнання та додаткових навичок персоналу.

Залежно від способу візуалізації пацієнтів поділили на дві групи. В I групу залучили 31 пацієнта (17 чоловіків, 14 жінок), яким РЧА cavo-трикуспідального істмусу (КТІ) здійснили за традиційною методикою (під контролем рентгеноскопії). У II групу залучили 27 пацієнтів (15 чоловіків, 12 жінок), у яких здійснили тільки анатомічне відтворення моделі правого передсердя (ПП). Групи пацієнтів зіставні, демографічні характеристики наведені в таблиці 1.

РЧА здійснили під рентгеноскопічним контролем з використанням ангіографа Infinix CC (Toshiba, Японія). Електрофізіологічне дослідження та РЧА виконали, застосувавши електрофізіологічну установку Lab System Pro (Bard Electrophysiology, США). Електроанатомічне й активаційне картування здійснили на системі Ensite Precision (St. Jude Medical, США). Радіочастотні аплікації наносили 4 мм керованим електродом з активним охолодженням, потужністю 35 Вт і зі швидкістю охолодження 17 мл/хв. Критерієм успішності РЧА вважали наявність двостороннього блока проведення по КТІ, що зберігався протягом контрольного часу (30 хв). Хронометрію кожного хірургічного етапу виконали за допомогою годинника системи Lab System Pro (Bard Electrophysiology, США). Показники тривалості рентгенівського випромінювання та добутку площі-дозы (Dose-Product Area – DAP) під час



процедур отримували за допомогою ангиографа Infinix CC (Toshiba, Японія). Процедуральні особливості груп наведені в таблиці 2.

Для оптимізації математичного опрацювання результатів сформували базу даних, що побудована за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистично дані опрацювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 13.0 (Trial version).

Відповідність розподілу даних до закону нормального розподілу перевірили, використавши Shapiro–Wilk test. Міжгрупові відмінності кількісних даних оцінювали з використанням методу Стюдента. Статистично значущими відмінностями вважали на рівні не нижче ніж 95,0 % ( $p < 0,05$ ).

## Результати

Узагальнені показники інтраопераційного часу, витрачених ресурсів і післяопераційні результати наведено у таблиці 3. Здійснили аналіз отриманих даних.

У I групі на першому етапі втручання для встановлення електрофізіологічного механізму тахікардії проводили entrainment з КТІ, оцінювали активацію передсердь за допомогою діагностичного й абляційного електродів. Середній час для встановлення діагнозу ТП становив  $230 \pm 18$  с. Другий етап втручання – безпосереднє створення лінії блока. Аплікації наносили під рентгенологічним контролем у лівій косій проекції (LAO35) з орієнтацією на морфологію енограм на абляційному електроді. У всіх пацієнтів ритм було відновлено під час аплікацій у зоні КТІ. Середня тривалість періоду від першої аплікації до відновлення синусового ритму становила  $325 \pm 25$  с при середній кількості аплікацій  $7,4 \pm 0,6$  (від 5 до 10). У всіх пацієнтів після відновлення синусового ритму виникла необхідність нанести додаткові аплікації для досягнення двоспрямованого блока проведення по КТІ. Середня додаткова тривалість періоду до виникнення двоспрямованого блока становила  $68 \pm 5$  с, у середньому виконано  $2,0 \pm 0,2$  додаткових аплікацій. У 22 пацієнтів блок проведення зберігався до завершення процедури. У 3 хворих виник рецидив протягом контрольного часу, що зумовив необхідність нанесення ще 2 додаткових аплікацій. На час завершення процедури в усіх пацієнтів вдалося досягти критеріїв успішності абляції. Середня тривалість процедури становила  $43,0 \pm 3,3$  хв, середня тривалість рентгену –  $572 \pm 44$  с, середній добуток дози-площі –  $62,0 \pm 5,0$  Gy.cm<sup>2</sup>.

Під час контрольного обстеження через 1 рік у жодного пацієнта не зареєстрували рецидивів ТП.

У II групі на першому етапі втручання підтвердження електрофізіологічного механізму тахікардії здійснили за допомогою entrainment, що в середньому тривало  $225 \pm 19$  с, виконали анатомічне картування ПП. Для збору точок просторової геометрії використали 4 контакти (рис. 1). Додаткова середня тривалість створення анатомічної моделі ПП становила  $78 \pm 17$  с. Отже, загальна тривалість першого етапу втручання становила  $312 \pm 26$  с.

Під час другого етапу створювали лінію блока. Позиціонування електродів та нанесення аплікацій здійснили під контролем навігаційної системи. Місця аплікацій з параметрами аплікації позначали на анатомічній карті з кольоровим кодуванням. Середня тривалість періоду до

Таблиця 1. Загальна демографічна та клінічна характеристика пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, n = 31	Група 2, n = 27
Стать, n (%)	чоловіча	17 (54,8 %)
	жіноча	14 (45,2 %)
Вік, роки	52,00 $\pm$ 4,13	53,00 $\pm$ 5,76
Гіпертонічна хвороба, n (%)	24 (77,4 %)	20 (74,0 %)
Хронічна ішемічна хвороба серця, n, %	8 (25,8 %)	6 (22,2 %)
Цукровий діабет, n (%)	3 (9,67 %)	3 (11,11 %)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,79 $\pm$ 4,85	30,01 $\pm$ 3,69
ФК за EHRA, n (%)	I	4 (12,91 %)
	II	11 (35,48 %)
	III	14 (45,16 %)
	IV	2 (6,45 %)
ФВ ЛШ, %	50,65 $\pm$ 7,42	53,28 $\pm$ 8,83

Таблиця 2. Процедуральні особливості груп

Показник, одиниці вимірювання	I група, n = 31	II група, n = 27
Флюороскопія	+	+
Навігаційне картування	анатомічне	–
	активаційне	–
Абляційний катетер	розмір кінчика, мм	4
	охолодження	+
Параметри аплікації	потужність, Вт	35
	швидкість охолодження, мл/хв	17

Таблиця 3. Характеристика інтраопераційних показників

Показник, одиниці вимірювання	I група, n = 31	II група, n = 27
Середня тривалість проведення entrainment, с	230 $\pm$ 18	225 $\pm$ 19
Середня тривалість анатомічного картування ПП, с	–	78 $\pm$ 17
Середній час для встановлення діагнозу ТП, с	230 $\pm$ 18	312 $\pm$ 26
Середній тривалість періоду від першої аплікації до відновлення синусового ритму, с	325 $\pm$ 25	230 $\pm$ 19
Середня додаткова тривалість періоду до виникнення двоспрямованого блока, с	68 $\pm$ 5	71 $\pm$ 6
Середня тривалість процедури, хв	43,0 $\pm$ 3,3	41,5 $\pm$ 3,5
Середня тривалість рентгену, с	572 $\pm$ 44	120 $\pm$ 10
Середній добуток дози-площі, Gy.cm <sup>2</sup>	62,0 $\pm$ 5,0	15,0 $\pm$ 1,3
Гострий інтраопераційний рецидив, n, %	3 (9,67 %)	3 (11,11 %)
Рецидив через 1 рік, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)

припинення тахікардії та відновлення синусового ритму становила  $230 \pm 19$  с. У всіх пацієнтів після відновлення синусового ритму необхідно було нанести додаткові аплікації для досягнення двоспрямованого блока. Середня тривалість періоду від відновлення синусового ритму до підтвердження двоспрямованого блока КТІ становила  $71 \pm 6$  с, середня кількість аплікацій –  $3,2 \pm 3,0$  на процедуру. Під час контрольного періоду у 3 пацієнтів визначили рецидив проведення по КТІ, що зумовив необхідність додаткових аплікацій. Місця рецидиву, оцінені за електрофізіологічними параметрами, збіглися з точками КТІ, де, за даними навігаційної системи, не було радіочастотних аплікацій. В цих випадках знадобилася 1 аплікація для створення стійкого блока по КТІ. У всіх пацієнтів вдалося досягти критеріїв успішності процедури. Середня тривалість процедури становила  $41,5 \pm 3,5$  хв, середня тривалість рентгену –  $120 \pm 10$  с, середній DAP –  $15,0 \pm 1,3$  Gy.cm<sup>2</sup>.

Під час контрольного обстеження через 1 рік у всіх пацієнтів визначили істотне покращення самопочуття



Рис. 1. Анатомічна віртуальна карта правого передсердя.

порівняно з вихідним станом. Рецидивів ТП у жодного пацієнта II групи не зафіксували.

У всіх пацієнтів, залучених у дослідження ( $n = 58$ ), перший етап втручання – встановлення електрофізіологічного механізму тахікардії та оцінювання активації передсердь. Між I і II групою не було статистично значущих відмінностей за критерієм Стьюдента за тривалістю підтвердження діагнозу ( $p = 0,22$ ). Проте додатковий час у групі II, що був витрачений на побудову спрощеної анатомічної карти спричиняв статистично значуще ( $p < 0,001$ ) збільшення тривалості порівняно з таким на першому етапі в I групі.

Наступна контрольна точка втручання – припинення тахікардії. В переважній більшості пацієнтів припинення тахікардії визначали приблизно через 4 хвилини ( $231 \pm 20$  с) після нанесення 7–8 аплікацій. Статистично значущі відмінності зареєстровано в I групі порівняно II ( $p < 0,001$ ). Отже, попередня побудова навіть спрощеної анатомічної карти дає змогу суттєво зменшити тривалість основного етапу втручання – на 121 с порівняно з показником II групи.

Остання точка втручання – формування двоспрямованого блока та відсутність рецидиву ТП протягом контрольного часу. Додаткова тривалість періоду від відновлення синусового ритму до досягнення двоспрямованого блока по КТІ становила  $68 \pm 6$  с ( $n = 58$ ). Порівняння додаткової тривалості періоду від відновлення синусового ритму до виникнення двоспрямованого блока в групах спостереження та кількості необхідних додаткових аплікацій показало, що за критерієм Стьюдента не було статистично значущих відмінностей між групами ( $p = 0,06$ ).

Узагальнюючи отримані результати, встановили: в обох групах вдалося досягти критерії успішності, створити лінію блока КТІ та радикально вилікувати ТП. Середня тривалість процедури становила  $46,2 \pm 6,2$  хв:  $43,3 \pm 3,3$  хв – у I групі,  $41,5 \pm 3,5$  хв – у II. Середня тривалість рентгену становила  $572 \pm 44$  с і  $120 \pm 10$  с у I і II групах відповідно. Середній DAP становив  $62,0 \pm 5,0$  Gy.cm<sup>2</sup> і  $15,0 \pm 1,3$  Gy.cm<sup>2</sup> відповідно за групами спостереження. Одержали статистично значущі відмінності за критерієм Стьюдента щодо тривалості рентгену та

значень радіаційного навантаження між групами спостереження ( $p < 0,001$ ).

## Обговорення

У результаті дослідження зробили висновок, що створення спрощеної моделі дає змогу суттєво знизити тривалість процедури, а отже істотно зменшити рентген-навантаження порівняно з групою без моделювання. Виконання повного моделювання не спричиняло значуще зменшення променевого навантаження порівняно зі спрощеною моделлю, проте істотно подовжувало тривалість процедури, зумовлювало необхідність додаткових навичок у персоналу.

Такі дані свідчать, що традиційна методика (застосована у I групі) дає змогу досягти критерії успішності швидше, але пов'язана з використанням більших доз рентгенівського випромінювання. Створення спрощеної анатомічної моделі (II група) дало змогу виконати РЧА за короткий час і мінімізувати променеве навантаження. Враховуючи, що використання електроанатомічної навігації суттєво збільшує вартість процедури, можна рекомендувати здійснювати РЧА КТІ без використання системи навігації, коли підтверджено діагноз ТП. Застосовувати навігацію під час РЧА КТІ доцільно при поєднанні РЧА КТІ з РЧА інших аритмій (наприклад, фібриляції передсердь).

За даними фахової літератури, показано переваги різних видів моделювання при фібриляції передсердь, але досі не здійснювали порівняння різних видів моделювання при тріпотінні передсердь [16]. Так, у різних дослідженнях показано, що для досягнення найкращих результатів абляції при ФП необхідна чітка ідентифікація аритмогенного субстрату (фіброзні ділянки та/або зони затримки проведення імпульсу). Абляція ділянок низької напруги показала перспективні результати у різних клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із персистентною ФП. Однак стратегії абляції в низьковольтажних ділянках також мають певні обмеження через проблеми з визначенням тканини передсердь, що підтримує ФП. Сприйняття імпульсу залежить від орієнтації електрода щодо напрямку фронту поширення потенціалу. Підходи, що використовують картування високої щільності або багатополосні електроендограми, мають перспективу подолати цей бар'єр. Втім, не визначили чіткий поріг аплітуди для однозначної ідентифікації аритмогенного субстрату [16].

Наступне зменшення навантаження рентген-випромінюванням та тривалості процедури можливе за умови розвитку абляційних катетерів, 3D-датчиків, а також коли є змога візуалізувати у реальному часі на попередньо записаних петлях. Після завершення цього технологічного кроку система 3D- картування більше не буде потрібна для стандартних показань, як-от типове ТП. Незабаром абляція ТП стане можливою при тривалості флюорографії  $< 30$  с [17].

## Висновки

1. Використання анатомічної моделі правого передсердя дає змогу зменшити променеве навантаження на 75,8 % порівняно з традиційною методикою під час виконання радіочастотної катетерної абляції каво-трикуспідального перешийка при зіставних показниках тривалості процедури.

2. Досягнуто зменшення тривалості рентгенівського випромінювання на оператора та пацієнта з  $572 \pm 44$  с до  $120 \pm 10$  с, а також навантаження – з  $62,0 \pm 5,0$  Gy.cm<sup>2</sup> до  $15,0 \pm 1,3$  Gy.cm<sup>2</sup>. При цьому тривалість процедури не зазнала статистично значущих змін, але так само мала тенденцію до скорочення тривалості виконання втручання ( $43,0 \pm 3,3$  хв проти  $41,5 \pm 3,5$  хв).

3. Використання анатомічної моделі може бути рекомендоване під час абляції каво-трикуспідального перешийка.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні набору пацієнтів із передсердними макро-реентрі тахікардіями, включаючи неїстмус-залежне тріпотіння передсердь; наборі пацієнтів із постінцезійними макро-реентрі. Необхідним є визначення категорії реентрі тахіаритмій, абляції котрих потребують створення тільки часткової анатомічної моделі чи повної електроанатомічної моделі.

### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України»: «Діагностика та хірургічне лікування суправентрикулярних макро-реентрі тахіаритмій», держреєстрація № 0121U112955 (2021–2026).

### Конфлікт інтересів:

відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.08.2023

Після доопрацювання / Revised: 22.09.2023

Схвалено до друку / Accepted: 03.10.2023

### Відомості про авторів:

Якушев А. В., канд. мед. наук, науковий співробітник, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова» НАМН України, м. Київ.  
ORCID ID: 0000-0001-7888-1838

Подлужний М. С., лікар-інтерн, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.  
ORCID ID: 0000-0002-8153-6477

### Information about the authors:

Yakushev A. V., MD, PhD, Researcher, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.  
Podluzhnyi M. S., MD, intern, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

### References

1. Wu, M. Y., Lin, Y. N., Wu, H. P., Huang, Y. Y., Chen, J. Y., Lin, K. H., & Chang, K. C. (2019). Inverse Correlation Between Left Atrial Appendage Function and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score in Patients with Atrial Flutter. *Scientific reports*, 9(1), 17864. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54505-3>
2. Lin, Y. S., Chen, Y. L., Chen, T. H., Lin, M. S., Liu, C. H., Yang, T. Y., Chung, C. M., & Chen, M. C. (2018). Comparison of Clinical Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter Stratified by CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score. *JAMA network open*, 1(4), e180941. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0941>
3. Zhang, J., Johnsen, S. P., Guo, Y., & Lip, G. Y. H. (2021). Epidemiology of Atrial Fibrillation: Geographic/Ecological Risk Factors, Age, Sex, Genetics. *Cardiac electrophysiology clinics*, 13(1), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.10.010>
4. 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., Letino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ...

- ESC Scientific Document Group (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
5. Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56-e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
6. Kim, J., Lee, S. H., Kim, H. R., Chung, T. W., Choi, J. H., Kim, J. Y., Park, S. J., On, Y. K., Kim, J. S., & Park, K. M. (2022). Predictors of permanent pacemaker implantation after sinus conversion of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter. *Scientific reports*, 12(1), 5336. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09439-8>
7. Karoui, A., Bendahmane, M., & Zemzemi, N. (2021). Cardiac Activation Maps Reconstruction: A Comparative Study Between Data-Driven and Physics-Based Methods. *Frontiers in physiology*, 12, 686136. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.686136>
8. Prakosa, A., Sermesant, M., Allain, P., Villain, N., Rinaldi, C. A., Rhode, K., Razavi, R., Delingette, H., & Ayache, N. (2014). Cardiac electrophysiological activation pattern estimation from images using a patient-specific database of synthetic image sequences. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 61(2), 235-245. <https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2281619>
9. Hernández-Romero, I., Molero, R., Fambuena-Santos, C., Herrero-Martín, C., Climent, A. M., & Guillem, M. S. (2023). Electrocardiographic imaging in the atria. *Medical & biological engineering & computing*, 61(4), 879-896. <https://doi.org/10.1007/s11517-022-02709-7>
10. Yugo, D., Chen, Y. Y., Lin, Y. J., Chien, K. L., Chang, S. L., Lo, L. W., Hu, Y. F., Chao, T. F., Chung, F. P., Liao, J. N., Chang, T. Y., Lin, C. Y., Tuan, T. C., Kuo, L., Wu, C. I., Liu, C. M., Liu, S. H., Li, C. H., Hsieh, Y. C., & Chen, S. A. (2022). Long-term mortality and cardiovascular outcomes in patients with atrial flutter after catheter ablation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*, 24(6), 970-978. <https://doi.org/10.1093/europace/euab308>
11. Chou, C. Y., Chung, F. P., Chang, H. Y., Lin, Y. J., Lo, L. W., Hu, Y. F., Chao, T. F., Liao, J. N., Tuan, T. C., Lin, C. Y., Chang, T. Y., Liu, C. M., Wu, C. I., Huang, S. H., Chen, C. C., Cheng, W. H., Liu, S. H., Lugtu, I. C., Jain, A., Feng, A. N., ... Chen, S. A. (2021). Prediction of Recurrent Atrial Tachyarrhythmia After Receiving Atrial Flutter Ablation in Patients With Prior Cardiac Surgery for Valvular Heart Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 741377. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.741377>
12. Sethi, N. J., Safi, S., Nielsen, E. E., Feinberg, J., Gluud, C., & Jakobsen, J. C. (2017). The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a protocol for a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *Systematic reviews*, 6(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0449-z>
13. Timmis, A., Vardas, P., Townsend, N., Torbica, A., Katus, H., De Smedt, D., Gale, C. P., Maggioni, A. P., Petersen, S. E., Huculeci, R., Kazakiewicz, D., de Benito Rubio, V., Ignatiuk, B., Raisi-Estabragh, Z., Pawlak, A., Karagiannis, E., Treskes, R., Gaita, D., Beltrame, J. F., McConnachie, A., ... Atlas Writing Group, European Society of Cardiology (2022). European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *European heart journal*, 43(8), 716-799. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab892>
14. Nogami, A., Kurita, T., Abe, H., Ando, K., Ishikawa, T., Imai, K., Usui, A., Okishige, K., Kusano, K., Kumagai, K., Goya, M., Kobayashi, Y., Shimizu, A., Shimizu, W., Shoda, M., Sumitomo, N., Seo, Y., Takahashi, A., Tada, H., Naito, S., ... JCS/JHRS Joint Working Group (2021). JCS/JHRS 2019 Guideline on Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *Circulation journal*, 85(7), 1104-1244. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0637>
15. Waldmann, V., Bessière, F., Raimondo, C., Maltret, A., Amat, D., Marjion, E., & Combes, N. (2021). Atrial flutter catheter ablation in adult congenital heart diseases. *Indian pacing and electrophysiology journal*, 21(5), 291-302. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2021.06.003>
16. Azzolin, L., Eichenlaub, M., Nagel, C., Naim, D., Sanchez, J., Unger, L., Dössel, O., Jadidi, A., & Loewe, A. (2023). Personalized ablation vs. conventional ablation strategies to terminate atrial fibrillation and prevent recurrence. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*, 25(1), 211-222. <https://doi.org/10.1093/europace/eauc116>
17. Sommer, P., Wojdyla-Hordynska, A., Rolf, S., Gaspar, T., Eitel, C., Arya, A., Hindricks, G., & Piorkowski, C. (2013). Initial experience in ablation of typical atrial flutter using a novel three-dimensional catheter tracking system. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*, 15(4), 578-581. <https://doi.org/10.1093/europace/eus226>

# Dynamics of clinical manifestations of gonarthrosis in overweight hypertensive women under the influence of complex therapy

A. M. Pidlubna <sup>1</sup>\*, A. B. C. D., K. V. Gapon <sup>2</sup>, A. E. F.

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, <sup>2</sup>Private Medical Clinic "Philosophy of Beauty", North York, Ontario, Canada

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:

gonarthrosis, hypertension, body mass excess, rheumatology, complex therapy.

Zaporizhzhie medical journal, 2023. 25(6), 506-510

\*E-mail: pidlubnaann@ukr.net

**The aim** of the work was to study the dynamics of clinical manifestations of gonarthrosis in women with hypertension and overweight under the influence of complex therapy.

**Materials and methods.** A two-stage study was conducted on the effectiveness of Rosuvastatin and Arginine in the complex therapy for patients with gonarthrosis in combination with hypertension and excess body weight. At the first stage, on the basis of the inpatient Rheumatology Department, 198 women hospitalized in the period 2018–2020 were prospectively examined after receiving their informed consent. The follow-up study of the second stage (2019–2021) was carried out at the outpatient department. At the follow-up stage, 134 women were examined. Depending on the accompanying pathology, the patients were divided into three groups.

**Results.** The use of the proposed treatment option in the complex treatment for selected contingent of patients contributed to a significant reduction in the proportion of patients with movement restriction in Group 2 and Group 3 by 62.21 % and 52.12 %, pain during active movements by 24.89 % and 52.12 % and swelling of the joints by 13.8% and 12.65 %, respectively; a decrease in IL-6 levels in Group 2 and Group 3 by 3.64 and 1.36 times, CRP by 1.97 and 1.12 times, and an increase in IL-10 by 3.57 and 1.62 times, respectively; improvements in WOMAC scores in all studied groups with a significant increase in Group 2 and Group 3.

**Conclusions.** The combination of Rosuvastatin 20 mg per day for the 3-month course and Arginine 100 ml intravenously No. 10 with subsequent oral administration of 5 ml 4 times daily for 1 month has been found to increase the effectiveness of treatment for patients with gonarthrosis combined with hypertension and overweight, reduce the intensity and duration of joint pain syndrome and significantly improve the functional capacity of joints.

## Ключові слова:

гонартрит, гіпертонічна хвороба, надлишкова маса тіла, ревматологія, комплексна терапія.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 6(141). С. 506-510

## Динаміка клінічних проявів гонартриту в жінок із гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла під впливом комплексної терапії

А. М. Підлубна, К. В. Гапон

**Мета роботи** – вивчити особливості динаміки клінічних проявів гонартриту в жінок з артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла під впливом комплексної терапії.

**Матеріали та методи.** Здійснили двоетапне дослідження ефективності застосування розувастатину та аргініну в рамках комплексної терапії хворих на гонартриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла. На першому етапі на базі стаціонара ревматологічного відділення (за умови наявності попередньо підписаної інформованої згоди) проспективно обстежили 198 жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні в період 2018–2020 рр. Катамнестичне обстеження другого етапу (2019–2021 рр.) здійснили в поліклінічному відділенні. На цьому етапі обстежили 134 жінки. Залежно від супутньої патології пацієнок поділили на три групи.

**Результати.** Застосування запропонованого варіанта лікування в рамках комплексної терапії обраного контингенту хворих сприяло достовірному зменшенню частки випадків з обмеженням рухів у Г2 і Г3 (на 62,21 % та 52,12 % відповідно), вираженим больовим синдромом під час активних рухів (на 24,89 % та 52,12 % відповідно), припухлостями суглобів (на 13,8 % та 12,65 % відповідно); зниженню вмісту IL-6 у крові пацієнтів Г2 та Г3 (у 3,64 та 1,36 раза), С-реактивного білка (у 1,97 та 1,12 раза), збільшенню IL-10 (у 3,57 та 1,62 раза відповідно); покращенню показників WOMAC у всіх групах дослідження; достовірне підвищення зафіксували в пацієнок Г2 і Г3.

**Висновки.** Застосування комбінації розувастатину 20 мг на добу курсом 3 місяці та аргініну 100 мл внутрішньовенно № 10 із переходом на пероральне приймання по 5 мл чотири рази на добу протягом одного місяця підвищує ефективність лікування жінок, хворих на гонартриту у поєднанні з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла, зменшує інтенсивність і тривалість суглобового больового синдрому та значно покращує функціональну здатність суглобів.

Gonarthrosis (GA) is one of the diseases with the highest level of comorbidity, especially due to damage to the cardiovascular system, and a high cardiovascular risk [1]. The main target effects in the treatment of patients with GA are the reduction of pain syndrome, inflammatory process, and slowing down the degeneration of cartilage tissue. In the case of GA in combination with excess body weight (EBW) and hypertension

(HTN), the main goal of treatment is to achieve a maximum reduction in the progression of degenerative processes in the joints, a decrease in body mass index (BMI) and the long-term overall risk of cardiovascular morbidity and mortality [2,3], as well as improving the quality of patients' life [4,5].

According to the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) recommendations, the most important



in the treatment and prevention of GA progression are adequate physical exercises and joint unloading, timely termination of the inflammatory process and normalization of pro-oxidant/antioxidant balance, early prescription of disease-modifying GA drugs, appropriate use of orthopedic and surgical treatment. Basic drug therapy for GA patients should include symptom-modifying and structure-modifying drugs. Among symptom-modifying agents, preference is usually given to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in combination with structure-modifying agents [6,7,8].

## Aim

Considering the above, the purpose of the work was to study the dynamics of clinical manifestations of GA in women with HTN and EBW under the influence of complex therapy.

## Materials and methods

The study was carried out in two stages. At the first stage, on the basis of the Rheumatology Department of "City Hospital No. 10" (Zaporizhzhia, Ukraine), 198 women hospitalized in the period 2018–2020 were prospectively examined after receiving their informed consent.

The follow-up study of the second stage (2019–2021) was carried out at the outpatient department of the "Primary Health Care Center No. 9" (Zaporizhzhia, Ukraine). At the follow-up stage, 134 women were examined.

The diagnosis of GA was made following the ICD-10 criteria, the Association of Rheumatologists of Ukraine recommendations. The diagnosis of HTN was verified by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 dated 05.24.2012. The presence of EBW was determined in accordance with the WHO recommendations (1998). BMI was calculated according to the formula:  $BMI = \text{body weight (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m)}$ . If the BMI was in the range of 24.0–29.9  $\text{kg/m}^2$ , then EBW was diagnosed, interval 30.0–34.9  $\text{kg/m}^2$  corresponded to class 1 obesity. Female patients with the fourth X-ray stage of GA, stage III HTN and class 2–3 obesity were not included in the study.

In order to analyze the influence of comorbid pathology on the main disease course, all the examined women were divided into three groups. The first group (G1) included 59 women with GA symptoms without accompanying pathology (36 women at the second stage of the study); the second group (G2) included 74 women with GA and HTN (53 women at the second stage); the third group (G3) included 65 women with GA, HTN and EBW (41 women at the second stage).

All the patients underwent a standard general clinical examination, including physical examination, history taking, instrumental and laboratory tests. The following questionnaires were used to assess the level of pain syndrome: the Lequesne algofunctional index and WOMAC osteoarthritis index. To evaluate the Lequesne index, questionnaires were used, based on which, the patients were interviewed, and the results were scored in points. When calculating the WOMAC functional index, the patients answered 24 questions that characterized the severity of pain (5 questions), stiffness (2 questions) and functional activity (17 questions).

The analysis of the clinical effectiveness of complex treatment was evaluated before the start of treatment, upon admission to the hospital, by determining changes in the locomotor apparatus and functional tests that characterized the degree of impaired motor activity of the joints, the intensity of the painful and inflammatory components and the expressiveness of the joint syndrome, as well as changes in BMI, dynamics of HTN indicators. Patients in G1 without concomitant pathology received standard therapy. Patients in G2, in addition to basic therapy, received Rosuvastatin 20 mg/day for 3 months and Arginine hydrochloride 4.2 % 100 ml intravenously No. 10 with subsequent oral Arginine aspartate administration (5 ml) 4 times daily for 1 month. Patients in G3, in addition to the standard therapy of GA and multimorbid pathology, received Rosuvastatin 20 mg/day for 3 months and Arginine hydrochloride 4.2 % 100 ml intravenously No. 10 with subsequent oral Arginine aspartate administration (5 ml) 4 times daily for 3 months. At the outpatient stage of treatment, patients with signs of significant joint functional impairment received compresses with Dimethyl sulfoxide solution in combination with Nimesulide gel for 2 weeks followed by the use of typical physiotherapeutic procedures, mainly of a thermal nature, for 1 month.

In order to normalize body weight, diet therapy was recommended: to exclude fat, smoked, salty foods with a predominance in the diet of dairy products, vegetable soups, cereals, compotes; to increase water intake (2.2–2.5 liters per day); to avoid alcohol consumption and limit salt intake. It was recommended to add dairy, fish products, vegetables and fruits enriched with vitamins E, C, D, and drink green tea. The patients were educated on lifestyle modification, nutrition, and weight loss.

Evaluation of the treatment effectiveness on the outpatient basis using the method proposed by us was carried out by analyzing the dynamics of the GA clinical picture, changes in pro-oxidant and antioxidant systems, C-reactive protein levels, blood serum cytokine profile and lipid spectrum.

The results obtained were processed statistically using a Microsoft Excel package and the Biostatistics 7.0 program.

Normality of distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test. Differences between data that did not meet the criteria for a normal distribution were compared using non-parametric methods of statistical analysis. Significance of differences in qualitative characteristics was assessed using Pearson's chi-squared test, and Fisher's exact method was used to compare small studied groups.

## Results

The frequency analysis of the arthralgic symptoms in GA patients with HTN and EBW in the treatment dynamics is presented in *Table 1*.

As can be seen from the obtained results, a significant decrease in the proportion of patients with pain during active and passive movements was found in all groups after treatment. The proportion of patients with a feeling of joint stiffness was significantly decreased in G2 (by 14.2 %), and the index of joint swelling was significantly lower in G2 and G3, where the number of patients with joint swelling was 13.8 % and 12.65 % reduced, respectively.

**Table 1.** The frequency of arthralgic symptoms in GA patients with HTN and EBW in the treatment dynamics, %

Arthralgic symptoms	G1		G2		G3	
	Before, n = 59	After, n = 36	Before, n = 74	After, n = 57	Before, n = 65	After, n = 41
Pain without exertion	15.25	13.88	18.92	15.78	20.01	19.51
Pain during active movements	74.57	58.33**	45.94	21.05**	47.69	21.95**
Pain during passive movements	8.47	2.77*	17.76	12.28*	24.61	12.19**
Pain on palpation	3.38	2.77	4.05	3.51	16.92	14.63
Movement restrictions	91.52	38.88**	97.29	35.08**	98.46	46.34**
A feeling of stiffness	8.47	5.56	22.97	8.77**	47.69	41.46*
Crepitation	10.17	8.33	86.48	77.19*	98.46	73.17**
Swelling	2.22	2.77	24.32	10.52**	49.23	36.58**
Deformation	91.52	86.11	95.94	92.98	98.46	90.24*

\*: p < 0.05; \*\*: p < 0.001.

**Table 2.** The results of the joint functional state assessment according to the WOMAC index in GA patients with HTN and EBW in the treatment dynamics

Indexes measurement WOMAC, mm	G1		G2		G3	
	Before, n = 59	After, n = 36	Before, n = 74	After, n = 57	Before, n = 65	After, n = 41
Pain	195.1 ± 18.1	158.6 ± 9.1*	212.5 ± 19.9	178.6 ± 9.3	256.5 ± 26.3	195.8 ± 13.2*
Stiffness	47.3 ± 5.3	38.2 ± 2.5	61.2 ± 3.7	34.6 ± 1.3*	90.7 ± 4.2	63.4 ± 2.1*
Functional insufficiency	712.2 ± 26.8	565.2 ± 9.4*	801.4 ± 25.9	656.8 ± 12.3*	916.9 ± 22.7	783.6 ± 11.4*

\*: p < 0.05; \*\*: p < 0.001.

**Table 3.** Indicators of the Lequesne index in GA women with HTN and EBW in the treatment dynamics, %

Lequesne index	G1		G2		G3	
	Before, n = 59	After, n = 36	Before, n = 74	After, n = 57	Before, n = 65	After, n = 41
Mild, 1–4	–	30.56**	–	33.33**	–	–
Moderate, 5–7	76.27	58.33**	48.64	35.08**	12.3	29.26**
Severe, 8–10	15.25	8.33*	32.43	21.05**	43.07	36.58*
Very severe, 11–13	8.47	2.77*	18.91	10.52*	24.61	19.51
Extremely severe, ≥14	–	–	–	–	20.0	14.63

\*: p < 0.05; \*\*: p < 0.001.

**Table 4.** The serum levels of IL-6, IL-10 and CRP in GA women with HTN and EBW in the treatment dynamics

Parameter, units of measurement	Reference values	G1		G2		G3	
		Before, n = 59	After, n = 36	Before, n = 74	After, n = 57	Before, n = 65	After, n = 41
IL-6, pg/ml	<9.1 pg/ml	22.12 ± 2.47	18.67 ± 1.62	29.35 ± 1.11	8.05 ± 1.60**	34.19 ± 0.79	25.13 ± 3.19*
IL-10, pg/ml	<9.1 pg/ml	8.53 ± 1.29	11.26 ± 2.06*	7.54 ± 1.61	14.87 ± 1.39*	9.85 ± 2.46	10.02 ± 1.64*
CRP, mg/l	<0.4 mg/l	5.20 ± 0.21	1.44 ± 0.15*	8.11 ± 0.48	2.27 ± 0.76*	20.00 ± 1.00	12.34 ± 1.25*

\*: p < 0.05; \*\*: p < 0.001.

According to the survey and examination of female patients in the treatment dynamics, the percentage of patients with limitation of joint movements was decreased by 62.21 % in G2 and by 52.12 % in G3 indicating the effectiveness of adding Rosuvastatin and Arginine to the basic therapy for GA women with HTN and EBW.

Positive dynamics have also been revealed regarding pain and limitation of mobility. It was important for improving well-being during the night hours. The sleep of most patients was becoming more stable. At the end of the treatment course, women with initial EBW reported an average weight loss of 0.5–1.5 kg every 3 months. BMI was decreased by an average of 11.70 % in 23.88 % of patients.

The analysis of joint functional state assessment findings according to the WOMAC index after treatment has shown a significant decrease in all indicators in all patients. In particular, a decrease in pain sensations was documented in G1 patients by 1.23 times, G2 – by 1.19 times, G3 – by

1.31 times in comparison with the corresponding indicator before the treatment (Table 2).

A significant improvement in the joint functional capacity was revealed in G1 patients by 1.26 times, G2 – by 1.22 times, G3 – by 1.17 times, and stiffness reduction in G2 by 1.76 times, in G3 – by 1.43 times compared to these indicators before the treatment.

The GA course severity in the treatment dynamics was also determined according to the Lequesne index. The examination findings of women are presented in Table 3.

The analysis of the Lequesne index has shown that a mild course of GA was not observed in all examined groups of patients at the beginning of treatment. A moderate course, according to the methodology, was found in 76.27 % of G1 patients, 48.64 % of G2 patients, and 12.30 % of G3 patients. A very severe course of GA was observed in 8.47 % of G1 patients, 18.91 % of G2 patients, and 24.61 % of G3 patients. An extremely severe course

was assessed only in G3 patients in 20.0 % of cases. In the treatment course, significantly ( $p < 0.001$ ) improved indicators were documented in all groups, both due to an increase in cases of mild course in G1 and G2 and an increase in moderate course in G3.

It is well known that the progression of GA, especially when it is combined with HTN and EBW, depends on the intensity of immune response to damage, which involves pro-inflammatory cytokines and is accompanied by an increase in the content of C-reactive protein (CRP). Therefore, we examined changes in the CRP level as an indicator of degenerative cartilage alterations depending on the treatment by the proposed method. The study results on the serum concentrations of CRP, interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) in women with GA of the studied groups are presented in *Table 4*.

The analysis of on-treatment changes in serum IL-6 concentration has shown a general downward trend, significantly expressed in G2 and G3 (by 1.36 and 1.25 times, respectively). At the same time, on-treatment serum IL-10 concentrations were increased by 25.3 % ( $p > 0.05$ ) – in G1, by 49.3 % ( $p < 0.05$ ) – in G2, by 3.6 % ( $p > 0.05$ ) – in G3.

The level of CRP was significantly decreased in all groups of patients (G1 – 3.65 times, G2 – 3.57 times, G3 – 1.62 times). There was no intergroup difference between CRP levels in G1 and G2 after the treatment. At the same time, the difference between these indicators in G1 and G3 was significant indicating the effectiveness of adding Rosuvastatin and Arginine to the standard treatment method, which led to a decrease in the inflammatory process intensity in GA women with comorbid pathology.

It should also be noted that determining the serum level of CRP had a greater diagnostic value due to its long half-life, the absence of fluctuations in the level throughout the day, as well as long-term stability in samples during storage. In this regard, CRP is a more reliable marker of inflammation than other pro-inflammatory cytokines.

## Discussion

First of all, it is worth noting that the obtained results do not contradict the conclusions of earlier studies of national and foreign scientists, and once again confirm that the polymorbidity of these diseases significantly complicates the course of GA, which is burdened by HTN and EBW in women. Therefore, standard treatment does not achieve a positive result in normalizing the mechanisms of the cytokine link of chronic inflammation and requires further correction [4,5].

The researchers agree that the search for new ways of complex treatment of severe variants of GA, which positively affect the activation of the glutathione link of antioxidant protection and contribute to the control of the intensity of lipid peroxidation, as those used in our study, is completely justified and promising [1,2,7].

## Conclusions

1. The peculiarities of the GA clinical manifestations in women with HTN and EBW under the influence of complex therapy were dynamically studied. The combination of Rosuvastatin 20 mg per day for the 3-month course and

Arginine 100 ml intravenously No. 10 with subsequent oral administration of 5 ml 4 times daily for 1 month has been found to increase the effectiveness of treatment for patients with GA combined with hypertension and overweight, reduce the intensity and duration of joint pain syndrome and significantly improve the functional capacity of joints.

2. The use of the proposed treatment option in the complex therapy for GA women in combination with HTN and EBW resulted in a significant reduction in the proportion of patients with movement restriction in G2 and G3 by 62.21 % and 52.12 %, pain on active movement by 24.89 % and 52.12 % and swelling of the joints by 13.80 % and 12.65 %, respectively, indicating the effectiveness of adding the proposed type of drugs to the basic therapy.

3. The prescription of the proposed treatment complex led to a decrease in the content of IL-6 in G2 and G3 by 3.64 and 1.36 times, CRP by 1.97 and 1.12 times, and an increase in IL-10 by 3.57 and 1.62 times, respectively.

4. According to the WOMAC indicator, the proposed treatment method caused improvements in indicators of all studied groups, however, a significant increase occurred in G2 and G3, proving the need for the use of combined therapy for GA women with HTN and EBW as components of the metabolic syndrome.

5. On the treatment, according to the Lequesne index analysis, significantly improved indicators were revealed during the disease course in all groups, both due to the increase in the cases of mild severity in G1 and G2 and the increase in the moderate one in G3.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.09.2023

Після доопрацювання / Revised: 20.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 26.10.2023

## Information about the authors:

Pidlubna A. M., MD, PhD-student of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0003-2136-8288

Gapon K. V., MD, Clinic Manager, Clinical Assistant, Private Medical Clinic "Philosophy of Beauty", North York, Ontario, Canada.

ORCID ID: 0009-0002-0144-4837

## Відомості про авторів:

Підлубна А. М., здобувач каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Гапон К. В., менеджер клініки, клінічний асистент, Приватна Медична Клініка «Philosophy of beauty», Норт-Йорк, Онтаріо, Канада.

## References

- Zavoritna, R. M. (2013). Kompleksne likuvannya khvorykh z artrozom kolynnykh suhlobiv i hipertoničnoiu khvoroboju II stadii [Complex treatment of patients with arthrosis of the knee joints and hypertension stage II]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*, (3), 123-124. [in Ukrainian].
- Ivanova, K. A., Protsenko, H. O., Kovalenko, S. O., & Kachur, V. V. (2015). Rezultaty kombinovanoi terapii pry osteoartrozi z suputnoiu dyslipidemiieiu [Results of combined therapy in osteoarthritis with accompanying dyslipidemia]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*, (3), 85-86. [in Ukrainian].

3. Kovalenko, V. M., & Bortkevych, O. P. (2010). *Osteoartroz. Praktychna nastanova* [Osteoarthritis. Practical instruction]. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
4. Herrero-Beaumont, G., Roman-Blas, J. A., Largo, R., Berenbaum, F., & Castañeda, S. (2011). Bone mineral density and joint cartilage: four clinical settings of a complex relationship in osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(9), 1523-1525. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151233>
5. Ivashchenko, C. Y., Bradley, B. T., Ao, Z., Leiper, J., Vallance, P., & Johns, D. G. (2010). Regulation of the ADMA-DDAH system in endothelial cells: a novel mechanism for the sterol response element binding proteins, SREBP1c and -2. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 298(1), H251-H258. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00195.2009>
6. Tanas, O. V., & Khukhlina, O. S. (2015). Suchasna terapiia artrozu za komorbidnosti z arterialnoiu hipertenzieiu ta ozhyrinniam [Modern therapy of arthrosis due to comorbidities with arterial hypertension and obesity]. *Proceedings of the 96th final scientific conference of the professor-teaching staff of Bukovyna State Medical University* (pp. 107-108). Chernivtsi: BSMU. [in Ukrainian].
7. Hunter, D. J. (2011). Pharmacologic therapy for osteoarthritis—the era of disease modification. *Nature reviews. Rheumatology*, 7(1), 13-22. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.178>
8. Minafra, L., Bravatà, V., Saporito, M., Cammarata, F. P., Forte, G. I., Caldarella, S., D'Arienzo, M., Gilardi, M. C., Messa, C., & Boniforti, F. (2014). Genetic, clinical and radiographic signs in knee osteoarthritis susceptibility. *Arthritis research & therapy*, 16(2), R91. <https://doi.org/10.1186/ar4535>



# Клініко-функціональна характеристика хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

В. В. Качковська<sup>1</sup>\*, А-Е, В. Ф. Орловський<sup>1</sup>Е, F

Сумський державний університет, Україна

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

**Мета роботи** – вивчити клініко-анамнестичні дані хворих на бронхіальну астму (БА) залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

**Матеріали та методи.** Обстежили 553 хворих на БА та 95 практично здорових осіб без симптомів БА, алергії й атопії в індивідуальному та сімейному анамнезі. Пацієнтів поділили на три групи залежно від ІМТ: I – 152 хворих із нормальною масою тіла (НМТ); II – 206 осіб із зайвою масою тіла (ЗМТ); III – 195 обстежених з ожирінням. Для оцінювання контролю БА використали опитувальник ACQ-5, а якості життя – AQLQ. Дослідження схвалено комісією з питань біоетики Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету. Статистичний аналіз результатів здійснили за допомогою програми SPSS-17.

**Результати.** За статтю та віком клінічні групи вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Проаналізували скарги, анамнестичні, клінічні й інструментальні показники, тяжкість перебігу, контроль захворювання та якість життя пацієнтів залежно від ІМТ. Встановили особливості БА, що асоційована з ожирінням. Виявили, що у хворих на БА з ожирінням вища частота обтяженої спадковості ( $p = 0,004$ ), загострень у холодну пору року ( $p = 0,001$ ), метеочутливості ( $p = 0,001$ ), гострих респіраторних захворювань ( $p = 0,001$ ) та стресу ( $p = 0,001$ ) як чинників загострень. Крім того, у них визначили вищу частоту поєднання неспецифічних тригерів ( $p = 0,001$ ) порівняно з пацієнтами із НМТ. Загострення, зумовлені цвітінням рослин, фіксували частіше у хворих на БА з НМТ (55,3 %) порівняно з пацієнтами з ожирінням (43,1 %).

Визначили особливості перебігу БА у пацієнтів з ожирінням порівняно з хворими на БА із НМТ, зокрема вищу частоту скарг на кашель і задишку (в спокій, при незначному фізичному навантаженні), загальну слабкість і втомлюваність, порушення сну та печію; частіше реєстрували нічні та денні симптоми на тлі застосування сальбутамолу, а також тяжкий і неконтрольований перебіг, що супроводжувався вираженішими обструктивними порушеннями з меншою зворотністю; більшу кількість випадків пневмоній та епізодів загострень; зафіксували нижчу якість життя пацієнтів.

**Висновки.** БА, асоційована з ожирінням, порівняно з БА з НМТ, має низку відмінностей: тригери загострення – неалергічні чинники, тяжкий перебіг, нижчий рівень контролю та гірша якість життя, вираженіша бронхіальна обструкція з меншою зворотністю.

**Ключові слова:**  
бронхіальна астма, ожиріння, тригери, симптоми, перебіг, контроль.

Запорізький медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 6(141).  
С. 511-517

\*E-mail:  
vlady\_dytko@ukr.net

## Clinical and functional characteristics of patients with bronchial asthma depending on body mass index

V. V. Kachkovska, V. F. Orlovskyi

**The aim of the study** was to investigate the relationship between body mass index (BMI) and clinical and anamnestic data in patients with bronchial asthma (BA).

**Material and methods.** 553 patients with BA and 95 apparently healthy individuals without medical or family history of asthma, allergy or atopy symptoms were examined. Patients were divided into three groups depending on BMI: Group I included 152 patients with normal body weight (NBW), II – 206 overweight patients, III – 195 with obesity. BA control was assessed by using the ACQ-5 questionnaire, and the AQLQ was used to assess quality of life. The study was approved by the Bioethics Commission of the Medical Institute of Sumy State University. Statistical analysis of the obtained results was carried out using the SPSS-17 program.

**Results.** There were no significant sex- and age-related differences ( $p > 0,05$ ) between clinical groups. Complaints, medical history, clinical and instrumental indicators, disease severity, control, and quality of life of patients were analyzed to identify features of BA associated with obesity. The study has found that BA patients with obesity experienced a higher frequency of positive family history ( $p = 0,004$ ), exacerbations during the cold season ( $p = 0,001$ ), sensitivity to weather changes ( $p = 0,001$ ), acute respiratory diseases ( $p = 0,001$ ), stress ( $p = 0,001$ ), and a combination of non-specific triggers ( $p = 0,001$ ) which could result in exacerbations compared to patients with NBW. Exacerbations caused by flowering plants were more common in BA patients with NBW (55.3 %) compared to those with obesity (43.1 %). When comparing BA in individuals with obesity to those with NBW, there were several distinctive features. These included a higher frequency of symptoms such as cough and shortness of breath at rest or with minor physical exertion, weakness, fatigue, sleep disturbances, heartburn; night and day symptoms when using salbutamol, a severe and uncontrolled course with more pronounced obstructive disorders and lower reversibility, pneumonia, exacerbation episodes, and lower quality of life.

**Conclusions.** BA with obesity compared to BA with NBW is characterized by a number of differences such as non-allergic factors as triggers, more severe course, lower level of control and quality of life, pain, pronounced bronchial obstruction with lower reversibility.

**Key words:**  
bronchial asthma, obesity, triggers, symptoms, course, control.

Zaporozhye medical journal,  
2023. 25(6), 511-517

У матеріалах GINA (2018) у переліку п'яти основних фенотипів бронхіальної астми (БА) визначено особливий фенотип – БА, що асоційована з ожирінням. Це зумовило актуальність продовження вивчення механізмів взаємного впливу та підходів до терапії цих захворювань [1]. Крім того, спостерігають прогресивне збільшення захворюваності на БА на тлі ожиріння у дорослих і дітей [2,3,4]. Зазначимо, що при цій коморбідності частіше визначають тяжкий перебіг, відсутність контролю, резистентність до лікування, загострення [5,6,7,8].

Результати численних досліджень пояснюють кілька патогенетичних механізмів взаємодії БА з ожирінням: механічний вплив жирової тканини на грудну клітку, супутня коморбідність (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, синдром апное), генетичні чинники, вплив прозапальних цитокінів, що продукуються адипоцитами та індукують хронічне низькоінтенсивне запалення [6,9,10,11]. Втім, питання щодо чіткого причиново-наслідкового впливу цих механізмів на клінічний перебіг фенотипу БА, асоційованого з ожирінням, залишається недостатньо вивченим. Тому в реальному клінічному середовищі здійснили детальний аналіз частоти основних скарг, анамнезу (тривалість захворювання, наявність обтяженої спадковості, професійних шкідливостей), сезонності та тригерів загострень, клінічних симптомів, тяжкості та контрольованості перебігу, обструктивних розладів, частоти ускладнень та якості життя в пацієнтів із різною масою тіла.

## Мета роботи

Вивчити клініко-анамнестичні дані хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 553 хворих на БА. В контрольну групу залучили 95 практично здорових осіб без симптомів БА, алергії та атопії в індивідуальному та сімейному анамнезі. Пацієнтів поділили на три групи залежно від індексу маси тіла (ІМТ): I група – 152 хворих із нормальною масою тіла (НМТ); II – 206 осіб із зайвою масою тіла (ЗМТ), III – 195 обстежених з ожирінням. За статтю та віком клінічні групи вірогідно не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Діагноз БА, тяжкість перебігу, рівень контролю встановлювали згідно з рекомендаціями GINA-2016 та її наступними версіями [1]. Ожиріння діагностували відповідно до наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» та рекомендаціями ВООЗ (1999), Європейської Асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2016). Величину ІМТ від  $18 \text{ кг/м}^2$  до  $24,9 \text{ кг/м}^2$  визначили як нормальну масу тіла, від  $25,0 \text{ кг/м}^2$  до  $29,9 \text{ кг/м}^2$  – як зайву, ІМТ понад  $30,0 \text{ кг/м}^2$  – як ожиріння. Вісцеральний тип ожиріння діагностували, якщо співвідношення обводу талії (ОТ) та обводу стегон (ОС) становило більше за 0,85 у жінок і понад 0,9 у чоловіків, а ОТ перевищував 94 см у чоловіків і 80 см у жінок.

Для оцінювання контролю БА використали опитувальник АСQ-5. Загальний бал обраховували як середнє арифметичне для 5 відповідей і трактували так: якщо

середній бал становив  $\leq 0,75$ , контроль БА оцінювали як хороший; 0,75–1,50 – як частковий,  $> 1,50$  – неконтрольований перебіг БА. Для оцінювання якості життя хворих на БА використовували AQLQ.

Дослідження схвалене комісією з питань біоетики Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету. Усі обстежені надали письмову інформовану згоду на участь.

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснили за допомогою програми SPSS-17.

## Результати

Згідно з результатами визначення ІМТ, НМТ зафіксували в 152 (27,5 %) осіб, ЗМТ – у 206 (37,3 %), ожиріння – у 195 (35,3 %) обстежених. У всіх пацієнтів з ожирінням діагностували його вісцеральний тип. Основні клінічні характеристики обстежених (вік, стать), вік дебюту та тривалість захворювання, а також відомості щодо спадковості, професійних шкідливостей, сезонності загострень БА та частоти неспецифічних тригерних чинників залежно від ІМТ наведено в *таблицях 1, 2*.

Отже, пацієнти з БА та ожирінням старші порівняно з хворими з НМТ і ЗМТ ( $p = 0,001$ ). Дебют БА у хворих з ожирінням зафіксовано в молодшому віці порівняно з обстеженими з НМТ, і тому тривалість захворювання у них також більша щодо показника осіб із НМТ і ЗМТ ( $p = 0,001$ ).

Обтяжений алергоанамнез частіше визначали у хворих із ЗМТ та ожирінням порівняно з НМТ, а вплив професійних шкідливостей – з майже однаковою частотою у хворих на БА з НМТ, ЗМТ та ожирінням. Аналіз сезонності загострень БА показав, що у групі пацієнтів з БА і НМТ вірогідно частіше загострення були зумовлені цвітінням рослин ( $p = 0,029$ ), а у хворих на БА з ожирінням – холодною порою року. Метеочутливість як причина загострення БА визначена майже у кожного другого пацієнта з ожирінням і майже у кожного хворого з НМТ і ЗМТ ( $p = 0,001$ ). Частота гострих респіраторних захворювань і стресових чинників як причин загострення також вірогідно відрізнялась залежно від ІМТ, найвища – у хворих на БА й ожиріння ( $p = 0,001$ ). Поеднання чинників загострення, якщо діагностовано коморбідність БА та ожиріння, фіксували вдвічі та у 3,5 рази частіше порівняно з хворими на БА із ЗМТ і НМТ ( $p = 0,001$ ).

Результати аналізу клінічних симптомів обстежених залежно від ІМТ наведено в *таблиці 3*. Визначили більшу частоту скарг на напади БА та потребу у прийманні салбутамолу у хворих на БА та ожиріння. Так, 5 і більше денних нападів на тиждень мають більше ніж половина пацієнтів з ожирінням, кожен третій із ЗМТ і лише 21,8 % із НМТ. Салбутамол 1–2 рази на день застосовували 48 % хворих із НМТ порівняно із 20,0 % пацієнтів з ожирінням. Щодо частоти нічних нападів, то 5 і більше нападів в місяць мали пацієнти з ожирінням; це в 1,7 і 1,5 рази частіше порівняно з хворими із НМТ і ЗМТ. Використання салбутамолу 6 і більше разів на день зафіксовано найчастіше у хворих з ожирінням. Отже, частота денних і нічних нападів, а також застосування салбутамолу є вірогідно вищими у хворих на БА, що асоційована з ожирінням (*табл. 3*).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму залежно від ІМТ

Показник, одиниці вимірювання	ІМТ <24,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 152	ІМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 206	ІМТ >30,0 кг/м <sup>2</sup> , n = 195	p	F/χ <sup>2</sup>
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,60 ± 0,16	26,90 ± 0,10	34,07 ± 0,26	0,001	F = 1002,2
Вік, роки	37,80 ± 1,27	41,90 ± 1,17	46,40 ± 1,19	0,001	F = 11,8
Стать, n (%)					
ж	95 (26,4 %)	138 (38,3 %)	127 (35,3 %)	0,68	χ <sup>2</sup> = 0,77
ч	57 (29,5 %)	68 (35,2 %)	68 (35,2 %)	0,65	χ <sup>2</sup> = 0,2
Вік дебюту, роки	21,30 ± 1,38	25,20 ± 1,16	19,40 ± 1,03	0,001	F = 6,94
Тривалість БА, роки	16,60 ± 0,75	16,70 ± 0,71	26,90 ± 1,24	0,001	F = 40,3

Таблиця 2. Анамнез, сезонність перебігу і чинники загострень БА, n (%)

Показник	ІМТ <24,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 152	ІМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 206	ІМТ >30,0 кг/м <sup>2</sup> , n = 195	p	χ <sup>2</sup>
Обтяжена спадковість	42 (20,5)	92 (44,9)	71 (34,6)	0,004	10,90
Професійні шкідливості	29 (28,4)	35 (34,3)	38 (37,3)	0,79	0,470
Сезонність					
Загострення у період цвітіння рослин	84 (55,3)	87 (42,2)	84 (43,1)	0,029	7,09
Загострення у холодну пору року	44 (28,9)	91 (44,2)	139 (71,3)	0,001	65,00
Метеочутливість	36 (23,7)	57 (27,7)	99 (50,8)	0,001	34,90
Гострі респіраторні захворювання	40 (26,3)	36 (17,5)	120 (61,5)	0,001	92,60
Фізичні навантаження	62 (40,8)	46 (22,3)	80 (41,0)	0,001	19,90
Стресові чинники	29 (19,1)	70 (33,9)	97 (49,7)	0,001	35,90
Поєднання чинників	32 (21,1)	75 (36,4)	144 (73,8)	0,001	23,80

Таблиця 3. Частота нападів у хворих на бронхіальну астму залежно від ІМТ

Показник	ІМТ <24,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 152		ІМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 206		ІМТ >30,0 кг/м <sup>2</sup> , n = 195		p	χ <sup>2</sup>	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Частота денних нападів із застосуванням сальбутамолу, п/тиждень	0	21	13,8	18	8,8	0	0	0,001	83,25
	1–2	73	48,0	93	45,1	39	20,0		
	3–4	25	16,4	27	13,1	54	27,7		
	≥5	33	21,8	68	33,0	102	52,3		
Частота нападів із застосуванням сальбутамолу, вночі/місяць	0	40	26,3	54	26,2	19	9,7	0,001	27,79
	1–2	52	34,2	61	29,6	65	33,3		
	3–4	27	17,8	51	24,8	47	24,1		
	≥5	33	21,7	40	19,4	64	32,9		
Частота застосування сальбутамолу, п/день	0	74	48,7	90	43,7	6	3,1	0,001	128,02
	1–2	41	27,0	41	19,9	77	39,5		
	3–4	13	8,5	26	12,6	40	20,5		
	≥5	24	15,8	49	23,8	72	36,9		

Результати оцінювання основних скарг пацієнтів і даних об'єктивного обстеження хворих на БА залежно від ІМТ наведено в таблиці 4. Крім типових нападів ядухи, обстежені мали скарги на кашель, задишку, загальну втомлюваність, серцебиття, головний біль, порушення сну. Під час об'єктивного огляду виявили хрипи та ознаки емфіземи легень. Встановили, що частота скарг, крім відчуття посиленого серцебиття, вірогідно відрізнялась залежно від ІМТ (табл. 4). Так, кашель (і сухий, і вологий) визначали частіше у хворих з ожирінням порівняно з пацієнтами з НМТ. Задишка турбувала майже всіх хворих на БА та ожиріння, вірогідно частіше порівняно з пацієнтами з ЗМТ і НМТ (p = 0,001).

Проаналізувавши тяжкість задишки залежно від фізичного навантаження, зауважимо: у спокої вона вдвічі частіша в пацієнтів з ожирінням порівняно з хворими з ЗМТ, у 2,6 раза – порівняно з пацієнтами з НМТ. Задишку під час незначного та значного фізичного навантаження також частіше фіксували у хворих на БА й ожиріння порівняно з пацієнтами з ЗМТ і НМТ. Це свідчить про зв'язок інтенсивності задишки у хворих на БА та ІМТ.

Загальна слабкість і втомлюваність у 3,3 раза частіше у хворих на БА й ожиріння порівняно з пацієнтами з НМТ, у 2,9 раза – порівняно з хворими з ЗМТ (p = 0,001). Скарги на печію в пацієнтів з ожирінням у 4,3 та 3,0 раза частіше порівняно з пацієнтами з НМТ і ЗМТ. Порушення сну фіксували в кожного другого пацієнта з ожирінням, в кожного третього з ЗМТ і кожного четвертого з НМТ. Вірогідних відмінностей за частотою хрипів (p = 0,07) та ознак емфіземи легень (p = 0,98) залежно від ІМТ не виявили.

В усіх обстежених визначали тяжкість перебігу БА, діагностували легку, середньої тяжкості або тяжку персистуючу БА. 3-поміж 553 обстежених із БА – 88 (15,91 %) пацієнтів із легким перебігом, 175 (31,65 %) – із перебігом середньої тяжкості, 290 (52,44 %) осіб із тяжким перебігом хвороби. Результати аналізу тяжкості перебігу БА та контролю її перебігу залежно від ІМТ наведено в таблиці 5.

Тяжкий перебіг захворювання спостерігали у хворих на БА з ожирінням у 2,0 та 1,7 раза частіше порівняно з пацієнтами, які мали НМТ та ЗМТ. Загалом у когорті тяжкого перебігу 49,3 % хворих на ожиріння, 31,4 %

Таблиця 4. Скарги та дані об'єктивного обстеження хворих на бронхіальну астму залежно від ІМТ

Скарги хворих		ІМТ <24,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 152		ІМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 206		ІМТ >30,0 кг/м <sup>2</sup> , n = 195		p	χ <sup>2</sup>
		n	%	n	%	n	%		
Кашель	немає	74	48,7	96	46,6	61	31,3	0,002	17,2
	сухий	42	27,6	49	23,8	75	38,5		
	з мокротинням	36	23,7	61	29,6	59	30,2		
Задишка	немає	90	59,2	110	53,4	13	6,7	0,001	163,2
	у спокої	6	3,9	11	5,3	20	10,3		
	при незначному навантаженні	17	11,2	24	11,7	98	50,3		
	при значному навантаженні	39	25,7	61	29,6	64	32,8		
Загальна слабкість, втомлюваність	немає	113	74,3	145	70,4	30	15,4	0,001	163,1
	є	39	25,7	61	29,6	165	84,6		
Відчуття серцебиття	немає	53	34,9	81	39,3	67	34,4	0,532	1,26
	є	99	65,1	125	60,7	128	65,6		
Головний біль	немає	92	60,5	90	46,9	163	87,2	0,001	69,4
	є	60	39,5	102	53,1	24	12,8		
Печія	немає	125	82,2	153	74,3	44	22,6	0,001	159,8
	є	27	17,8	53	25,7	151	77,4		
Порушення сну, безсоння	немає	112	73,7	136	66,0	98	50,3	0,001	35,9
	є	40	26,3	70	34,0	97	49,7		
Хрипи	немає	26	17,1	44	21,4	56	28,7	0,07	8,43
	сухі	64	42,1	89	43,2	81	41,5		
	вологі	62	40,8	73	35,4	58	29,8		
Емфізема	немає	128	84,2	172	83,5	164	84,1	0,98	0,04
	є	24	15,8	34	16,5	31	15,9		

Таблиця 5. Тяжкість перебігу та контроль бронхіальної астми залежно від ІМТ, n (%), M ± m

Показник	ІМТ <24,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 152	ІМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 206	ІМТ >30,0 кг/м <sup>2</sup> , n = 195	χ <sup>2</sup> /F	p
Легкий перебіг, n = 88	64 (42,1)	11 (5,3)	13 (6,7)	153,3	0,001
Середній перебіг, n = 175	32 (21,1)	104 (50,5)	39 (20,0)		
Тяжкий перебіг, n = 290	56 (36,8)	91 (44,2)	143 (73,3)		
Симптоми					
Нічні	1,40 ± 0,10	1,48 ± 0,09	2,03 ± 0,09	13,1	0,001
Ранкові	1,45 ± 0,10	1,47 ± 0,09	2,29 ± 0,10	24,1	0,001
Обмеження активності	1,04 ± 0,09	1,24 ± 0,09	1,96 ± 0,09	28,2	0,001
Задишка	1,34 ± 0,1	1,28 ± 0,09	2,03 ± 0,09	20,0	0,001
Загальна оцінка	1,3 ± 0,08	1,35 ± 0,08	2,07 ± 0,08	30,6	0,001
Контроль					
Повний, n = 189	75 (49,3)	97 (47,1)	17 (8,7)	92,5	0,001
Частковий, n = 162	41 (27,0)	52 (25,2)	69 (35,4)		
Неконтрольований перебіг, n = 202	36 (23,7)	57 (27,7)	109 (55,9)		

осіб із ЗМТ, 19,3 % обстежених із НМТ. У разі перебігу середньої тяжкості переважно більшість становили хворі із ЗМТ (59,4 %), а при легкому перебігу превалювали пацієнти із НМТ (72,7 %). Отже, тяжкий перебіг БА частіше діагностували у хворих на ожиріння, легкий – переважно в осіб із НМТ.

Дослідження частоти, виразності основних клінічних симптомів та аналіз загальної оцінки контролю у хворих на БА залежно від ІМТ показали, що нічні й ранкові симптоми БА, задишку, утруднене дихання вірогідно частіше фіксували у хворих на ожиріння порівняно з пацієнтами з НМТ і ЗМТ (p = 0,001 для усіх чинників). Це свідчить про тяжкий перебіг захворювання у них.

Цей факт підтверджено під час загального оцінювання рівня контролю БА, що виявився найнижчим у пацієнтів із супутнім ожирінням. Неконтрольовану БА вірогідно частіше діагностували у хворих на супутне

ожиріння порівняно з пацієнтами із НМТ і ЗМТ. Під час аналізу рівня контролю БА встановили значущі відмінності за частотою контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої БА залежно від ІМТ. Так, серед пацієнтів із неконтрольованою БА 54,0 % – хворі на ожиріння, 28,2 % – із ЗМТ, 17,8 % – із НМТ.

Бальне оцінювання також підтвердило нижчий рівень контролю БА, що асоційована з ожирінням. Ця асоціація може свідчити про обтяжливий вплив ожиріння на перебіг і контроль захворювання. Відомо, що виразність клінічних симптомів (напади ядухи, задишка, зниження толерантності до фізичного навантаження) – прояви інтенсивності бронхообструктивного синдрому. Тому здійснили дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з використанням бронходилатаційного тесту у пацієнтів із БА, враховуючи ІМТ. Результати наведено в таблиці 6.



Таблиця 6. Функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму залежно від ІМТ

Показник, одиниці вимірювання	ІМТ <24,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 152	ІМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 206	ІМТ >30,0 кг/м <sup>2</sup> , n = 195	p	F
ОФВ <sub>1</sub> , %	75,20 ± 0,83	73,50 ± 0,87	53,50 ± 0,94	0,001	182,5
ФЖЄЛ, %	85,80 ± 0,84	86,90 ± 0,90	76,90 ± 1,12	0,001	37,1
ΔОФВ <sub>1</sub> , %	15,30 ± 0,27	16,50 ± 0,24	14,10 ± 0,26	0,001	26,4
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЄЛ	98,10 ± 1,54	93,50 ± 4,70	56,50 ± 3,40	0,001	46,9

Таблиця 7. Частота ускладнень бронхіальної астми залежно від ІМТ, n (%)

Показник, одиниці вимірювання	Загалом	ІМТ <24,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 152	ІМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 206	ІМТ >30,0 кг/м <sup>2</sup> , n = 195	p	F
Потреба у застосуванні системних стероїдів ≥3 рази на рік	385 (69,6)	99 (25,7)	154 (40,0)	132 (34,3)	0,113	4,36
<2 епізоди загострення за попередній рік	175 (31,6)	41 (23,4)	53 (30,3)	81 (46,3)	0,001	96,1
≥3 епізоди загострення за попередній рік	186 (33,6)	33 (17,7)	55 (29,6)	98 (52,7)		
Пневмонія в анамнезі	196 (35,4)	29 (14,8)	70 (35,7)	97 (49,5)	0,001	37,6

Таблиця 8. Якість життя хворих на бронхіальну астму залежно від ІМТ

Показник	ІМТ <24,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 152	ІМТ 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , n = 206	ІМТ >30,0 кг/м <sup>2</sup> , n = 195	F	p
Симптоми	5,82 ± 0,07	5,15 ± 0,09	4,58 ± 0,09	44,2	0,001
Емоційний стан	5,99 ± 0,06	5,18 ± 0,10	4,69 ± 0,10	43,5	0,001
Зовнішні подразники	5,95 ± 0,06	5,16 ± 0,11	4,66 ± 0,09	43,6	0,001
Обмеження активності	5,97 ± 0,07	5,12 ± 0,12	4,67 ± 0,11	41,3	0,001
Загальна оцінка	5,94 ± 0,05	5,15 ± 0,09	4,65 ± 0,09	50,3	0,001

Встановили, що ступінь порушень ОФВ<sub>1</sub>, ЖЄЛ, індексу Тіффо максимальний у хворих на БА й ожиріння. Інтенсивність бронхообструктивного синдрому у хворих на БА й ожиріння істотно збільшується, поєднується з його нижчою зворотністю.

Імовірно, поєднання БА й ожиріння може не лише поглиблювати порушення прохідності дихальних шляхів, але й впливати на процеси ремоделювання дрібних дихальних шляхів. Підтвердженням цього є нижчий рівень зворотності бронхіальної обструкції у пацієнтів з ожирінням.

Результати аналізу частоти ускладнень БА показали, що потреба у застосуванні системних глюкокортикоїдів три і більше разів протягом року, а також пневмоній в анамнезі обстежених хворих наведено в таблиці 7. Встановили, що 385 (69,6 %) хворих мали потребу в застосуванні системних стероїдів тричі і більше разів на рік для лікування загострень БА. Не виявили вірогідної різниці за необхідністю використання системних глюкокортикоїдів залежно від ІМТ (p = 0,113). У хворих на БА й ожиріння зафіксували більшу кількість епізодів загострень загалом та ≥3 на рік порівняно з пацієнтами з ЗМТ і НМТ (p = 0,001). Частота пневмоній в анамнезі також вірогідно вища при ожирінні (p = 0,001) порівняно з когортами хворих із НМТ і ЗМТ (табл. 7).

Результати дослідження якості життя за опитувальником AQLQ наведено в таблиці 8. Встановили, що показники якості життя (ЯЖ) у хворих на БА знижені порівняно з розрахунковим максимумом (7 балів) внаслідок обмеження активності та наявності симптомів, що спричиняли порушення емоційного стану. Виразність цих змін посилювалася зі збільшенням ІМТ (від НМТ до ЗМТ і ожиріння).

Загальна оцінка ЯЖ нижча у хворих на БА й ожиріння порівняно з пацієнтами із ЗМТ і НМТ.

## Обговорення

У багатьох дослідженнях показано, що ожиріння – важливий фактор ризику й модифікатор БА у дітей і дорослих [3,4,9]. Пацієнти з ожирінням мають підвищений ризик розвитку БА, а хворі на БА, що асоційована з ожирінням, мають більше симптомів, частіші й тяжчі загострення, знижену реакцію на базисну терапію, гіршу ЯЖ [9]. Результати нашого дослідження, в яке залучили 553 хворих на БА, зокрема щодо анамнестичних даних пацієнтів із БА залежно від ІМТ, показали: в осіб із БА й ожирінням частішими були обтяжена спадковість, загострення у холодну пору року, метеочутливість, гострі респіраторні захворювання та стрес як чинники загострення. Крім того, у них визначили поєднання неспецифічних тригерів порівняно з хворими на БА із НМТ. Це підтверджує відомості про те, що атопію та еозинофільне запалення діагностують рідше у пацієнтів з ожирінням порівняно з пацієнтами із НМТ [10].

У результаті нашого дослідження встановили: у хворих на БА в поєднанні з ожирінням частіше скарги на кашель, задишку в спокої, виникнення її при незначному фізичному навантаженні, загальну слабкість і втомлюваність, порушення сну та печію як прояв гастроєзофагеальної рефлексної хвороби, нічних і денних симптомів, застосування сальбутамолу порівняно з хворими на БА із НМТ. Ці дані зіставні з результатами попередніх досліджень [6,9,10,11].

Щодо тяжкого й неконтрольованого перебігу, що супроводжується більш вираженими обструктивними порушеннями ФЗД та нижчою зворотністю бронхіальної обструкції, у хворих на БА, асоційовану з ожирінням, порівняно з пацієнтами з БА і НМТ, то наші дані зіставні з переважною більшістю результатів вітчизняних [12] та іноземних [8,13,14,15,16] дослідників. Так, Dixon A. et al. дослідили зв'язок між ожирінням і порушенням ФЗД,

проаналізували механічні та запальні ефекти ожиріння, що можуть спричинити зміни легеневої функції [14]. Feshchenko Yu. I. et al. поряд зі зниженням показників ФЗД, більш вираженим ступенем обструкції дихальних шляхів у хворих на БА з ожирінням виявили тенденцію до затримки вуглекислоти в організмі [12].

Наші результати щодо збільшення частоти ожиріння при тяжкому перебігу БА та зв'язку тяжкості перебігу БА з ожирінням підтверджують, що ожиріння може бути обтяжливим фактором перебігу БА. Ці дані збігаються з результатами інших дослідників [6].

Зафіксований гірший контроль перебігу БА на тлі ожиріння підтверджує результати попередніх досліджень. Так, Çelebi Sözenler Z. et al., Forno E. et al. показали: контроль БА гірший у пацієнтів з ожирінням, незважаючи на оптимальне лікування. Це доводить наявність зв'язку між ожирінням і контролем БА [8,16].

Наші результати щодо вищої частоти пневмоній і загострень у хворих на БА й ожиріння, а також нижчої якості життя також підтвержені даними інших авторів [9,10,11].

Втім, в окремих дослідженнях не виявлено зв'язку між ожирінням і тяжкістю перебігу БА, ФЗД і контролем БА [17]. Це можна пояснити тим, що БА, асоційована з ожирінням, є гетерогенною, включає специфічні фенотипи, зумовлені певними генетичними чинниками, різним віком дебюту захворювання та різними патофізіологічними механізмами [4,5,18]. Ці аспекти нині активно вивчають, вони є актуальним напрямом наступних досліджень.

## Висновки

1. У результаті аналізу анамнестичних, клінічних та інструментальних показників, тяжкості перебігу, контролю захворювання та якості життя пацієнтів залежно від індексу маси тіла визначили особливості бронхіальної астми, що асоційована з ожирінням.

2. У хворих на бронхіальну астму й ожиріння визначили вищу частоту обтяжливості, загострень у холодну пору року, метеочутливості, гострих респіраторних захворювань та стресу як чинників загострення, а також поєднання неспецифічних тригерів.

3. У пацієнтів з бронхіальною астмою, що асоційована з ожирінням, зафіксовано частіші скарги на кашель, задишку в спокої та виникнення її при незначному фізичному навантаженні, загальну слабкість і втомлюваність, порушення сну та печію.

4. У хворих на бронхіальну астму на ожиріння частіше визначали нічні та денні симптоми на тлі застосування сальбутамолу, тяжкий і неконтрольований перебіг захворювання, що супроводжувався вираженишими обструктивними порушеннями функції зовнішнього дихання та нижчою зворотністю бронхіальної обструкції, пневмоній та епізодів загострень.

5. Пацієнти з бронхіальною астмою на тлі ожиріння мали нижчу якість життя.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати досліджень щодо визначення окремого фенотипу бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, можуть бути підґрунтям для розроблення особливих підходів до лікування таких пацієнтів.

## Подяка

Колектив авторів висловлює особливу подяку всім захисникам України за можливість продовжувати свою наукову та практичну роботу.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 19.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 24.10.2023

## Відомості про авторів:

Качковська В. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9563-5425

Орловський В. Ф., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5951-5047

## Information about authors:

Kachkovska V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine with the Center of Respiratory Medicine, Sumy State University, Ukraine.

Orlovskiy V. F., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Family Medicine with a Course of Dermatovenerology, Sumy State University, Ukraine.

## References

1. Global Initiative for Asthma. (2016). *Global strategy for asthma management and prevention*. Retrieved from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2016-GINA.pdf>
2. National Center for Environmental Health. (2021). *AsthmaStats. Asthma and obesity*. Retrieved from: [https://www.cdc.gov/asthma/asthma\\_stats/percentage\\_people\\_asthma\\_obese.pdf](https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/percentage_people_asthma_obese.pdf)
3. Fainardi, V., Passadore, L., Labate, M., Pisi, G., & Esposito, S. (2022). An Overview of the Obese-Asthma Phenotype in Children. *International journal of environmental research and public health*, 19(2), 636. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020636>
4. Farzan, S., Coyle, T., Coscia, G., Rebaza, A., & Santiago, M. (2022). Clinical Characteristics and Management Strategies for Adult Obese Asthma Patients. *Journal of asthma and allergy*, 15, 673-689. <https://doi.org/10.2147/JAA.S285738>
5. Ross, M. K., Romero, T., Sim, M. S., & Szilagyi, P. G. (2019). Obese- and allergic-related asthma phenotypes among children across the United States. *The Journal of asthma*, 56(5), 512-521. <https://doi.org/10.1080/002770903.2018.1466317>
6. Fitzpatrick, A. M., Mutic, A. D., Mohammad, A. F., Stephenson, S. T., & Grunwell, J. R. (2022). Obesity Is Associated with Sustained Symptomatology and Unique Inflammatory Features in Children with Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 10(3), 815-826. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.020>
7. Lugogo, N., Francisco, D., Addison, K. J., Manne, A., Pederson, W., Ingram, J. L., Green, C. L., Suratt, B. T., Lee, J. J., Sunday, M. E., Kraft, M., & Ledford, J. G. (2018). Obese asthmatic patients have decreased surfactant protein A levels: Mechanisms and implications. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(3), 918-926.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.028>
8. Forno, E., & Celedón, J. C. (2017). The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 17(2), 123-130. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000339>
9. Peters, U., Dixon, A. E., & Forno, E. (2018). Obesity and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141(4), 1169-1179. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004>
10. Villeneuve, T., & Guilleminault, L. (2020). Asthme et obésité de l'adulte [Asthma and obesity in adults]. *Revue des maladies respiratoires*, 37(1), 60-74. [in French]. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2019.03.016>
11. Reyes-Angel, J., Kaviany, P., Rastogi, D., & Forno, E. (2022). Obesity-related asthma in children and adolescents. *The Lancet. Child & adolescent health*, 6(10), 713-724. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00185-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00185-7)

12. Feshchenko, Yu. I., Gumeniuk, G. L., Gumeniuk, M. I., Zaikov, S. V., Rekalova, O. M., & Opimakh, S. H. (2019). Lung ventilation impairment in asthma patients with obesity. *Zaporozhye medical journal*, 21(6), 733-738. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.6.186486>
13. Khalid, F., & Holguin, F. (2018). A review of obesity and asthma across the life span. *The Journal of asthma*, 55(12), 1286-1300. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1424187>
14. Dixon, A. E., & Poynter, M. E. (2016). Mechanisms of Asthma in Obesity. Pleiotropic Aspects of Obesity Produce Distinct Asthma Phenotypes. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 54(5), 601-608. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0017PS>
15. Kim, M., Cho, S. H., Jung, J. W., Choi, B. W., Kim, S. H., Park, H. K., Jang, A. S., Jin, H. J., Shin, Y. S., Kim, M. H., Lee, J. H., Park, J. W., Kwon, J. W., Lee, T., Kim, S., Kim, T. B., Choi, J. H., & COREA investigators (2022). Association between obesity and lung function changes by sex and age in adults with asthma. *The Journal of asthma*, 59(1), 59-69. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1839904>
16. Çelebi Sözüner, Z., Aydın, Ö., Mungan, D., & Misirligil, Z. (2016). Obesity-asthma phenotype: Effect of weight gain on asthma control in adults. *Allergy and asthma proceedings*, 37(4), 311-317. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3949>
17. Jiang, D., Wang, L., Ding, M., Bai, C., Zhu, X., & Chen, O. (2020). Association between Body Mass Index Status and Childhood Asthma Control. *Childhood obesity (Print)*, 16(4), 274-280. <https://doi.org/10.1089/chi.2020.0029>
18. Mohan, A., Grace, J., Wang, B. R., & Lugogo, N. (2019). The Effects of Obesity in Asthma. *Current allergy and asthma reports*, 19(10), 49. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0877-z>

# Oncological standards in the treatment of diffuse inflammatory diseases of the colon

O. I. Poyda<sup>1</sup> A,E,F, V. M. Melnyk<sup>1</sup> \*B,C,D

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

## Key words:

colon, ulcerative colitis, Crohn's disease, malignancy, oncoprevention.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(6), 518-522

\*E-mail: qwerasd.v@ukr.net

**Aim.** To improve the effectiveness of cancer prevention and the results of surgical treatment in diffuse inflammatory diseases of the colon by identifying and using risk factors for malignancy, improving diagnostic methods, surgical strategy and tactics.

**Materials and methods.** Using generally accepted oncological standards, 36 patients with diffuse inflammatory diseases of the colon were operated on. There were 20 (55.6 %) patients with ulcerative colitis and 16 (44.4 %) with Crohn's disease of the colon. There were 19 (52.7 %) men and 17 (47.3 %) women. The patients' age ranged from 21 to 56 years. When performing surgical interventions, we were guided by the studied risk factors for malignancy, the provisions of the surgical strategy and tactics, that included the indication choice, the surgical intervention extent, and the ensuring of oncoprevention.

**Results.** The use of oncological standards, provisions of surgical strategy and tactics prevented the occurrence of postoperative mortality, malignancy of precancerous conditions, contributed to a decrease in the incidence of early postoperative complications to 5 (13.9 %), locoregional recurrence to 1 (2.8 %).

**Conclusions.** Determination of risk factors for malignancy, improvement of diagnostic methods, surgical strategy and tactics in diffuse inflammatory diseases of the colon contribute to the timely detection of precancerous conditions, malignancy and colon cancer, justification for the feasibility of performing surgical interventions using generally accepted oncological standards. Performing surgical interventions with the use of generally accepted oncological standards, proven provisions of strategy and tactics have made it possible to prevent the occurrence of malignization of precancerous conditions, cases of postoperative mortality, reduce the frequency of early postoperative complications to 5 (13.9 %) and locoregional recurrences to 1 (2.8 %).

## Ключові слова:

товста кишка, виразковий коліт, хвороба Крона, малігнізація, онкопrevenція.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 6(141). С. 518-522

## Онкологічні стандарти в лікуванні дифузних запальних захворювань товстої кишки

О. І. Пойда, В. М. Мельник

**Мета роботи** – покращити ефективність профілактики раку та результати хірургічного лікування при дифузних запальних захворюваннях товстої кишки шляхом визначення та використання факторів ризику виникнення малігнізації, удосконалення методів діагностики, хірургічної стратегії та тактики.

**Матеріали та методи.** Прооперували 36 пацієнтів із дифузними запальними захворюваннями товстої кишки, спираючись на загальноприйнятні онкологічні стандарти. З приводу виразкового коліту прооперували 20 (55,6 %) осіб, хвороби Крона товстої кишки – 16 (44,4 %). У дослідження залучили 19 (52,7 %) чоловіків і 17 (47,3 %) жінок віком 21–56 років. Під час виконання оперативних втручань керувалися опрацьованими факторами ризику виникнення малігнізації, положеннями хірургічної стратегії та тактики, що полягали у виборі показань, обсягу виконання оперативного втручання, забезпеченні онкопrevenції.

**Результати.** Використання онкологічних стандартів, положень хірургічної стратегії та тактики запобігало випадкам післяопераційної летальності, малігнізації передракових станів, сприяло зменшенню частоти виникнення ранніх післяопераційних ускладнень до 5 (13,9 %), локорегіональних рецидивів – до 1 (2,8 %).

**Висновки.** Визначення факторів ризику виникнення малігнізації, удосконалення методів діагностики, хірургічної стратегії та тактики при дифузних запальних захворюваннях товстої кишки сприяють своєчасному виявленню передракових станів, малігнізації та раку товстої кишки, а також обґрунтовують доцільність виконання хірургічних втручань із використанням загальноприйнятних онкологічних стандартів. Виконання хірургічних втручань відповідно до чинних онкологічних стандартів, опрацьовані положення стратегії та тактики дали змогу запобігти виникненню малігнізації передракових станів, післяопераційній летальності, зменшити частоту виникнення ранніх післяопераційних ускладнень (до 5 (13,9 %) випадків) і локорегіональних рецидивів (в 1 (2,8 %) хворого).

Diffuse inflammatory diseases, in particular, ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon, rank third among precancerous conditions after familial adenomatous polyposis and colon polyps [1,9]. Given the predominantly young age of patients, a significant incidence rate of 30–50 and 2–4 cases per 100,000 population a year for ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively, their significant prevalence in the specified population, ranging from 37 to 248 patients in the United States [9,10], 4.9 to 505.0 in

Europe [9,10], 35–60 in Ukraine [3,6] with a clear tendency to increase, a significant probability of malignancy in the range of 7.2–11.2 % with a disease duration of 20 years or more [7,8], the need and validity of timely diagnosis, adequate and effective treatment of these diseases should be considered as a significant contribution to the problem of colon cancer prevention.

An important feature of ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon is the difficult diagnosing of malignant



foci in the preoperative period before surgery. This is mainly due to the technical difficulties of colonoscopy as a result of existing complications, in particular, colonic stricture caused by scarring deformation of its walls, pseudo-obstruction caused by inflammatory paracolic infiltrates [4,5]. Most likely, this is the reason why foci of malignancy in 10.5–20.3 % of patients are detected retrospectively only during macroscopic and pathological examination of removed colon macropreparations [1,5].

These circumstances need the improvement of diagnostic methods, surgical strategy and tactics in diffuse inflammatory bowel disease, especially in the case of their prolonged course and a significant risk of chronic complications.

## Aim

To improve the effectiveness of cancer prevention and the results of surgical treatment in diffuse inflammatory diseases of the colon by identifying and using risk factors for malignancy, improving diagnostic methods, surgical strategy and tactics.

## Materials and methods

The implementation of the colon cancer prevention program was carried out by identifying and using the following risk factors for malignancy:

- disease duration of 8 years or more;
- chronic continuous course;
- chronic recurrent remitting course;
- resistance to conservative therapy (including hormone-dependent and hormone-resistant forms);
- severe dysplasia (intraepithelial neoplasia);
- total damage to the colon;
- severe lesions (III degree) in the mucous membrane according to endoscopic examination and endosonography, irreversible changes in the colonic wall;
- the presence of colonic strictures;
- the presence of primary sclerosing cholangitis;
- immunohistochemical examination: increased proliferative activity of epithelial cells, decreased apoptosis in ulcerative colitis, low level of apoptosis in Crohn's disease.

The above risk factors for malignancy indicated the aggressiveness of the disease course, the presence of significant irreversible morphological changes in the mucous membrane and other layers of the colonic wall, insufficient effectiveness and futility of further conservative treatment. That is why in case of prolonged course of diffuse inflammatory diseases of the colon, more than 8 years, in the presence of one or, especially, several of the above risk factors, patients were monitored annually with mandatory colonoscopy and biopsy for timely detection of malignant foci.

In addition, an algorithm for the prevention of colon cancer as a chronic complication of inflammatory diseases was developed and implemented in clinical practice. This algorithm included the following measures:

1. Timely and up-to-date diagnosis and differential diagnosis of inflammatory bowel disease;
2. Effective, disease-modifying, anti-relapse therapy as primary chemoprevention of colon cancer;

3. Endoscopic and morphological monitoring of the colon, especially in the presence of risk factors for malignancy;

4. Timely determination of indications and adequate (using oncological standards) surgical treatment.

The study was conducted at the Coloproctological Center of Ukraine – the main clinical base of the Department of Surgery No. 1 of Bogomolets National Medical University.

For the diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon, general clinical examination methods were used: analysis of complaints and medical history, results of objective examination methods, including palpation, percussion, auscultation; clinical and biochemical laboratory tests in blood, urine, and faeces.

Special methods of examination of the colon included proctological examination, namely, examination of the perianal area, digital rectal examination, anoscopy, rectomanoscopy; colonoscopy; pathological examination of biopsies; irrography in the phase of filling the colon with contrast and in the phase of emptying; esophagogastroduodenoscopy, capsule enteroscopy, balloon enteroscopy; abdominal ultrasound, endo-ultrasound examination; abdominal CT or MRI, CT or MRI enterocolonography, if indicated. Indications for CT or MRI enterocolonography were mostly cases of impossibility to perform colonoscopy and biopsy for technical reasons, in cases of complications, in particular, long tubular strictures of the colon.

Methods of endoscopic microscopy, in particular, laser confocal endomicroscopy, spectral color imaging, zoom (magnifying) endoscopy, which provide 1000-fold magnification and a significant resolution of up to 0.7 microns, the possibility of examining the surface and sub-surface structures of the intestinal canal wall, high-quality visualization of intramural blood vessels of small diameter, diagnosis of neoplasia without biopsy are quite informative in the practice of diagnosing diffuse inflammatory diseases of the colon and their complications. However, chromocolonoscopy and photodynamic colonoscopy were of great importance as topical diagnostic methods that help to determine the areas of localization of the most marked morphological changes. These methods were often used to identify foci of dysplasia and malignancy. This made it possible to perform a biopsy from the lesions and thus to increase the diagnostic accuracy with a significant reduction in the number of biopsies.

X-ray examinations were performed using a universal X-ray radiographic complex INDlagraf, ultrasound examinations were performed using a TOSHIBA Nemio XG apparatus, computed tomography – using a GENERAL ELECTRIC Maxima 128-slice digital computed tomography scanner, magnetic resonance imaging – using a PHILIPS ACHIEVA magnetic resonance imaging system (1.5 MRI).

Endoscopic examinations, in particular, video enteroscopy was performed using an EndoCapsule video capsule (Olympus), two-balloon enteroscopy – using an Olympus endoscopic system, esophagogastroduodenoscopy – GIF-HQ 190 (Olympus), colonoscopy – CF-HQ 190L (Olympus).

Pathological examinations were performed using a SIGETA BIOGENIC 40x–2000x LED Trino Infinity microscope.

In cases when it was impossible to objectify the state of the mucous membrane using endoscopic diagnostic methods, as well as CT, MRI colonography, with indications

for surgical intervention, the above risk factors for malignancy were guided by the above risk factors for malignancy. The use of risk factors for malignancy contributed to the justification of the expediency for using generally accepted oncological standards in surgical treatment.

These oncological standards include a high cross-section of the arteries of the right half of the colon: ileal and middle mesenteric arteries at the branches from the superior mesenteric artery; separate ligation of the inferior mesenteric artery in the immediate vicinity of the aorta and inferior mesenteric vein at the level of the lower edge of the pancreas, removal of the transverse, descending, sigmoid colon, mesorectum together with lymphatic collectors without damaging the fascial sheaths of these parts of the colon (mesocolon and mesorectumectomy).

## Results

In most cases, the use of general clinical examination methods, clinical and biochemical laboratory tests, and special methods made it possible to establish the diagnosis of ulcerative colitis or Crohn's disease of the colon, to conduct a differential diagnosis between these diseases, as well as with other types of colitis: specific bacterial, HIV-associated, ischemic, and pseudomembranous.

In chronic variants of diffuse inflammatory diseases, timely diagnosis of precancerous conditions, in particular, severe forms of dysplasia and malignancy, was of great importance. When performing traditional colonoscopy, dysplasia was diagnosed in 3.8 % and malignancy in 1.4 % of the examined patients. The use of topical methods, including chromocolonoscopy, contributed to a significant improvement in the quality of diagnosis. The above pathological conditions were diagnosed in 18.6 % and 7.2 % of the examined patients, respectively. However, the largest number of dysplasia and malignancy cases, in 29.7 % and 12.6 % of patients, respectively, were diagnosed retrospectively, based only on the results of macroscopic and pathological examination of removed colon macropreparations. In the vast majority of patients, foci of dysplasia and malignancy were found in areas of existing colon stricture inaccessible for colonoscopy.

Over the past 10 years, 36 patients were operated on using oncological standards. Ulcerative colitis was treated in 20 (55.6 %) and Crohn's disease in 16 (44.4 %). There were 19 men (52.7 %) and 17 women (47.3 %). The patients' age ranged from 21 to 56 years. Among the complications of the underlying disease, T3-4N0-1M0-1 stage colorectal cancer were diagnosed in 3 (8.3 %) patients in the preoperative period. Of these, 2 had Crohn's disease of the colon and 1 had ulcerative colitis. Foci of malignancy were detected in 9 (25.0 %), severe mucosal dysplasia – in 20 (55.6 %), and colonic stricture – in 8 (22.2 %). Concomitant diseases were diagnosed in 14 (38.9 %) patients. Of these, hypertension was diagnosed in 4, coronary heart disease in 3, diabetes mellitus in 3, varicose veins of the superficial veins of the lower extremities in 2, and duodenal ulcer in 2.

The radical stage of surgical intervention in 19 (52.8 %) patients consisted of colectomy, ultra-low resection of the rectum, mucosectomy of the surgical anal canal, in 7 (19.4 %) patients – colectomy with rectal extirpation, in 10 (27.8 %) – segmental resections of the colon. One patient

with liver metastases underwent a cytoreductive colectomy and rectal extirpation. Segmental resections of the colon were performed exclusively for Crohn's disease, in particular, resection of the ileocecal junction in 3 patients, right-sided hemicolectomy in 2, resection of the transverse colon in 2, left-sided hemicolectomy and sigmoidectomy in 2 and 1 patient, respectively. When performing these local resections, only the areas of existing complications were removed: malignancy according to oncological standards, strictures, severe forms of dysplasia.

In the early postoperative period, complications occurred in 5 (13.9 %) patients: pelvic cavity abscess (abscessing hematoma) – 2, surgical wound suppuration – 1, pneumonia – 1, acute pyelocystitis – 1. Complications were treated in accordance with generally accepted standards. No cases of postoperative mortality were observed. These complications due to effective treatment did not significantly affect the quality of rehabilitation of the operated patients. In the late postoperative period, owing to staged monitoring, an implantation metastasis in the walls of the presacral area was timely diagnosed in 1 (2.8 %) patient, which was removed from the perineum. In 1 (2.8 %) patient, metastatic liver disease progressed. As a result, she was treated with symptomatic therapy. No locoregional recurrences were observed in patients with established foci of malignancy in the period before surgery, as well as in patients operated on with existing risk factors for malignancy.

## Discussion

The surgical treatment of patients with diffuse inflammatory diseases of the colon was guided by the provisions of the developed surgical strategy and tactics. The concept of surgical strategy included the performance of surgical interventions before the onset or under conditions of high risk for complications that could pose a threat to patients' life, the performance of sufficiently radical surgical interventions, if possible, with a primary reconstructive and restorative stage, organ-preserving surgical interventions in Crohn's disease. The strategy principle was to refuse unreasonable extensive resections in Crohn's disease, since the risk of this disease recurrence in other anatomical parts of the intestinal canal and the risk of complications, the need for repeated surgical interventions in this regard was quite plausible.

The surgical tactics included the following provisions, namely diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease, differential diagnosis with other types of colitis, justification of indications for surgical treatment depending on the disease clinical course, in particular the occurrence of complications, choice of method and extent of the radical stage of surgery, justification of the feasibility of performing and choosing a method of reconstructive and restorative stage, prediction and prevention of postoperative complications, adequate management of the postoperative period.

An important component of the surgical tactics was the justification of the feasibility of performing a surgical intervention. In that case, we used proven relative and absolute indications. The relative indications included irreversible morphological changes in the colonic wall in the form of "ulcerative lakes" of significant size in ulcerative colitis and deep ulcers in Crohn's disease; severe dysplasia (D III) – intraepithelial neoplasia; variants of chronic disease for 8

years or more, as well as recurrent with signs of progression and continuous, refractory to conservative therapy, especially steroid-dependent and steroid-resistant forms that significantly limit or make it impossible to use steroid drugs; total colon involvement; systemic complications with skin, eye, joint, internal organ damage; growth and developmental delay in adolescents. These relative indications were considered a priority, as their presence indicated the absence of life-threatening complications and, at the same time, the inappropriateness of further conservative treatment and the most favorable conditions for surgical interventions.

Absolute indications for surgical treatment indicated the presence of life-threatening complications or a sufficiently high risk of their occurrence. Absolute indications included acute complications, in particular, peritonitis and profuse bleeding into the intestinal lumen; toxic dilatation of the colon, mainly in ulcerative colitis, as well as chronic complications: colon cancer, paracolic inflammatory infiltrates, colonic stricture with signs of chronic obstruction, perianal lesions with anal sphincter destruction. Absolute indications also included aggressive variants of diffuse inflammatory diseases: acute (fulminant) attack of colitis with total colon damage, with ineffective conservative therapy for 7–10 days, as well as severe recurrent colitis with total damage and no effect from complex (basic) treatment for 3–4 weeks.

The choice of the radical stage extent of surgical interventions in diffuse inflammatory diseases of the colon depended on the disease diagnosis, the nature of its clinical course, namely, the occurrence of acute or chronic complications, the severity of morphological changes in the digestive tract walls. The standard radical stage of surgical treatment for ulcerative colitis and Crohn's disease with total colon involvement was considered to be colectomy, ultra-low resection of the rectum, and mucosectomy of the surgical anal canal. Colectomy with rectal extirpation and monoileostomy were performed in the above diseases with total colon involvement, as well as destruction of the anal sphincters, or an existing tumor or malignancy in the lower ampullary rectum. Colectomy with resection of the rectum, monoileostomy were performed in acute complications of ulcerative colitis and Crohn's disease when the primary reconstructive and restorative stage of surgery was impossible. Segmental resections such as removal of the ileocecal junction, right-sided hemicolectomy, resection of the transverse colon, left-sided hemicolectomy, sigmoidectomy were performed for complicated Crohn's disease with localized damage to the relevant parts of the colon.

Crucial importance was attached to the performance of reconstructive and restorative surgical interventions after large-scale radical operations, in particular, colectomy with ultra-low resection of the rectum by mucosectomy of the surgical anal canal, as well as after colectomy and rectum extirpation. After these operations, more advanced author's pelvic small bowel reservoirs and ileo-endoanal anastomoses, as well as retaining reservoir and retaining non-reservoir lifelong ileostomies were used. The reconstructive and restorative stage of surgery slowed down the transit of the small intestine contents, increased the time of its contact with the mucous membrane surface, thus improving the process of intestinal digestion and absorption, as well as contributed to a decrease in the frequency of stool

approaching the physiological norm, and the manifestations of post-colectomy syndrome. The use of more advanced ileo-endoanal anastomoses compared to reservoir-anal anastomoses helped to reduce the load on the anal sphincter apparatus and improve the function of anal retention. These reconstructive and restorative surgical interventions promoted a significant improvement in the functional outcomes and quality of life of the operated patients.

## Conclusions

1. Determination of risk factors for malignancy, improvement of diagnostic methods, surgical strategy and tactics in diffuse inflammatory diseases of the colon contribute to the timely detection of precancerous conditions, malignancy and colon cancer, justification of the feasibility of performing surgical interventions using generally accepted oncological standards.

2. Surgical interventions using generally accepted oncological standards, developed strategy and tactics allowed to prevent the occurrence of precancerous condition malignant transformation, cases of postoperative mortality, reduce the incidence of early postoperative complications to 5 (13.9 %) and locoregional recurrence to 1 (2.8 %).

**Prospects for further research.** Improvement of diagnostics and surgical treatment for complicated forms of diffuse inflammatory bowel disease.

## Acknowledgements

The authors express their sincere gratitude to the staff of the Department of Surgery 1 of the Bogomolets National Medical University for their assistance in the study implementation.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 08.09.2023

Схвалено до друку / Accepted: 20.10.2023

## Information about the authors:

Poyda O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0001-9443-6304

Melnyk V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.  
ORCID ID: 0000-0003-4788-546X

## Відомості про авторів:

Пойда О. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Мельник В. М., д-р мед. наук, професор каф. хірургії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

## References

- Belyanskii, L. S., Poyda, A. I., Kucher, N. D., Mel'nik, V. M., & Krivoruk, M. I. (2016). Obosnovanie ispolzovaniya onkologicheskikh standartov v lechenii semeinogo adenomatoznogo polipoza i diffuznykh vospalitelnykh zabolevaniy stoltsy kishki. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal*, (Suppl 1), 67. [in Russian].
- Zakharash, M. P. (2022). Etapy stanovlennia, suchasnyi stan prok-tolohichnoi dopomohy v Ukraini, yii problemy, perspektivy rozvytku ta

- osoblyvosti orhanizatsii v umovakh viiny, epidemii Covid-19. *Klinichna khirurgiia*, 89(9-10, Suppl), 4-8. [in Ukrainian].
3. Zakharash, M. P., Kucher, M. D., Zakharash, Yu. M., Yakovenko, V. O., & Moroz, V. V. (2016). Suchasna stratehiia diahnostyky i likuvannia nespetsyfichnogo vyrazkovoho kolitu : shcho novoho i v chomu vidminnosti ostannikh konsensusiv, pohliadiv i perekonan? *Klinichna khirurgiia*, (10.3), 125-126. [in Ukrainian].
  4. Poida, O. I., & Melnyk, V. M. (2014). *Vosstanovitelnye i rekonstruktivno-vosstanovitelnye operatsii na tolstoi kyshke*. Kyiv: Izdatelskiy tsentr "Imidzh Ukrainy". [in Russian].
  5. Poida, O. I., Melnyk, V. M., Kucher, M. D., & Kryvoruk, M. I. (2022). Onkolohichni standarty khirurgichnogo likuvannia zapalnykh zakhvoriuvan tovstoi kyshky. *Klinichna khirurgiia*, 89(9-10, Suppl), 43-44. [in Ukrainian].
  6. Rusin, V. I., Chobei, S. M., Sirchak, Ye. S., & Krch, K. L. (2016). Suchasnyi pidkhid do khirurgichnogo likuvannia uskladnenykh form khvoroby Krona. *Klinichna khirurgiia*, (10.3), 127. [in Ukrainian].
  7. Haridy, J., Sood, S., & Nicoll, A. (2018). Reply. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 16(1), 149-150. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.051>
  8. Uzzan, M., Kirchgessner, J., Oubaya, N., Amiot, A., Gornet, J. M., Seksik, P., Nancey, S., Cotte, E., Allez, M., Boschetti, G., Laharie, D., de Angelis, N., Nachury, M., Pelletier, A. L., Abitbol, V., Fumery, M., Brouquet, A., Buisson, A., Altwegg, R., Cosnes, J., ... Treton, X. (2017). Risk of Rectal Neoplasia after Colectomy and Ileorectal Anastomosis for Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's & colitis*, 11(8), 930-935. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjx027>
  9. Johnson, M. W., Rogers, G. B., Bruce, K. D., Lilley, A. K., von Herbay, A., Forbes, A., Ciclitira, P. J., & Nicholls, R. J. (2009). Bacterial community diversity in cultures derived from healthy and inflamed ileal pouches after restorative proctocolectomy. *Inflammatory bowel diseases*, 15(12), 1803-1811. <https://doi.org/10.1002/ibd.21022>
  10. Kawalec, P., Stawowczyk, E., Mossakowska, M., & Pilc, A. (2017). Disease activity, quality of life, and indirect costs of ulcerative colitis in Poland. *Przegląd gastroenterologiczny*, 12(1), 60-65. <https://doi.org/10.5114/pg.2017.66324>



## Оцінювання тяжкості стану та прогнозування післяопераційних ускладнень у пацієнтів похилого і старечого віку з перфорацією виразки шлунка та дванадцятипалої кишки

М. Б. Данилюк<sup>1</sup>\*, А. В. С., С. М. Завгородній<sup>1</sup>\*, А. Ф., М. А. Кубрак<sup>1</sup>\*, Д. Е., К. А. Бойко<sup>1</sup>\*, Д. Е.

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 тяжкості стану та прогнозування післяопераційних ускладнень і смертності у пацієнтів похилого та старечого віку з перфорацією виразки шлунка та дванадцятипалої кишки за допомогою шкали P-POSSUM.

**Матеріали та методи.** Під час дослідження проаналізували 80 (100,0 %) випадків лікування пацієнтів віком від 60 до 89 років з діагнозом перфорація виразки шлунка або дванадцятипалої кишки. На етапі госпіталізації здійснили оцінювання загального стану за допомогою субшкал шкали P-POSSUM. Усі пацієнти прооперовані невідкладно.

**Результати.** Суму балів, що одержали, зіставили з післяопераційними ускладненнями та смертністю. Визначили точку дискримінації на рівні більше ніж 43 бали для післяопераційних ускладнень та понад 48 балів для смертності. Згідно з результатами пацієнтів поділили на дві групи: A – хворі, в яких сума балів становила  $\leq 43$  ( $n = 39$ , 48,8 %), B – з сумою балів  $>43$  ( $n = 41$ , 51,2 %).

Оцінювання виявлених ускладнень у післяопераційному періоді та зіставлення з сумою балів, що одержали, використавши шкалу, достовірно підтверджують збільшення їхньої частоти в групі B (сума балів  $>43$ ) щодо групи A (сума балів  $\leq 43$ ) –  $p = 0,0018$ ,  $U = 474,0$ . Для порівняння показників смертності всіх пацієнтів також поділили на дві групи: C – 48 (60,0 %) пацієнтів із сумою балів  $\leq 48$ ; D – 32 (40,0 %) хворих із сумою балів  $\geq 49$ . У групі пацієнтів із загальною сумою балів  $>48$  (група D) значно зростає показник летальності щодо групи C (із сумою балів  $\leq 48$ ),  $p = 0,0002$ ,  $U = 384,0$ .

**Висновки.** У результаті дослідження показали, що використання шкали P-POSSUM у пацієнтів похилого і старечого віку із перфорацією виразки шлунка та дванадцятипалої кишки достовірно підтверджує зростання частоти післяопераційних ускладнень (у групі A – 6 (15,4 %) випадків, у групі B – 23 (56,1 %),  $p = 0,0018$ ,  $U = 474,0$ ) і підвищення летальності (у групі C – 6,3 %, у групі D – 56,3 %,  $p = 0,0002$ ,  $U = 384,0$ ).

Шкала P-POSSUM дає змогу вірогідно спрогнозувати збільшення ризику частоти післяопераційних ускладнень і летальності. Це дасть змогу спрогнозувати та змінити підходи під час лікування хворих, а також покращити якість надання невідкладної хірургічної допомоги пацієнтам похилого та старечого віку.

### Ключові слова:

виразкова хвороба, перитоніт, похилий вік, невідкладна хірургія.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 6(141). С. 523-527

\*E-mail: em\_de@ukr.net

## Assessment of the condition severity and prediction of postoperative complications in elderly and senile patients with perforated gastric and duodenal ulcer

M. B. Danyliuk, S. M. Zavorodnii, M. A. Kubrak, K. A. Boiko

**Aim.** To assess the condition severity and predict postoperative complications and mortality in elderly and senile patients with perforated gastric and duodenal ulcer using the P-POSSUM score.

**Materials and methods.** To conduct a scientific study, 80 (100.0 %) cases of treatment for patients aged 60 to 89 years with a diagnosis of gastric or duodenal ulcer perforation were analyzed. At the stage of hospitalization, the general condition was assessed using the variables of the P-POSSUM score. All patients underwent emergency surgery.

**Results.** The obtained sum of points was compared with postoperative complications and mortality. We defined the discrimination point as  $>43$  points for postoperative complications and  $>48$  points for mortality. Based on the result, the patients were divided into group A with a sum of points up to 43 inclusive – 39 patients (48.8 %), and with a greater number of points – 41 patients (51.2 %) – group B.

Evaluation of the detected complications in the postoperative period and comparison with the sum of points significantly confirmed an increase in their frequency in group B (sum of points  $>43$ ) as compared to group A (sum of points  $\leq 43$ ) –  $p = 0.0018$ ,  $U = 474.0$ .

To compare the mortality rate, all the patients were divided into group C – 48 (60.0 %) patients with a sum of points  $\leq 48$ , and group D – 32 patients (40.0 %) with a sum of points  $\geq 49$ . In the group of patients with a total score  $>48$  (group D), the mortality rate was significantly increased compared to group C with a score  $\leq 48$ ,  $p = 0.0002$ ,  $U = 384.0$ .

**Conclusions.** Our study has led to the following conclusions: the P-POSSUM score use in elderly and senile patients with perforated gastric and duodenal ulcers significantly confirms the increase in the frequency of postoperative complications, in group A – 6 (15.4 %) patients, while in group B – 23 (56.1 %),  $p = 0.0018$ ,  $U = 474.0$  and increased mortality, in group C – 6.3 %, in group D – 56.3 %,  $p = 0.0002$ ,  $U = 384.0$ ; the P-POSSUM score provides reliable prediction an increase in the risk of postoperative complications and mortality. This, in turn, makes it possible to predict and change treatment approaches and improve the quality of emergency surgical care for elderly and senile patients.

### Key words:

peptic ulcer, peritonitis, advanced age, emergency surgery.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(6), 523-527

Перфорація виразки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) виникає у 10,0–30,0 % пацієнтів на фоні виразкової хвороби. За даними фахової літератури, виявлено тенденцію до збільшення частоти перфорації виразки шлунка та ДПК, незважаючи на підвищення ефективності противиразкової терапії та повну доступність препаратів. Загальна летальність у разі виникнення цього ускладнення становить 5,0–10,0 %, зростає до 40,0 % у пацієнтів похилого і старечого віку [1,2].

Таке значне підвищення негативних результатів лікування пов'язано з тим, що в пацієнтів цього віку на загальний стан впливає не лише основне захворювання, але й супутні патології. Крім того, досі недостатньо вивченим залишається синдром старечої астенії [3,4,5].

В останні десятиліття екстрені операції з приводу перфорації виразки здійснюються набагато частіше, ніж планові оперативні втручання при виразковій хворобі. Це зумовлено недоліками своєчасної діагностики цього захворювання. Майже 50,0 % випадків захворювання мають безсимптомний перебіг до моменту перфорації [1].

Оцінювання загального стану пацієнта, прогнозування післяопераційних ускладнень і смертності може допомогти під час вибору правильної тактики лікування.

Розроблено чимало шкал для оцінювання загального стану хворого. Втім, головною проблемою екстреного оперативного втручання є обмеженість у часі. Тому важливим є правильний вибір шкали, що дасть змогу достовірно спрогнозувати ризики для покращення ефективності лікування хворих у невідкладній абдомінальній хірургії [6,7,8].

Шкала P-POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity) дає змогу оцінити фізіологічний стан та операційний ризик виникнення ускладнень і смертності [7,8,9]. Ця шкала створена з використанням регресивного аналізу для розрахунку ризику виникнення ускладнень і настання летальних наслідків.

## Мета роботи

Оцінювання тяжкості стану та прогнозування післяопераційних ускладнень і смертності у пацієнтів похилого та старечого віку з перфорацією виразки шлунка та дванадцятипалої кишки за допомогою шкали P-POSSUM.

## Матеріали і методи дослідження

Для оцінювання функціональних можливостей шкали P-POSSUM обрали 80 (100,0 %) пацієнтів віком від 60 до 89 років, які перебували на лікуванні на базі КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМП (м. Запоріжжя) з грудня 2020 до червня 2023 року з діагнозом виразкова хвороба, перфорація виразки шлунка чи ДПК.

Критерії виключення з дослідження: вік до 60 років або понад 90, відмова від оперативного втручання, перфорація шлунка та дванадцятипалої кишки на фоні злоякісного пухлинного процесу, термінальна стадія перитоніту.

Середній вік пацієнтів становив  $71,4 \pm 8,1$  року. Розподіл у групі за статтю: 41 (51,3 %) жінка, 39 (48,7 %) чоловіків.

Під час госпіталізації усіх пацієнтів обстежили відповідно до стандартів і чинних клінічних протоколів лікувального закладу [10]. Зокрема, виконали загальний аналіз крові, застосувавши гематологічний аналізатор Mythic 18, «Orphee S. A.» (Швейцарія). Крім того, здійснили езофагофіброгастроуденоскопію апаратом Olympus GIF-H170 (Японія), одержали оглядовий рентген-знімок черевної порожнини, використавши систему рентгенівську діагностичну REX-650RF (Південна Корея).

На доопераційному етапі в усіх пацієнтів оцінили загальний стан, спираючись на суму балів фізичної та хірургічної субшкали P-POSSUM (Portsmouth physiologic and Operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity, Copeland G., et al., 1991; Whiteley M. et al., 1996) [11].

Значення, що одержали за фізіологічною та хірургічною субшкалами, використовували під час роботи з формулами для обрахунку ризику ускладнень і летальності:

1. прогнозована ймовірність летального випадку у хворого:  $1 / (1 + e^{(-R)}) \times 100 \%$ ,

де  $e$  – основа натурального логарифма ( $\approx 2,718$ );

$R = (0,1692 \times \text{ФС}) + (0,1550 \times \text{ХС}) - 9,065$ ,

де ФС – бал за фізіологічною субшкалою;

ХС – бал за хірургічною субшкалою.

2. прогнозована ймовірність несмертельних ускладнень:  $1 / (1 + e^{(-X)}) \times 100 \%$ ,

де  $e$  – основа натурального логарифма ( $\approx 2,718$ );

$X = (0,16 \times \text{ФС}) + (0,19 \times \text{ХС}) - 5,91$ ,

де ФС – бал за фізіологічною субшкалою;

ХС – бал за хірургічною субшкалою.

Після встановлення діагнозу всіх пацієнтів прооперували ургентно. Загальний передопераційний період становив  $1,8 \pm 0,4$  год.

За локалізацією у 23 (28,8 %) пацієнтів діагностована виразка шлунка, в 57 (71,2 %) – ДПК. Більшість пацієнтів (92,0 %) прооперовані на реактивній стадії перитоніту. За характером переважали змішані форми: серозно-фібринозний – 43 (53,7 %), фібринозно-гнійний – 23 (28,8 %). Серозний перитоніт виявили у 9 (11,3 %) пацієнтів, гнійний – у 5 (6,2 %) (рис. 1).

У переважній більшості випадків діагностовано дифузний перитоніт – 45 (56,2 %) пацієнтів, місцевий – у 9 (11,3 %) хворих, розлитий – у 26 (32,5 %) випадках. Загальний перитоніт не виявлено в жодного пацієнта.

Структура виконаних оперативних втручань наведена в таблиці 1. Отже, в переважній більшості випадків виконали висічення виразки шлунка чи ДПК із пілородуоденопластикою – 83,7 %; в 11 (13,8 %) пацієнтів оперативне втручання розширено до резекції шлунка, 2 (2,5 %) хворим ушили перфорацію виразки.

Статистично результати опрацювали за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм Statistica 13.0 (TIBCO Software Inc., ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404). Використали непараметричні методи аналізу: критерій Манна-Вітні (U) для непов'язаних груп, критерій знаків Вілкоксона (T) для пов'язаних груп.

1

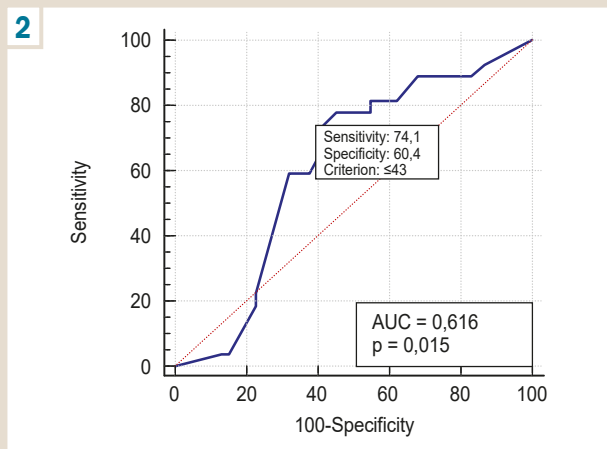


Рис. 1. Характер ексудату в пацієнтів із перфорацією виразки шлунка та ДПК (n = 80).

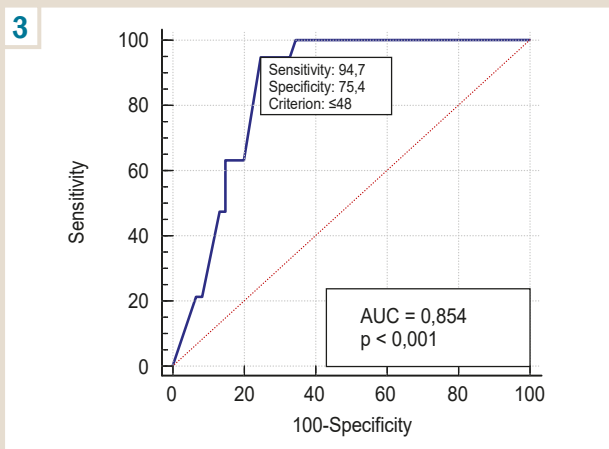
Рис. 2. ROC-аналіз частоти ускладнень за шкалою P-POSSUM.

Рис. 3. ROC-аналіз частоти смертності за шкалою P-POSSUM.

2



3



## Результати

Під час оцінювання загального стану пацієнтів за суб-шкалами шкали P-PSSUM отримали певну суму балів для кожного хворого. Загалом у групі середня сума балів становила  $43,1 \pm 10,8$ .

Суму балів, що визначили для кожного хворого, зіставили з частотою виникнення післяопераційних ускладнень у них. Використавши результати бального оцінювання за шкалою та дані щодо післяопераційних ускладнень, здійснили ROC-аналіз для отримання точки дискримінації для сумарної кількості балів відносно до частоти ускладнень (рис. 2).

За результатами, що одержали, визначили точку дискримінації та збільшення післяопераційних ускладнень у пацієнтів із сумою балів  $>43$ ,  $p = 0,015$ , AUC = 0,616. Чутливість методу становила 74,1 %, специфічність – 51,9 %.

Відповідно до результатів аналізу всіх пацієнтів поділили на дві групи: А – 39 (48,8 %) хворих із сумою балів  $\leq 43$ , В – 41 (51,2 %) хворий із більшою сумою балів. Після поділу оцінювали частоту та характер післяопераційних ускладнень у групах. У групі А ускладнення післяопераційного періоду виявили у 6 (15,4 %) пацієнтів, а в групі В – у 23 (56,1 %) випадках,  $p = 0,0018$ ,  $U = 474,0$  (табл. 2).

За даними, що наведені в таблиці 2, у пацієнтів групи А (n = 39) діагностували однакову кількість хірургічних і нехірургічних ускладнень (по 3 (7,7 %)), а в групі В

Таблиця 1. Структура оперативних втручань у хворих із перфорацією виразки шлунка та ДПК

Тип оперативного втручання	n = 80 (100,0 %)	
	Кількість	%
Ушивання	2	2,5
Висічення з пілородуоденопластиком	67	83,7
Резекція шлунка за Більрот-2 у модифікації Бальфур	11	13,8

Таблиця 2. Структура післяопераційних ускладнень по групах

Ускладнення	Група А n = 39 (48,8 %)		Група В n = 41 (51,2 %)	
	кількість	%	кількість	%
<b>Хірургічні</b>				
Нагноєння післяопераційної рани	0	–	2	4,9
Неспроможність швів пластики чи анастомозу	1	2,6	3	7,3
Анастомозит	0	–	1	2,4
Евентерація	2	5,1	0	–
<b>Нехірургічні</b>				
Пневмонія	1	2,6	3	7,3
Набряк легень	–	–	2	4,9
Гідроторакс	2	5,1	7	17,2
Плеврит	–	–	1	2,4
ТЕЛА	–	–	3	7,3
Післяопераційний депірій	–	–	1	2,4
<b>Загалом</b>	<b>6</b>	<b>15,4</b>	<b>23</b>	<b>56,1</b>

Таблиця 3. Структура післяопераційної летальності у групах

Причина летального випадку	Група С n = 48 (60,0 %)		Група D n = 32 (40,0 %)	
	кількість	%	кількість	%
Хірургічні				
Неспроможність швів анастомозу	2	4,2	2	6,3
Ендотоксичний шок на фоні гнійного перитоніту	1	2,1	5	15,6
Набряк легень	0	–	2	6,3
ТЕЛА	0	–	3	9,4
Двобічна вогнищева зливна бронхопневмонія	0	–	6	18,7
<b>Загалом</b>	<b>3</b>	<b>6,3</b>	<b>18</b>	<b>56,3</b>

(n = 41) не лише визначили істотне збільшення загальної кількості, але й виявили тенденцію до переважання нехірургічних ускладнень (n = 17, 41,5 %) над хірургічними (n = 6, 14,6 %), p = 0,028, U = 656,0.

Кількість балів, що отримали за шкалою P-POSSUM, зіставили з частотою летальних випадків. Це дало змогу виконати ROC-аналіз частоти смертності, результати наведено на рис. 3.

У результаті ROC-аналізу встановили, що критична точка, після якої значно зростає частота летальних випадків, становить >48 балів, p = < 0,001, AUC = 0,854. Чутливість методу – 94,7 %, специфічність – 75,4 % (рис. 3).

За встановленим піковим значенням суми балів усіх пацієнтів поділили на дві групи: С – 48 (60,0 %) осіб із сумою балів ≤48, D – 32 (40,0 %) хворих із сумою балів ≥49.

У групі С (n = 48) післяопераційна летальність становила 3 (6,3 %) випадки, а в групі D (n = 32) значно більше – 18 (56,3 %), p = 0,0002, U = 384,0 (табл. 3).

Отже, встановили: частота хірургічних ускладнень, зокрема неспроможність швів анастомозу, що зумовила необхідність виконання повторних оперативних втручань і врешті спричинила розвиток гострої серцево-легеневої недостатності, в ранньому післяопераційному періоді зіставна (в групі С – 4,2 %, в групі D – 6,3 %, p = 0,8790, U = 752,0). Визначили зростання частоти ендотоксичного шоку, що зумовив летальний наслідок: у хворих із групи D – 5 (15,6 %), групи С – 1 (2,1 %), p = 0,0259, U = 664,0. Це можна пояснити впливом шоку на загальну оцінку за шкалою P-POSSUM та збільшення суми балів передусім за показниками фізичної субшкали.

У результаті аналізу встановили, що у пацієнтів із сумою балів ≤48 нехірургічні ускладнення, що вплинули на летальність, не зафіксовані, а в групі D зареєстрували 11 (34,4 %) таких випадків, p = 0,0097, U = 504,0.

## Обговорення

У результаті ROC-аналізу балів за шкалою P-POSSUM встановили пікове значення щодо частоти ускладнень, за яким усіх пацієнтів поділили на дві групи. Оцінювання ускладнень, виявлених у післяопераційному періоді, достовірно підтверджує збільшення їхньої частоти в групі В (сума балів >43) порівняно з групою А (сума балів ≤43), p = 0,0018, U = 474,0. Аналогічні дані одержали в інших дослідженнях [6]. Результати дослідження свідчать про можливість оцінювання загального стану пацієнтів похилого та старечого віку на доопераційному етапі з прогнозуванням збільшення частоти можливих ускладнень.

Крім того, проаналізували дані щодо летальності. Встановили, що у групі пацієнтів із загальною сумою балів >48 (група D) істотно зростає показник летальності порівняно з групою С (сума балів ≤48), p = 0,0002, U = 384,0. Результати, що одержали в нашому дослідженні, зіставні з даними оцінювання інших авторів, підтверджують відомості, які опубліковані раніше [8,9].

Результати ROC-аналізу, що встановили, дають підстави стверджувати про ефективне оцінювання загального стану за допомогою шкали P-POSSUM і можливість прогнозування зростання ризику післяопераційних ускладнень, смертності у пацієнтів похилого та старечого віку. Використання цієї шкали оцінювання може надати лікарям необхідні дані для запобігання та зниження частоти ускладнень і смертності шляхом зміни підходів у тактиці інтра- та післяопераційного лікування. Це сприятиме покращенню якості надання невідкладної хірургічної допомоги пацієнтам похилого та старечого віку.

## Висновки

1. У результаті ROC-аналізу визначили пікове зростання частоти післяопераційних ускладнень у пацієнтів із сумою балів >43 і значуще збільшення летальності в групі осіб із сумою балів >48.

2. Використання шкали P-POSSUM у пацієнтів похилого і старечого віку із перфорацією виразки шлунка та ДПК достовірно підтверджує зростання частоти післяопераційних ускладнень (у групі А – 6 (15,4 %) випадків, у групі В – 23 (56,1 %), p = 0,0018, U = 474,0) і підвищення летальності (у групі С – 6,3 %, у групі D – 56,3 %, p = 0,0002, U = 384,0).

3. Шкала P-POSSUM дає змогу вірогідно спрогнозувати збільшення ризику частоти післяопераційних ускладнень і летальності. Це дасть змогу спрогнозувати та змінити підходи під час лікування хворих, а також покращити якість надання невідкладної хірургічної допомоги пацієнтам похилого та старечого віку.

**Перспективи подальших досліджень.** Достовірність можливого оцінювання загального стану та прогнозування післяопераційних ускладнень, смертності у пацієнтів похилого і старечого віку дасть змогу розробити алгоритми для індивідуального підходу та модифікації лікування таких хворих. Це сприятиме покращенню результатів періопераційного лікування в невідкладній абдомінальній хірургії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.09.2023

Після доопрацювання / Revised: 16.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 20.10.2023

## Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0003-4515-7522



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

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

Бойко К. А., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0009-0006-3986-1969

#### Information about authors:

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

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

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

Boiko K. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

11. Copeland, G. P., Jones, D., & Walters, M. (1991). POSSUM: a scoring system for surgical audit. *The British journal of surgery*, 78(3), 355-360. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800780327>

#### References

1. Odarchenko, S. P., & Odarchenko, L. V. (2017). Diahnostyka ta likuvna taktyka pry perforatsiakh shlunkovykh vyrazok [Diagnostic and therapeutic tactics for gastric ulcer perforations]. *Khirurgiia Ukrainy*, (2), 116-124. [in Ukrainian].
2. Weledji E. P. (2020). An Overview of Gastroduodenal Perforation. *Frontiers in surgery*, 7, 573901. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.573901>
3. Wæhler, I. S., Saltvedt, I., Lydersen, S., Fure, B., Askim, T., Einstad, M. S., & Thingstad, P. (2021). Association between in-hospital frailty and health-related quality of life after stroke: the Nor-COAST study. *BMC neurology*, 21(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02128-5>
4. Cardoso, A. L., Fernandes, A., Aguiar-Pimentel, J. A., de Angelis, M. H., Guedes, J. R., Brito, M. A., Ortolano, S., Pani, G., Athanasopoulou, S., Gonos, E. S., Schosserer, M., Grillari, J., Peterson, P., Tuna, B. G., Dogan, S., Meyer, A., van Os, R., & Trendelenburg, A. U. (2018). Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing research reviews*, 47, 214-277. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.004>
5. Faller, J. W., Pereira, D. D. N., de Souza, S., Nampo, F. K., Orlandi, F. S., & Matumoto, S. (2019). Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. *PLoS one*, 14(4), e0216166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216166>
6. Hong, S., Wang, S., Xu, G., & Liu, J. (2017). Evaluation of the POSSUM, p-POSSUM, o-POSSUM, and APACHE II scoring systems in predicting postoperative mortality and morbidity in gastric cancer patients. *Asian journal of surgery*, 40(2), 89-94. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2015.07.004>
7. González-Martínez, S., Martín-Baranera, M., Martí-Saurí, I., Borrell-Grau, N., & Pueyo-Zurdo, J. M. (2016). Comparison of the risk prediction systems POSSUM and P-POSSUM with the Surgical Risk Scale: A prospective cohort study of 721 patients. *International journal of surgery*, 29, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.03.005>
8. Danyliuk, M. B., Zavhorodnii, S. M., Rylov, A. I., Kubrak, M. A., Tielushko, Ya. V., & Shchurov, M. F. (2022). Mosclyvosti vykorystannia shkaly P-POSSUM u patsientiv pokhlyoho ta starechoho viku z hostrym kholetsystytom [Possibilities of using the P-POSSUM scale in elderly and senile patients with acute cholecystitis]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (1), 127-131. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-127-131>
9. Danyliuk, M. B., Zavhorodnii, S. M., Rylov, A. I., Kubrak, M. A., & Pertsov, I. V. (2022). Starecha asteniia yak predyktor tiashkosti perebihu peredoperatsinoho periodu v patsientiv pokhlyoho ta starechoho viku [Senile asthenia as a predictor of the severity of the course of the post-operative period in elderly and senile patients]. *Pathologia*, 19(3), 189-194. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.3.260273>
10. Ministry of Health of Ukraine. (2010, April 2). *Pro zatverdzhennia standartiv ta klinichnykh protokoliv nadannia medychnoi dopomohy zi spetsialnosti "Khirurgiia"* [Standards and clinical protocols for the provi-

# Гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор індукує міграцію нерезидентних клітин до внутрішньомозкового крововиливу

А. В. Кураєва<sup>1</sup>\*, С. І. Савосько<sup>1,2</sup>, О. М. Грабовий<sup>1</sup>, О. М. Макаренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, <sup>2</sup>Приватне акціонерне товариство «Вищий навчальний заклад «Міжрегіональна Академія управління персоналом», м. Київ, Україна

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

## Ключові слова:

внутрішньомозковий крововилив, гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор росту, CD44, CD68, CD146.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 6(141). С. 528-534

## \*E-mail:

liena.lana1@gmail.com

**Мета роботи** – дослідити вплив гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (ГКСФ) на появу в ділянці внутрішньомозкового крововиливу (ВК) нерезидентних клітин, що потенційно можна визначити як мезенхімальні стовбурові.

**Матеріали та методи.** В експерименті щурам моделювали однібічний ВК шляхом введення аутологічної крові в праву гемісферу. Імуногістохімічним методом дослідили ділянку навколо гематоми через 1, 3, 10, 30 і 60 діб після моделювання ВК. Оцінювали появу клітин, які експресують CD44, CD68 і CD146 маркери за трибальною шкалою після пенетруючої травми (ПТ) мозку, ВК і ВК із введенням фактора росту (ВК/ГКСФ).

**Результати.** ВК, на відміну від ПТ, інтенсифікував інфільтрацію перигематомної ділянки мозку CD44+ клітинами і викликав появу в ній CD68+ і CD146+ клітин. Питома щільність CD44+ клітин зменшилася через 60 діб після ВК, а дія ГКСФ полягала у зменшенні щільності CD44+ клітин через 30 і 60 діб. Появу CD68+ і CD146+ клітин у ділянці крововиливу встановлено через 10 діб, надалі їх визначали рідко, а після введення ГКСФ інфільтрацію клітин з таким імунотипом реєстрували через 3 доби після ВК із тенденцією до накопичення.

**Висновки.** Інфільтрація у перигематомну ділянку мозку щурів клітин, які експресують CD44, CD68 і CD146, неоднорідна за часом після пошкодження мозку. Поява клітин цього імунотипу могла бути пов'язана з елімінацією гематоми, процесами ангіогенезу й іншими механізмами ремоделювання перигематомної ділянки мозку, в які залучені мезенхімальні стовбурові клітини. ГКСФ модулював міграцію CD68+ і CD146+ клітин, що полягало у більш ранній та інтенсивнішій їх міграції у пошкоджену ділянку мозку після ВК.

## Key words:

intracerebral hemorrhage, granulocyte colony-stimulating growth factor, CD44, CD68, CD146.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(6), 528-534

## Granulocyte colony-stimulating factor induces the migration of non-resident cells to intracerebral hemorrhage

A. V. Kuraieva, S. I. Savosko, O. M. Grabovyi, O. M. Makarenko

**The aim of the study** is to determine the effect of granulocyte colony-stimulating factor (rHuG-CSF) on the migration of non-resident cells into the region of intracerebral hemorrhage (ICH), which can potentially be considered as mesenchymal stem cells.

**Materials and methods.** In the experiment, unilateral ICH was simulated in rats by injection of autologous blood into the right hemisphere. Immunohistochemical method was used to study perihematoma area on day 1, 3, 10, 30, and 60 after ICH modeling. The appearance of cells expressing CD44, CD68, and CD146 markers was evaluated on a 3-point scale after penetrating trauma (PT) of the brain, ICH, and ICH with the growth factor injection (ICH/rHuG-CSF).

**Results.** In contrast to PT, ICH intensified the infiltration of CD44+ cells in the perihematoma area of the brain and caused the appearance of CD68+ and CD146+ cells in hemorrhage. The specific density of CD44+ cells was decreased on day 60 after ICH, and the effect of rHuG-CSF consisted in reducing the density of CD44+ cells on days 30 and 60. The appearance of CD68+ and CD146+ cells in the perihematoma area was seen after 10 days and further their detection was rare, while after the rHuG-CSF injection, the infiltration by cells with a similar immunophenotype was detected on day 3 ICH with a tendency to accumulate.

**Conclusions.** Infiltration by cells expressing CD44, CD68, and CD146 into the perihematoma area of the rat brain was heterogeneous as to the time after brain injury. The appearance of cells with specified immunophenotype could be associated with hematoma elimination, angiogenesis processes, and other mechanisms of the perihematoma brain region remodeling, in which mesenchymal stem cells were involved. rHuG-CSF modulated the migration of CD68+ and CD146+ cells, which consisted in their earlier and more intense migration to the damaged area of the brain after ICH.

Внутрішньомозковий крововилив (ВК) – тяжке ураження мозку, що призводить до дегенерації нейронів і значного функціонального дефіциту. Ствобурові клітини та їхню роль у відновних процесах пошкодженого мозку визначають як потенційний напрям лікування, але кінцеві результати менші за очікувані [1]. Певне покращення функції верхніх кінцівок, спастичності та дрібної моторики в пацієнтів з інсультом досягнуто через рік після введення аlogenних мезенхімальних стовбурових клітин пуповини [2]. В експериментах доведено, що трансплантація стов-

бурових клітин прискорює розвиток незрілих нейронів у корі мозку та суправентрикулярній зоні [3], але понад 80 % диференційованих клітин гинуть у перші тижні, й доцільність введення стовбурових клітин залишається дискусійною [4]. Тому перспективним напрямом у цьому контексті є вплив на ендогенний пул стовбурових клітин через специфічну терапію [5].

Збільшити кількість стовбурових клітин, що циркулюють, можна шляхом введення гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (ГКСФ) [6].

ГКСФ – цитокін, що посилює мієлопоез і вихід із кісткового мозку стовбурових клітин у кров [7]. Цим мобілізують кров'яний пул стовбурових клітин для збору з метою трансплантації [8]. ГКСФ викликає появу в крові донорів CD34+ клітин, але зменшує мобілізацію клітин, що експресують CD44 та CD31 у здорових осіб [9] та онкохворих [10,11].

Є гіпотеза, що ГКСФ мобілізує стовбурові клітини до ділянки пошкодження мозку після крововиливу, впливаючи в такий спосіб на відновні процеси. Один із можливих впливів стовбурових клітин на ділянку ураження мозку – їх місцеве накопичення та диференціація в орган-специфічні клітини або шляхом секреції факторів із потенційним нейропротекторним чи іншим ефектом [5]. На моделях ішемічного та травматичного пошкодження мозку показано зменшення об'єму інфаркту, інфільтрації нейтрофілів і Т-лімфоцитів [12], збільшення проліферації та диференціації клітин-попередників олігодендроцитів [13].

Разом із цим, ГКСФ у нервовій системі чинить нейропротекторну дію, впливає на нейро- та ангиогенез [14]. Нейрони кори мозку, субвентрикулярної зони та мозочка експресують рецептор до ГКСФ, тому підвищена експресія ГКСФ і його рецептора при гіпоксії вказує на потенційно нову стратегію впливу на відновлення мозку при інсульті [15,16].

У цій роботі вивчали часовий профіль ефектів ГКСФ щодо появи нерезидентних клітин, які можна визначити як мезенхімальні стовбурові клітини. Передбачаємо, що мобілізаційні ефекти ГКСФ щодо стовбурових клітин можуть позначитися на змінах перигематомної ділянки мозку.

## Мета роботи

Дослідити вплив гранулоцитарного колонієстимулювального фактора на появу в ділянці внутрішньомозкового крововиливу нерезидентних клітин, що потенційно можна визначити як мезенхімальні стовбурові.

## Матеріали і методи дослідження

Експерименти здійснили на 128 щурах самцях лінії Wistar, маса тіла – 200–215 г. Тваринам моделювали однібічний внутрішньомозковий крововилив (ВК) шляхом введення в мозок аутологічної крові з формуванням стандартизованої локалізації гематоми. Для цього тваринам під наркозом (тіопентал натрію, 50 мг/кг, внутрішньоочеревинно) розрізали попередньо поголену шкіру, робили трепанаційний отвір діаметром 1,0 мм, вводили аутологічну кров в об'ємі 0,02 мл (без коагулянтів; застосували зафіксований у рамці шприц об'ємом 1,0 мл). Голку залишали зафіксованою, не виводили з мозку, і через 10 хвилин повторно вводили кров у тому самому об'ємі. Координати введення крові в головний мозок розраховували за стереотаксичним атласом (L = 3,0–4,0; H = 4,0–6,0; AP = -1,0–3,0). Після цього голку вилучали, рану зашивали поліамідним філаментом 2 USP, зрошували розчином повідон-йоду. Аутологічну кров одержали з хвостової вени.

Контрольні групи – тварини з пенетруючою травмою (ПТ) та інтактні щури. ПТ моделювали аналогічним

методом: трепанаційний отвір, введення голки, але без ін'єкції крові.

Отже, у дослідженні сформували 4 групи: контрольна інтактна група (n = 8), група з ПТ (n = 40), група з ВК (n = 40), група з ВК і ГКСФ (ВК/ГКСФ) (n = 40). Тварин в останніх трьох групах рандомно поділили за п'ятьма термінами спостереження по 8 особин (1, 3, 10, 30 і 60 доби після операції). ГКСФ (rHuG-CSF, Sanofi) вводили підшкірно один раз через 1, 2 і 3 доби після моделювання ВК у дозі 50 мг/кг.

Щурів виводили з експерименту, попередньо наркотизувавши тіопенталом натрію в летальній дозі. Далі отримували доступ до серця тварин, виконували інтракардіальну перфузію (фізіологічним розчином в об'ємі 200 мл, а потім розчином, що містив 4 % формальдегіду та 0,9 % натрію хлориду, в об'ємі 200 мл, 4 °С). Головний мозок вилучали та поміщували у останній розчин (рН 7,4, 24 год, 4 °С). Виконавши два фронтальні розрізи з кожного головного мозку, одержали фрагменти завтовшки 3 мм (на рівні треку введення голки). Зразки мозку зневоднювали в ізопропанолі, ущільнювали в парапласті (Leica Surgipath Paraplast Regular). У фронтальних зрізах мозку завтовшки 4 μm імуногістохімічним методом виявляли CD44, CD68 та CD146 за протоколом виробника антитіл.

Використали мишаче моноклональне антитіло проти CD44 (Abcam, ab238464, США); мишаче моноклональне антитіло проти CD68 (Abcam, ab201340, США), кроляче поліклональне антитіло проти CD146 (Abcam, ab203118, США). Усі первинні антитіла застосували в розведенні 1:200. Продукти реакції візуалізували за допомогою системи детекції на основі діамінобензидину (EnVision FLEX; Dako, Glostrup, Данія). Інкубацію зрізів з антитілами здійснили при 24 °С (з первинними та вторинними протягом 20 хв і 10 хв відповідно). Як позитивний контроль використали зрізи мозку щурів із позитивною експресією білка. Для негативних контролів виконали всі процедури, крім застосування первинних антитіл.

Препарати дослідили під мікроскопом Olympus BX51, сфотографували цифровою камерою Olympus C3040ZOOM, оцінили за допомогою програмного забезпечення Olympus DP-Soft 3.2 (Olympus, Токіо, Японія).

Оцінювали активність появи нерезидентних клітин навколо ВК за шкалою: 1 бал – виявлено поодинокі клітини; 2 бали – групи клітин навколо гематоми; 3 бали – множинні скупчення в гематомі та навколо неї.

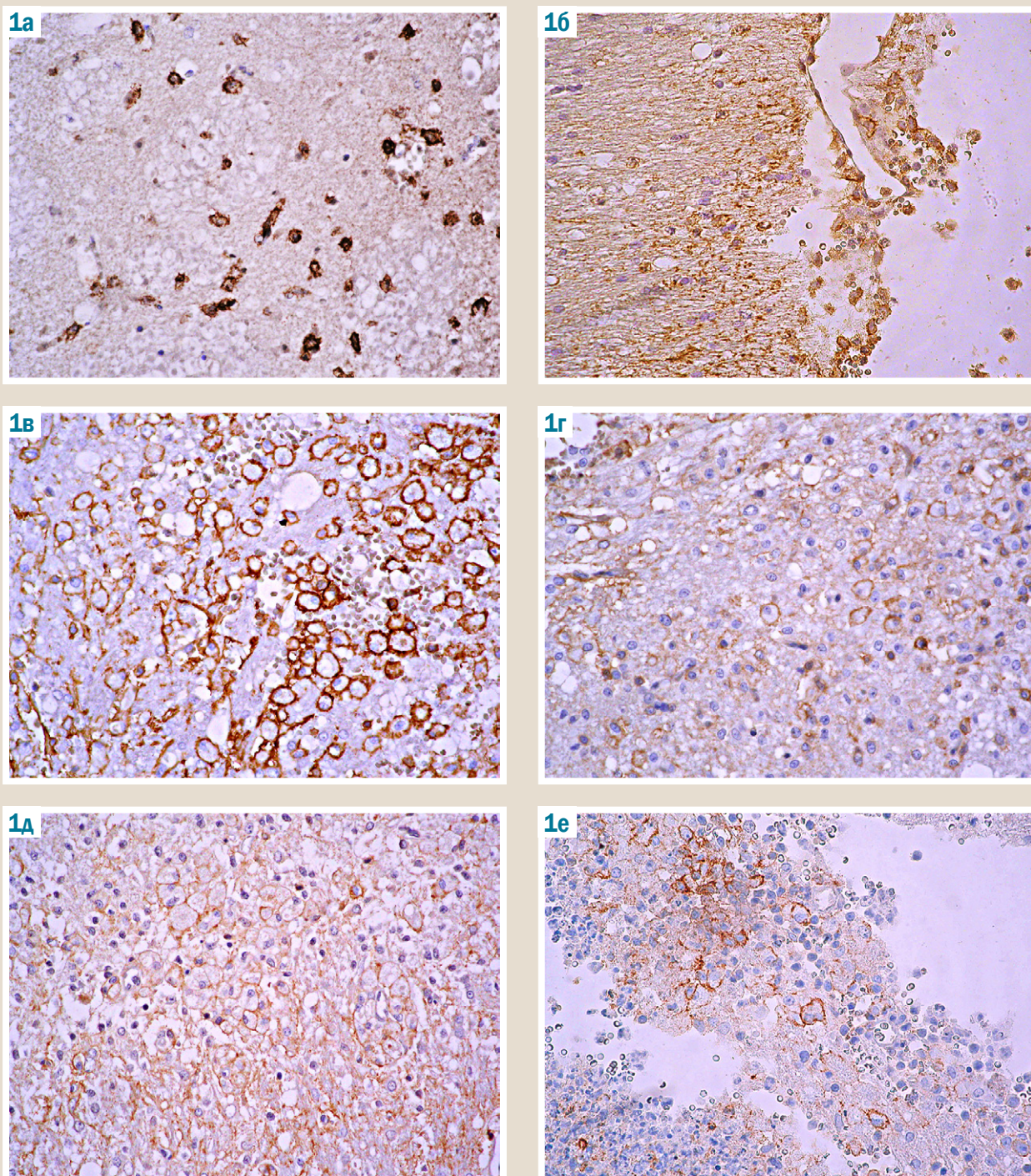
Статистично результати опрацювали в програмі StatPlus (7.0) (AnalystSoft Inc.). Використали однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA з поправкою Бонферроні. Відмінності між групами вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

Усі маніпуляції з тваринами здійснили, дотримуючись біоетичних норм. Протокол експерименту затверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол від 26.09.2022 № 160).

## Результати

Досліджено структурні зміни навколо гематоми в головному мозку щурів із ВК і треку введення голки у тварин із ПТ.





**Рис. 1.** Інфільтрація CD44+ клітин у ділянці крововиливу через 1, 3 і 10 діб після моделювання ВК (а, в, д) та введення ГКСФ (б, г, е). а, б: 1 доба; в, г: 3 доба; д, е: 10 доба. 3б. ×400.

Загальноморфологічні особливості ділянки ВК: через 1 добу після операції зареєстрували тільки крововилив; через 3 доби виявили великі за діаметром клітини з бластоподібним фенотипом по контуру гематоми; через 10 діб – часткову елімінацію гематоми та ремоделювання перигематомної ділянки з ангиогенезом; через 30 діб крововилив майже повністю елімінований, а на його місці визначили клітинні тяжі; через 60 діб виявили ознаки організації стінки псевдокісти, в її просвіті також

реєстрували клітинні тяжі, поодинокі бластоподібні клітини. У групі з ПТ через 1 і 3 доби визначили формені елементи крові по треку введення голки; в останні три терміни фіксували поодинокі або дрібні групи бластоподібних клітин на місці елімінованих еритроцитів. Поява таких клітин більш виражена після моделювання ВК, ніж після ПТ мозку.

Під час імуногістохімічних досліджень виявлено CD44+, CD68+ та CD146+ клітини у перигематомній



ділянки ВК, а після ПТ – тільки CD44+. Клітини, що експресують CD44+, частіше і з більшою інтенсивністю мігрували до ділянки пошкодження мозку, ніж CD68+ і CD146+ (рис. 1). Після ПТ мозку спостерігали появу поодиноких CD44+ клітин або їх малих груп через 1, 3 та 10 діб досліджу, а через 30 і 60 діб їх виявляли рідко. У групі з ВК CD44+ клітини реєстрували в усі п'ять термінів спостереження; пік міграції – через 3 і 10 діб, а через 60 діб їхня питома щільність достовірно зменшилась (термін 3 доби проти 60 діб –  $p = 0,01$ , 10 діб проти 60 діб –  $p = 0,02$ ) (рис. 2а). Міграція CD44+ клітини до гематому більша порівняно з ПТ (через 3, 10 і 60 діб –  $p \leq 0,01$ ). У групі з ВК/ГКСФ динаміка міграції CD44+ клітин навколо крововиливу подібна до такої у групі ВК, але через 1, 30 і 60 діб їхня щільність міграції менша (через 3 і 10 діб значення за шкалою – у межах статистичної похибки). Отже ВК викликав інфільтрацію CD44+ клітин у мозок, а ГКСФ зменшив інтенсивність їх накопичення.

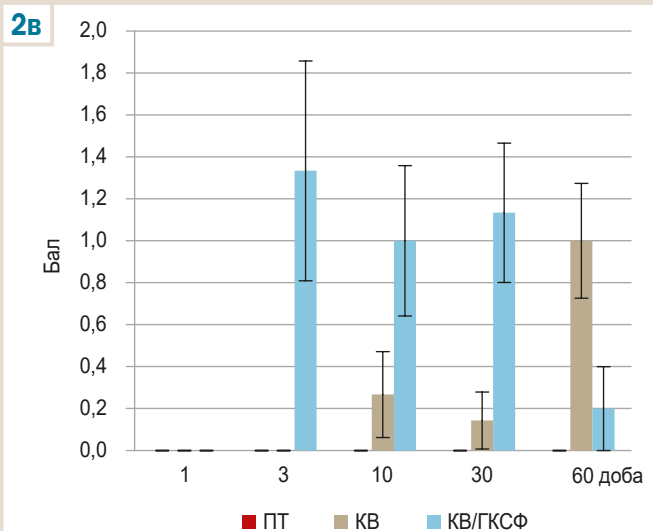
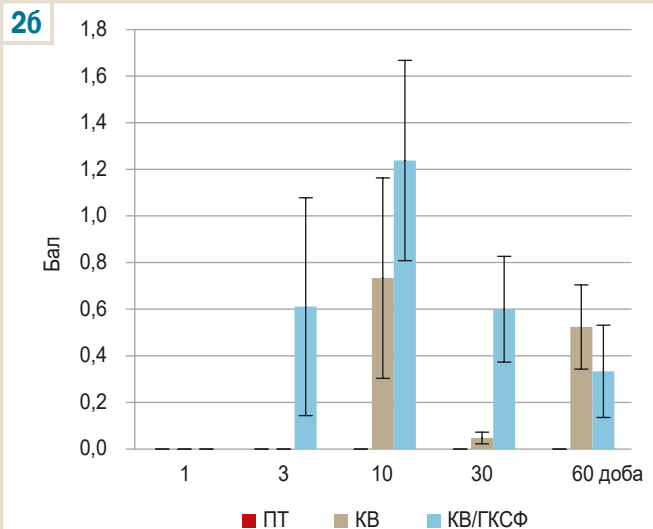
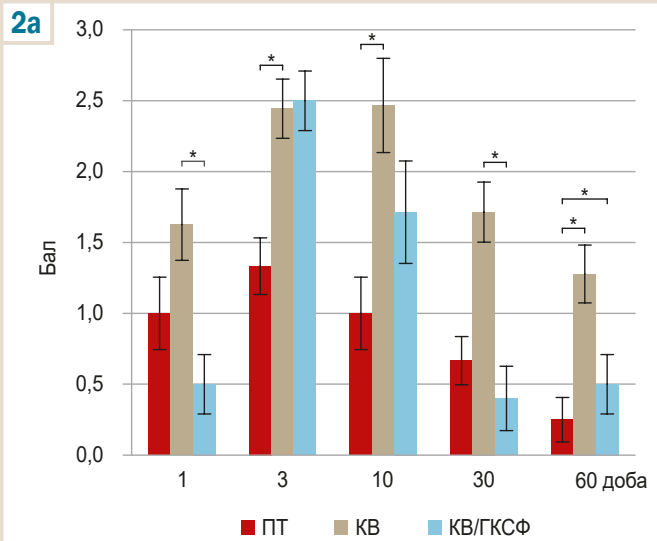
Клітини, що експресують CD68 і CD146, виявляли тільки у групах щурів із ВК, а ПТ не викликала інфільтрацію клітин з подібним імунотипом. У групі ВК відносно рідко реєстрували CD68+ і CD146+ клітини у термін більше ніж 10 діб після пошкодження (рис. 3, 4). CD68+ клітини виявляли рідко, різниця за термінами досліджу статистично не значуща (рис. 2б). Міграція CD146+ клітин мала тенденцію до збільшення на 60 добу порівняно з 30 ( $p = 0,05$ ) (рис. 2в). У групі з ГКСФ їх виявляли на 3 добу моделювання ВК і в наступні терміни (поодинокі або дрібними групами). Встановили тенденцію до інтенсифікації інфільтрації клітинами, що експресують CD68+ і CD146+, гематом і ділянок пошкодження мозку після повної елімінації крововиливу порівняно з групою ВК. За шкалою оцінювання щільність міграції не відрізнялась у різні терміни після введення ГКСФ.

## Обговорення

ВК спричиняв істотне пошкодження мозку та появу нерезидентних клітин, що за експресією CD44 і CD146 маркерів потенційно можна визначити як мезенхімальні стовбурові клітини. Зважаючи на те, що після ПТ у пошкодженному мозку виявлено тільки CD44+ клітини, припускаємо, що атракція мезенхімальних клітин зростає зі збільшенням об'єму ураження мозку. Дещо схожі тенденції описано на моделі ішемічного інсульту, де через 7 діб CD44+ клітини активно мігрували до ділянки некрозу мозку [17].

Морфологічні особливості цих клітин дуже подібні до CD44+ клітин, що ми виявили у перифокальній ділянці ВК на 3 і 10 доби. Ґрунтуючись на результатах аналізу експресії тільки CD44, не можна специфічно ідентифікувати конкретну популяцію клітин і визначити їхню роль у реорганізації пошкодженого мозку. Відомо, що CD44 експресують клітини, що активно мігрують. Є підстави вважати виявлені нами клітини неоднорідною популяцією, оскільки через 30 і 60 діб після ВК вони мали відмінну морфологію від клітин, визначених у гострому періоді (діаметр – 15–20  $\mu\text{m}$  проти 7–9  $\mu\text{m}$ , ядерно-цитоплазматичне співвідношення – 1,0:6,7 проти 1,0:3,7).

Є різні дані щодо зв'язку клітин, які експресують CD44, і пошкодження мозку. Так, CD44+ макрофаги утилізують гематому і клітинний детрит [18], нейтро-



**Рис. 2.** Вплив ГКСФ на вміст CD44+ (а), CD68+ (б) та CD146+ (в) клітин у ділянці крововиливу в головному мозку щурів із ВК. \*: достовірна різниця між групами,  $p < 0,05$ .

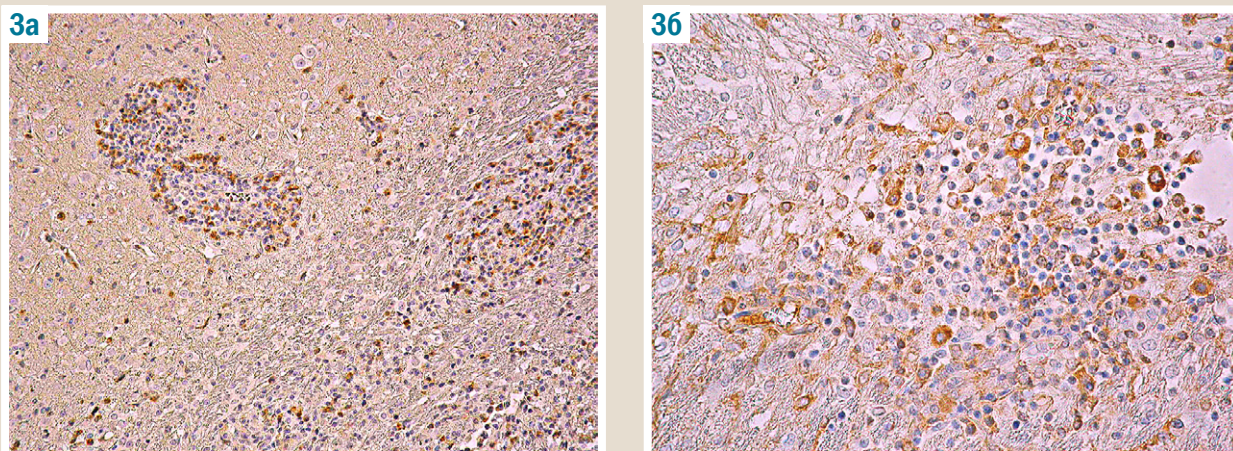


Рис. 3. Інфільтрація CD68+ клітинами перигематомної ділянки через 10 діб після ВК (а) і під впливом ГКСФ (б). 3б.  $\times 200$  (а),  $\times 400$  (б).

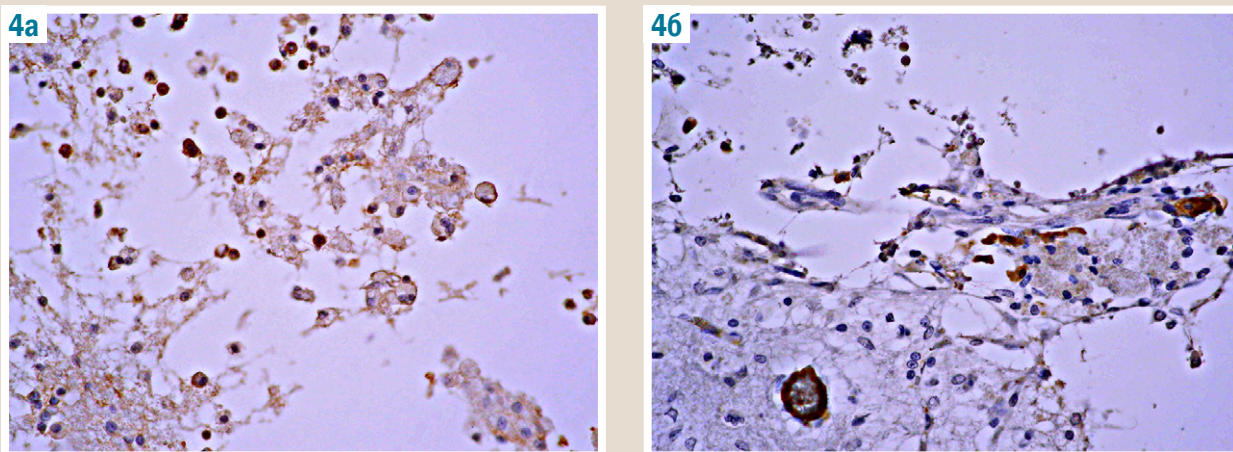


Рис. 4. Поодинокі CD146+ клітини у ділянці крововиливу через 30 діб після моделювання ВК (а) і введення ГКСФ (б). 3б.  $\times 400$ .

філам і Т-лімфоцитам CD44 необхідний для інфільтрації в ділянку розвитку запалення [19,20]. Під час дослідження, що здійснили, також виявлено активну інфільтрацію CD44+ клітин у гострому періоді та зменшення їхньої щільності в віддалений період після ВК. Хоча макрофаги, що активно фагоцитували клітинний детрит і продукти деградації гемоглобіну (сидерофаги), виявляли ізолювано, вони не експресували на своїй поверхні CD44. Зважаючи на інтенсивну появу CD44+ клітин у перифокальній ділянці ВК, можна припустити їхню роль у ремоделюванні саме навколишньої тканини мозку, яку з певними обмеженнями можна визначати як зону олігемії. В окремих дослідженнях показано: ці клітини можуть бути залучені до розвитку астрогліозу та гліального рубця, оскільки активовані астроцити та гліальні клітини-попередники також експресують CD44 [21,22]. У цьому контексті є дані про негативний зв'язок експресії CD44 з нейрональною диференціацією клітин-попередників нейронів, DCX+ клітин [23].

ГКСФ також викликав інфільтрацію CD44+ клітин, але у віддалений термін спостереження їхня щільність зменшилася, пришвидшилася поява CD68+ і CD146+ клітин. Відомо, що ГКСФ стимулює збільшення гемопоетичних стовбурових клітин CD150+/CD48- клітин [8], CD34+ [9] та Mac-1/Gr-1+ макрофагів селезінки [24], але

може зменшити появу клітин, що експресують CD44 [9]. Припускаємо, що ГКСФ подібним чином стимулював появу CD68+ макрофагів і CD146+ мезенхімальних стовбурових клітин, які потенційно можуть диференціюватися в ендотеліальні клітини, а також, гіпотетично, корегував інфільтрацію клітин, що активно мігрують та експресують CD44. Згідно з клінічними даними, після інсульту в периферичній крові збільшується кількість CD146+ попередників ендотеліальних клітин, але не відомо, чи потрапляють вони в ділянку ураження мозку [25].

Незважаючи на невелику інтенсивність появи клітин з CD146+ імунофенотипом у перигематомній ділянці мозку щурів, виявлені тенденції є підґрунтям для продовження вивчення ефектів ГКСФ на ендогенний пул стовбурових клітин при інсульті.

Отже, ідентифікація мезенхімальних стовбурових клітин у мозку після ВК є доволі складним завданням. Відомо варіабельність експресії кластерів детермінації на поверхні клітин різних популяцій дала змогу ідентифікувати лише окремі з них, зокрема клітини за кожним окремим CD-маркером із трьох досліджених. Результати показали стимулювальний вплив ГКСФ на накопичення CD68+ і CD146+ клітин у ділянці крововиливу, починаючи з 3 доби після пошкодження мозку. За експресією досліджених маркерів їх можна охарактеризувати як



моноцити / макрофаги та мезенхімальні стовбурові клітини-попередники ендотеліоцитів.

## Висновки

1. Після пошкодження мозку поява в ділянці травми клітин, що експресують CD44, CD68 і CD146, є асинхронною. CD44+ клітини ідентифікують у всі терміни спостереження (1–60 доба), а поява CD68+ і CD146+ у перигематомній ділянці відбувається через 10 діб після ВК, рідко – в пізніші терміни.

2. ГКФС модулює появу в ділянці пошкодження мозку клітин, що експресують CD68 і CD146, та, ймовірно, зменшує накопичення CD44+ клітин у віддалені терміни.

3. ГКФС стимулює міграцію та накопичення мезенхімальних стовбурових клітин у пошкоджені крововиливом ділянки мозку. Це призводить до швидшого їх ремоделювання.

**Перспективи подальших досліджень.** Ефекти ГКФС на міграцію клітин до ВК та їхній зв'язок із розвитком гліального рубця навколо гематоми, продукції клітинами факторів росту та закономірностей ремоделювання тканини мозку в гострому та віддаленому періодах є актуальними та потребують додаткового вивчення.

## Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Національного медичного університету імені О. О. Богомольця: «Вивчити особливості відновлювальних процесів у головному мозку та нервовому стовбурі при модуляції накопичення та диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0123U101051 (2023–2025).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.09.2023

Після доопрацювання / Revised: 03.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 13.10.2023

## Відомості про авторів:

Кураєва А. В., аспірант каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6242-7881

Савосько С. І., канд. біол. наук, доцент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5145-2195

Грабовий О. М., д-р мед. наук, професор каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5705-9909

Макаренко О. М., д-р мед. наук, професор каф. загальномедичних дисциплін, Приватне акціонерне товариство «Вищий навчальний заклад «Міжрегіональна Академія управління персоналом», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6892-2314

## Information about the authors:

Kuraieva A. V., PhD student of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Savosko S. I., PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Grabovyi O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Makarenko O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Medical Disciplines, Private Joint-Stock Company "Higher education institution "Interregional Academy of Personnel Management", Kyiv, Ukraine.

## References

- Harris, D. T. (2014). Stem Cell Banking for Regenerative and Personalized Medicine. *Biomedicines*, 2(1), 50-79. <https://doi.org/10.3390/biomedicines2010050>
- Ercelen, N., Karasu, N., Kahyaoglu, B., Cerezci, O., Akduman, R. C., Ercelen, D., Erturk, G., Gulay, G., Alpaydin, N., Boyraz, G., Monteleone, B., Kural, Z., Silek, H., Temur, S., & Bingol, C. A. (2023). Clinical experience: Outcomes of mesenchymal stem cell transplantation in five stroke patients. *Frontiers in Medicine*, 10, 1051831. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1051831>
- Tajiri, N., Kaneko, Y., Shinozuka, K., Ishikawa, H., Yankee, E., McGrogan, M., Case, C., & Borlongan, C. V. (2023). Stem cell recruitment of newly formed host cells via a successful seduction? Filling the gap between neurogenic niche and injured brain site. *PLoS One*, 8(9), e74857. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074857>
- Arvidsson, A., Collin, T., Kirik, D., Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2002). Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nature Medicine*, 8(9), 963-970. <https://doi.org/10.1038/nm747>
- Rolfe, A., & Sun, D. (2015). Stem cell therapy in brain trauma: Implications for repair and regeneration of injured brain in experimental TBI models. In *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects* (pp. 587–596). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b18126>
- Bernitz, J. M., Daniel, M. G., Fstchyan, Y. S., & Moore, K. (2017). Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes dormant hematopoietic stem cells without proliferation in mice. *Blood*, 129(14), 1901-1912. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-752923>
- Chen, Y., & Rudolph, K. L. (2021). Granulocyte colony-stimulating factor acts on lymphoid-biased, short-term hematopoietic stem cells. *Haematologica*, 106(6), 1516-1518. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.271205>
- Kaur, S., Sehgal, A., Wu, A. C., Millard, S. M., Batoon, L., Sandrock, C. J., Ferrari-Cestari, M., Levesque, J. P., Hume, D. A., Raggatt, L. J., & Pettit, A. R. (2021). Stable colony-stimulating factor 1 fusion protein treatment increases hematopoietic stem cell pool and enhances their mobilisation in mice. *Journal of Hematology & Oncology*, 14(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00997-w>
- Lee, S., Im, S. A., Yoo, E. S., Nam, E. M., Lee, M. A., Ahn, J. Y., Huh, J. W., Kim, D. Y., Lee, S. N., Kim, M. J., Lee, S. J., Chung, W. S., & Seong, C. M. (2000). Mobilization kinetics of CD34(+) cells in association with modulation of CD44 and CD31 expression during continuous intravenous administration of G-CSF in normal donors. *Stem Cells*, 18(4), 281-286. <https://doi.org/10.1634/stemcells.18-4-281>
- Shaida, E. V., Klymnyk, G. I., Pavlyk, S. V., Khranovskaya, N. N., & Skachkova, O. V. (2013). Primenenie pegfilgrastima dlya mobilizatsii stvolovykh kletok perifericheskoi krovi u detei s solidnymi zlokachestvennymi novoobrazovaniyami [Peripheral blood stem cell mobilization with pegfilgrastim in children with solid malignancies]. *Klinicheskaya onkologiya*, (3), 88-90. [in Russian].
- Szmigielska-Kaplon, A., Szemraj, J., Hamara, K., Robak, M., Wolaska, A., Pluta, A., Czernerska, M., Krawczynska, A., Jamrozak, K., Szmigielska, K., Robak, T., & Wierzbowska, A. (2014). Polymorphism of CD44 influences the efficacy of CD34(+) cells mobilization in patients with hematological malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 20(7), 986-991. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.03.019>
- Schabitz, W. R., Kollmar, R., Schwanager, M., Juettler, E., Bardutzky, J., Scholzke, M. N., Sommer, C., & Schwab, S. (2003). Neuroprotective effect of granulocyte colony stimulating factor after focal cerebral ischemia. *Stroke*, 34(3), 745-751. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000057814.70180.17>
- Qiu, X., Ping, S., Kyle, M., Chin, L., & Zhao, L. -R. (2023). Stem Cell Factor and Granulocyte Colony-Stimulating Factor Promote Remyelination in the Chronic Phase of Severe Traumatic Brain Injury. *Cells*, 12(5), 705. <https://doi.org/10.3390/cells12050705>
- Modi, J., Menzie-Sudaram, J., Xu, H., Trujillo, P., Medley, K., Marshall, M. L., Tao, R., Prentice, H., & Wu, J. Y. (2020). Mode of action of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) as a novel therapy for

- stroke in a mouse model. *Journal of Biomedical Science*, 27(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0597-7>
15. Kleinschnitz, C., Schroeter, M., Jander, S., & Stoll, G. (2004). Induction of granulocyte colony-stimulating factor mRNA by focal cerebral ischemia and cortical spreading depression. *Brain research. Molecular brain research*, 131(1-2), 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.08.011>
  16. Schneider, A., Kruger C., Steigleder T., Weber, D., Pitzer, C., Laage, R., Aronowski, J., Maurer, M. H., Gassler, N., Mier, W., Hasselblatt, M., Kollmar, R., Schwab, S., Sommer, C., Bach, A., Kuhn, H. G. & Schabitz, A. W. (2005). The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, 115(8), 2083-2098. <https://doi.org/10.1172/JCI23559>
  17. Sawada, R., Nakano-Doi, A., Matsuyama, T., Nakagomi, N., & Nakagomi, T. (2020). CD44 expression in stem cells and niche microglia/macrophages following ischemic stroke. *Stem Cell investigation*, 7, 4. <https://doi.org/10.21037/sci.2020.02.02>
  18. Zhang, G., Zhang, H., Liu, Y., He, Y., Wang, W., Du, Y., Yang, C., & Gao, F. (2014). CD44 clustering is involved in monocyte differentiation. *Acta biochimica et biophysica Sinica (Shanghai)*, 46(7), 540-547. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmu042>
  19. Katayama, Y., Hidalgo, A., Chang, J., Peired, A., & Frenette, P. S. (2005). CD44 is a physiological E-selectin ligand on neutrophils. *The Journal of experimental medicine*, 201(8), 1183-1189. <https://doi.org/10.1084/jem.20042014>
  20. Baaten, B. J. G., Tinoco, R., Chen, A. T., & Bradley, L. M. (2012). Regulation of antigen-experienced T cells: Lessons from the quintessential memory marker CD44. *Frontiers in Immunology*, 3, 23. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00023>
  21. Naruse, M., Shibasaki, K., Yokoyama, S., Kurachi, M., & Ishizaki, Y. (2013). Dynamic changes of CD44 expression from progenitors to subpopulations of astrocytes and neurons in developing cerebellum. *PloS one*, 8(1), e53109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053109>
  22. Liu, Y., Han, S. S., Wu, Y., Tuohy, T. M., Xue, H., Cai, J., Back, S. A., Sherman, L. S., Fischer, I., & Rao, M. S. (2004). CD44 expression identifies astrocyte-restricted precursor cells. *Developmental biology*, 276(1), 31-46. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.08.018>
  23. Su, W., Foster, S. C., Xing, R., Feistel, K., Olsen, R. H., Acevedo, S. F., Raber, J., & Sherman, L. S. (2017). CD44 Transmembrane Receptor and Hyaluronan Regulate Adult Hippocampal Neural Stem Cell Quiescence and Differentiation. *Journal of biological chemistry*, 292(11), 4434-4445. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.774109>
  24. Xie, M., Zhang, S., Dong, F., Zhang, Q., Wang, J., Wang, C., Zhu, C., Zhang, S., Luo, B., Wu, P., & Ema, H. (2021). Granulocyte colony-stimulating factor directly acts on mouse lymphoid-biased but not myeloid-biased hematopoietic stem cells. *Haematologica*, 106(6), 1647-1658. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239251>
  25. Nadar, S. K., Lip, G. Y., Lee, K. W., & Blann, A. D. (2005). Circulating endothelial cells in acute ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*, 94(4), 707-712. <https://doi.org/10.1160/TH04-12-0795>



# Характер змін морфоденситометричних параметрів великоклітинних нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса при restraint-стресі різної тривалості

К. Б. Романова<sup>1B,C,D</sup>, О. В. Ганчева<sup>1B</sup>\*A,E, Ю. М. Колесник<sup>1B</sup>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

**Мета роботи** – визначити характер змін морфоденситометричних параметрів великоклітинних нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса в щурів на 6, 15 та 21 тиждень обмеження життєвого простору.

**Матеріали та методи.** Дослідження здійснили на 55 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar, яких поділили на чотири групи: 1 (контрольна) – 10 інтактних тварин; 2, 3 і 4 – експериментальні групи по 15 щурів, що перебували в обмеженому просторі клітки протягом 6, 15 та 21 тижня відповідно. Після попередньої стандартної гістологічної обробки вилученого мозку щурів на 5 мкм зрізах і після 48-годинного забарвлення галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном здійснили їх морфоденситометричний аналіз на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина). Зображення великоклітинних нейронів паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гіпоталамуса, топографічну належність яких визначали з використанням стереотаксичного атласу мозку щура, отримували за допомогою високочутливої відеокамери AxioCam-ERc 5s (Carl Zeiss, Німеччина) та записували як комп'ютерний файл за допомогою програмного забезпечення AxioVision 40 V 4.8.2.0 (ліцензія № 3005339). Кількісні показники площі нейронів, їхніх ядер і ядерців, вмісту гетерогенних ДНК і РНК у цитоплазмі клітин, їхніх ядрах і ядерцях одержали в напівавтоматичному режимі за допомогою програмного забезпечення з відкритим кодом ImageJ (National Institutes of Health, США).

**Результати.** Результатом хронічного стресу через обмеження життєвого простору, малорухливість і складні комунікаційні відносини у щурів, які 6, 15 та 21 тиждень перебували в названих умовах, стало зменшення площі цитоплазми та ядер великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса прямо пропорційно строку restraint-стресу (цитоплазми та ядра – на 18 % та 9 % на 6 тиждень, на 40 % і 25 % на 15 тиждень; тільки цитоплазми – на 23 % на 15 тиждень). Площа ядерців нейронів порівняно з контролем збільшувалася на 31 % на 6 тиждень стресу, на 33 % – на 15, на 15 % на 21 тиждень. Вміст нуклеїнових кислот у цитоплазмах великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса щурів у групі з 6-тижневим обмеженням менший за контроль на 39 %, із 15-тижневим – на 34 %, на 21 тиждень restraint-стресу – на 42 %. У ядрах клітин після 6 і 15 тижнів обмеження цей показник зменшувався майже однаково (на 37 % і 35 % відповідно), тривале обмеження (21 тиждень) спричинило зменшення на 41 %. У ядерцях нейронів вміст нуклеїнових кислот змінювався аналогічно: в групі 6 тиждень зафіксовано зменшення на 40 %, після 15 тижнів – на 39 %, 21 тиждень – на 43 %.

**Висновки.** Зміни морфометричних параметрів великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса щурів із тривалим обмеженням життєвого простору різноспрямовані та залежать від його терміну. Це пов'язано з функціональними особливостями структурних компонентів нейрона (цитоплазми, ядра та ядерця). Зі збільшенням строку обмеження життєвого простору відбувається прогресивне зменшення площі цитоплазми нейронів ПВЯ і їхніх ядер, але збільшення площі ядерців. Вміст нуклеїнових кислот у структурах великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса, що дослідили, через тривалий стрес у всіх термінах (6, 15, 21 тиждень) стає меншим за значення контролю більш ніж на третину. Порівняння вмісту нуклеїнових кислот у цитоплазмі, ядрах і ядерцях нейронів у щурів груп зі стресом різної тривалості показало незначне коливання цього показника.

**Ключові слова:**  
гіпоталамус,  
нейрони, стрес,  
щури.

Запорізький  
медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 6(141).  
С. 535-540

\*E-mail:  
gancheva\_olga@i.ua

## Pattern of changes in morpho-densitometric parameters of magnocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus under restraint stress of different duration

K. B. Romanova, O. V. Hancheva, Yu. M. Kolesnyk

**The aim** of the work was to define the nature of changes in morpho-densitometric parameters of magnocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in rats at 6, 15 and 21 weeks of restricted living space.

**Materials and methods.** A total of 55 male Wistar rats aged 6-10 months were used and divided into 4 groups (1 – intact control, 10 rats; 2, 3 and 4 – experimental groups of 15 rats each, which were in conditions of restricted environmental space for 6, 15 and 21 weeks, respectively). Morpho-densitometric analysis of 5- $\mu$ m-thick rat brain sections was performed after preliminary standard histological processing and 48 hours of halocyanine-chrome staining by Einarsen using an AxioImager-M2 microscope (Carl Zeiss, Germany). Images of magnocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nuclei (PVN), which were topographically identified according to the stereotaxic atlas of the rat brain, were captured using a highly sensitive AxioCam-ERc 5s video camera (Carl Zeiss, Germany) and recorded as a computer file using AxioVision 40 V 4.8.2.0 software (license number 3005339). Quantitative data on the area of neurons, their nuclei and nucleoli, the content of heterogeneous DNA and RNA in the cell cytoplasm, nuclei and nucleoli were obtained in a semi-automatic mode using the open source software ImageJ (National Institutes of Health, USA).

**Results.** Chronic stress condition modelled in rats for 6, 15, and 21 weeks (limited living space, inactivity, and complicated communications) resulted in a decrease in the area of cytoplasm and nuclei of magnocellular neurons of the hypothalamic PVN. The

**Key words:**  
hypothalamus,  
neurons, stress,  
rats.

Запорізьке  
медичне журналі,  
2023. 25(6), 535-540

decrease was directly proportional to restraint stress duration: cytoplasm and nuclei by 18 % and 9 % at week 6 and by 40 % and 25 % at week 21, respectively, and only cytoplasm by 23 % at 15 weeks. On the contrary, the area of neuronal nuclei was increased by 31 % at 6 weeks of stress and 33 % at 15 weeks, and by 15 % at 21 weeks of stress compared to the control. The content of nucleic acids in the cytoplasm of magnocellular neurons of the hypothalamic PVN in the group of rats with 6-week restriction was 39 % less than in the control group, 34 % less than that in the group with 15-week restriction, and 42 % less than that in the group of 21-week restraint stress. In the nuclei of cells after 6 and 15 weeks of restriction, the content was decreased approximately equally by 37 % and 35 %, respectively, and long-term restriction (21 weeks) contributed to a 41 % decrease. In the neuron nucleoli, the content of nucleic acids was changed similarly: in the group of 6 weeks, a decrease of 40 % was characteristic, after 15 weeks – by 39 %, and after 21 weeks – by 43 %.

**Conclusions.** Changes in the morphometric parameters of magnocellular neurons of the hypothalamic PVN in rats with long-term limitation of living space are characterized by time dependence and multidirectionality, which is related to the functional features of the neuron structural components (cytoplasm, nucleus and nucleoli). There is a progressive decrease in the cytoplasmic area of PVN neurons and their nuclei, while the nucleolar area increases with increasing length of living space limitation. The content of nucleic acids in the studied structures of the hypothalamic PVN magnocellular neurons after prolonged stress at each time point (6, 15, 21 weeks) becomes less than the control values by more than a third. Comparison of nucleic acid content in the neuron cytoplasm, nuclei, and nucleoli shows a narrow range of variations in the parameters of the experimental group rats between different periods.

Гіпоталамус, займаючи дуже невеликий простір, є місцем концентрації низки утворень, кожне з яких відіграє істотну роль в інтеграції багатьох нейрогормональних і нейрогуморальних процесів в організмі тварин і людей. Нині доведено, що він є центром, який реалізує єдність нервового та гуморального пристосувальних механізмів, координує неспецифічну мобілізацію систем організму щодо пристосувальної діяльності при мінливих умовах зовнішнього та внутрішнього середовищ. Гіпоталамус – еволюційно консервативний ендокринний інтерфейс, який пов'язує центральний гомеостатичний контроль з адаптивними реакціями організму шляхом вивільнення гормонів і нейропептидів із численних підтипів нейронів [1].

Доведено, що гіпоталамус відіграє вирішальну роль в ініціюванні гормональних реакцій на стресові подразники через вісь гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози (ГГНЗ). Пов'язаний із префронтальною корою та лімбічними структурами, особливо з мигдалеподібним тілом і гіпокампом, він діє як центральний вузол, що інтегрує фізіологічні аспекти реакції на стрес, у яких беруть участь кілька медіаторів, включаючи гормони, нейропептиди та нейротрансмітери. Згідно з цією концепцією, після стресової ситуації гіпоталамус активує два шляхи: вегетативну нервову систему та вісь ГГНЗ. Перший діє швидше, вивільняючи адреналін і норадреналін з мозкового шару надниркових залоз, а другий шлях, що діє повільніше, призводить до вивільнення глюкокортикоїдів з кори надниркових залоз [2].

У реалізації програм стрес-реакції бере участь низка гіпоталамічних нейрогормонів, як-от дофамін, серотонін, орексин, грелін, динорфін, урокортин, окситоцин, нейропептид Y, галанін, речовина P. Втім, ключовими нейропептидами, що безпосередньо модулюють реакцію на стрес, є кортикотропін-релізінг-гормон (КРГ) та аргінін-вазопресин (АВП). Основна структура мозку, в якій вони синтезуються, – гіпоталамус із його паравентрикулярним (ПВЯ) та супраоптичним (СОЯ) ядрами. Обидва регулятори чинять і системний, і «місцевий» вплив. Діючи локально та потенціюючи ефект один одного, КРГ та АВП мають нейромодулювальний ефект на нейрони-мішені власне в гіпоталамусі та на центри мозку, що розташовані вище й нижче та залучені в реалізацію загального адаптаційного синдрому [3].

Кожен із гормонів-регуляторів стресу має власні переважні просторові та тимчасові ділянки вивільнен-

ня та дії. Це дає змогу мозкові впоратися зі спектром проблем, що спровоковані стресом: від негайної уваги, ухвалення стратегічних рішень і механізмів їх реалізації, важливих для виживання у найближчій перспективі, до зберігання інформації про стресову ситуацію на випадок виникнення подібних подій у житті, і це перспективно в віддалені строки. Однак дії різноманітних медіаторів стресу на різних рівнях мозкових центрів повинні бути організовані в скоординовану реакцію, що успішно реалізується тільки за умов ефективності та узгодженості роботи ключового диригента – гіпоталамуса, його різних за структурою та функцією магно- (велико-) та парвоцелюлярних (дрібноклітинних) нейронів ПВЯ [4].

Не менш важливою умовою ефективності реалізації стрес-реакції та її завершення є стан антистресорної системи. Її важливою частиною вважають окситоцинергічну систему гіпоталамуса. Окситоцин (ОТ) виробляється передусім в окситоцинсинтезуювальних нейронах СОЯ, ПВЯ і додаткових ядер між ними. Експериментально встановлено, що великоклітинні ОТ-нейрони в СОЯ і ПВЯ здебільшого іннервують ділянки гіпофіза та переднього мозку, а парвоцелюлярні ОТ-нейрони в ПВЯ іннервують стовбур головного мозку та спинний мозок. Ці дві популяції ОТ-нейронів мають щільні гістологічні й функціональні зв'язки [5]. Відомо, що система ОТ гальмує симпатичну активність шляхом зниження простресорного компонента й індукції осі ГГНЗ загалом. Є чимало даних, що дають змогу припустити: ОТ може вивільнятися у системний кровотік під впливом гострих стресорів [6].

Щодо окситоцину та вазопресину зауважимо: незважаючи на різноспрямованість їхніх ефектів (анти-, простресорний), у ПВЯ гіпоталамуса вони здебільшого синтезуються в великоклітинних нейронах, мають майже однакові морфологічні ознаки [7].

Отже, можна стверджувати, що магноцелюлярна нейросекреторна система гіпоталамуса залучена до реалізації стрес-реакції. Крім того, є докази хронічної стрес-індукованої морфологічної пластичності цих нейронів, а хронічне напруження спричиняє зміни розміру клітин і зміну ГАМК-ергічної, глутаматергічної іннервації. Реакція магноцелюлярної системи варіює залежно від різних парадигм хронічного впливу, при цьому зміни експресії генів нейрогіпофізарних пептидів, секреції пептидів і морфології визначають передусім після ін-

тенсивного стресового впливу, а тривале навантаження призводить до виражених змін експресії генів, рівнів пептидів і пулів пептидів, що вивільняються [8].

Активізацію великоклітинних нейронів визначають у деяких, але не в усіх парадигмах хронічного стресу. Хронічні стресори, що включають модуляцію балансу рідини й електролітів (наприклад, гіпертонічний сольовий розчин), достовірно збільшують експресію АВП і ОТ у великоклітинних нейронах, що супроводжується підвищеною секрецією пептиду в системний кровотік. Інші моделі, включаючи хронічний періодичний стрес або хронічний соціальний стрес, не призводять до збільшення експресії мРНК АВП, а навпаки спричиняють її зменшення [9].

Отже, вивчення механізмів впливу соціального стресу з обмеженням життєвого простору та малорухливості (як приклад складного хронічного соціального стресу) на стан і морфофункціональні особливості великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса є актуальним, зумовлює необхідність здійснення експериментального дослідження з моделюванням комплексу негативних впливів, оцінюванням динаміки змін від початку дії стресорів до формування типових ознак патології.

## Мета роботи

Визначити характер змін морфоденситометричних параметрів великоклітинних нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса в щурів на 6, 15 та 21 тижні обмеження життєвого простору.

## Матеріали і методи дослідження

Експериментальне дослідження здійснили на 55 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar віком 6–10 місяців. Тварин утримували у віварії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету за температури повітря 20–25 °С, світловий день – 7.00–19.00, з вільним доступом до їжі та води.

Щурів поділили на чотири групи: 1 – порівняльного контролю (10 інтактних щурів); 2, 3 та 4 групи – по 15 тварин, яким моделювали restraint-стрес обмеженням життєвого простору клітки (нормальний розмір – 350 см<sup>2</sup>) на 40 % (210 см<sup>2</sup>) протягом 6, 15 і 21 тижнів; одночасно в клітці перебували 5 особин. Для створення додаткових стресорних негарздів і для гальмування процесу адаптації кожного тижня двох щурів з групи переміщували в іншу клітку в межах групи.

У відповідні терміни (6, 15 та 21 тиждень) щурів виводили з експерименту шляхом одномоментної декапітації під наркозом (тіопентал натрію 120 мг/кг внутрішньоочеревинно). Головний мозок негайно виймали, промивали в холодному 0,9 % розчині NaCl та фіксували в розчині Буена протягом 1 доби. На другу добу після двогодинного відмивання фіксатора в проточній холодній воді мозок проводили у висхідних концентраціях етанолу (50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 96 %, 100 %-1, 100 %-2), розчинах етанол 100 % + хлороформ 2:1, етанол 100 % + хлороформ 1:1, етанол 100 % + хлороформ 1:2, хлороформ, хлороформ + парапласт (MkCormick, США) 1:3 ( $t = +37$  °С), на 1 годину поміщали в рідкий парапласт (MkCormick, США) ( $t = +56$  °С). Завершували фіксацією в парапластові блоки.

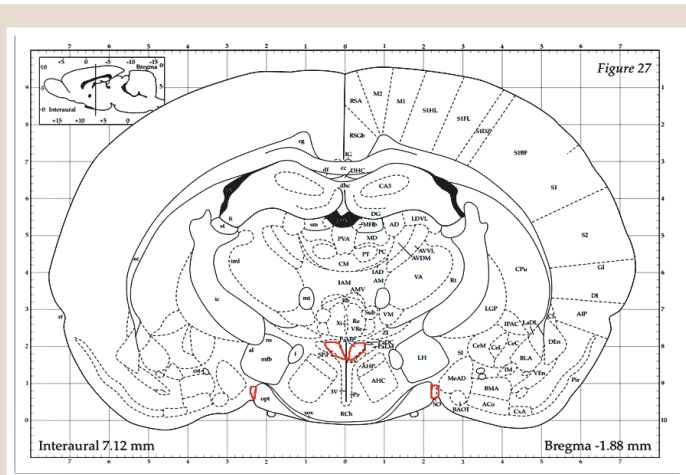


Рис. 1. Топографічне розташування магноцелюлярних нейронів ПВЯ та СОЯ в гіпоталамусі [9].

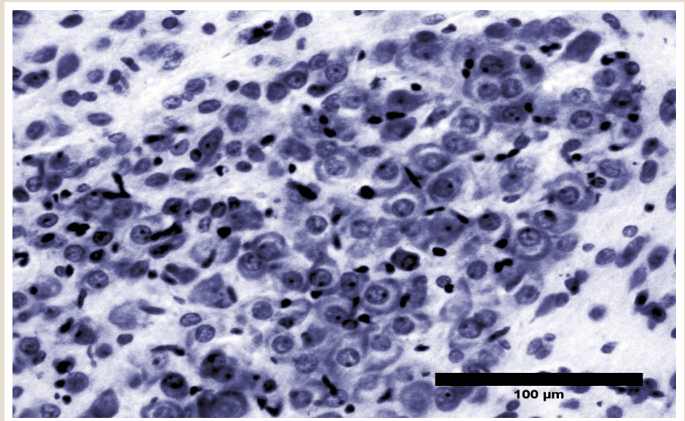


Рис. 2. Магноцелюлярні нейрони ПВЯ гіпоталамуса щурів контрольної групи. Забарвлення за Ейнарсеном, збільшення  $\times 40$ .

Для визначення характеру змін кількісних показників площі нейрона, його ядра та ядерця, вмісту в цитоплазмі нейрона, ядрі та ядерці нуклеїнових кислот (гетерогенних ДНК і РНК) на ротаційному мікромомі Microm-325 (Microm Corp., Німеччина) готували серійні фронтальні зрізи гіпоталамуса завтовшки 5–6 мкм. Здійснили стандартну гістологічну підготовку для забарвлення: депарафінізацію та регідратацію. Після цього скельця з серійними зрізами переднього гіпоталамуса протягом 48 годин забарвлювали галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсеном. Забарвлені зрізи вивчали у видимому спектрі на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина). Топографічну ідентифікацію великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса здійснили за допомогою стереотаксичного атласу мозку щурів (рис. 1).

Дослідили не менше ніж 180–200 нейронів із кожної серії. Відеофайли, що одержали, опрацювали в інтерактивному режимі. Для цього в зоні, що топографічно відповідає розміщенню ПВЯ, визначали великоклітинні нейрони з чіткими межами цитоплазми, ядра і ядерця (рис. 2) та виділяли їх для автоматичного обрахунку в програмі цифрового аналізу Image J (National Institutes of Health, США). Обчислювали морфометричні параметри нейронів (мкм<sup>2</sup>) за попередньо заданим програмою скейлінгом, що дає змогу перерахувати пікселі в мкм<sup>2</sup>. Так



**Таблиця 1.** Морфометричні параметри великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса щурів експериментальних груп, мкм<sup>2</sup>, M ± m

Групи щурів	Площа цитоплазми	Площа ядра	Сумарна площа ядерця
1 група (контроль, n = 10)	339,20 ± 13,40	146,83 ± 3,24	54,22 ± 3,94
2 група (6 тижнів обмеження, n = 15)	279,51 ± 14,45 <sup>1</sup>	133,89 ± 3,81 <sup>1</sup>	71,09 ± 2,86 <sup>1</sup>
3 група (15 тижнів обмеження, n = 15)	260,31 ± 7,78 <sup>1</sup>	145,52 ± 2,65 <sup>2</sup>	72,22 ± 2,21 <sup>1</sup>
4 група (21 тиждень обмеження, n = 15)	204,52 ± 5,68 <sup>1,2,3</sup>	110,80 ± 2,95 <sup>1,2,3</sup>	62,34 ± 2,26 <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>: p<sub>st</sub> < 0,05 – достовірна різниця показників експериментальних груп щодо відповідних параметрів контрольної групи; <sup>2</sup>: p<sub>st</sub> < 0,05 – вірогідна різниця показників груп 15 і 21 тижня щодо відповідних параметрів групи 6 тижнів; <sup>3</sup>: p<sub>st</sub> < 0,05 – достовірна різниця показників групи 21 тижня щодо відповідних параметрів групи 15 тижнів.

**Таблиця 2.** Денситометричні параметри великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса щурів з експериментальних груп, УО<sub>ор</sub>/мкм<sup>2</sup>, M ± m

Групи щурів	Вміст нуклеїнових кислот у цитоплазмі	Вміст нуклеїнових кислот у ядрі нейронів	Вміст нуклеїнових кислот у ядерцях
1 група (контроль, n = 10)	156,8 ± 0,7	146,8 ± 0,6	137,2 ± 0,6
2 група (6 тижнів обмеження, n = 15)	95,5 ± 0,9 <sup>1</sup>	92,0 ± 0,8 <sup>1</sup>	81,9 ± 0,5 <sup>1</sup>
3 група (15 тижнів обмеження, n = 15)	103,0 ± 0,7 <sup>1,2</sup>	95,4 ± 0,5 <sup>1,2</sup>	83,4 ± 0,4 <sup>1,2</sup>
4 група (21 тиждень обмеження, n = 15)	90,7 ± 0,8 <sup>1,2,3</sup>	86,0 ± 0,9 <sup>1,2,3</sup>	77,7 ± 0,5 <sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>: p<sub>st</sub> < 0,05 – достовірна різниця показників експериментальних груп щодо відповідних параметрів контрольної групи; <sup>2</sup>: p<sub>st</sub> < 0,05 – вірогідна різниця показників групи 15 та 21 тижнів щодо відповідних параметрів групи 6 тижнів; <sup>3</sup>: p<sub>st</sub> < 0,05 – достовірна різниця показників групи 21 тижня щодо відповідних параметрів групи 15 тижнів.

визначили площу й еквівалентний діаметр клітин, їхніх ядер, ядерця і цитоплазми, а також денситометричні характеристики: оптичну густину (в умовних одиницях оптичної густини – УО<sub>ор</sub>) ядер, ядерця і цитоплазми клітин, що зумовлені рівнем накопичення нуклеїнових кислот у площі структури (УО<sub>ор</sub>/мкм<sup>2</sup>), яку дослідили. Її розраховували за формулою:  $C = ID / S$ , де ID – оптична густина нуклеїнових кислот, що характеризує їхню концентрацію в зрізі ядра клітини (УО<sub>ор</sub>); S – площа ядра нейрона, мкм<sup>2</sup>.

Результати, що одержали, опрацювали, застосували пакет прикладних і статистичних програм Excel 7.0 (Microsoft Corp., США) та програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Розраховували середнє арифметичне значення у вибірці (M), його дисперсію та помилку середнього (m). Для оцінювання достовірності відмінностей результатів досліджень в експериментальних і контрольній групі щурів визначили коефіцієнт Стюдента (t). Вірогідними вважали значення, для яких p<sub>st</sub> ≤ 0,05.

## Результати

Аналіз цифрових даних, що отримали під час статистичного опрацювання відеозображень великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса щурів експериментальних груп, показав: площа їхньої цитоплазми зменшувалася прямо пропорційно строку restraint-стресу, зокрема на 18 % на 6 тижні, на 23 % – на 15, на 40 % – на 21 тижні обмеження життєвого простору. Зауважимо, що показники площі нейронів у щурів усіх трьох експериментальних груп достовірно менші щодо контролю. Міжгрупове порівняння в межах експериментальних груп показало, що площі цитоплазм нейронів ПВЯ гіпоталамуса щурів групи 6 (2 група) та 15 (3 група) тижнів вірогідно не відрізнялися.

Однак визначили тенденцію до зменшення: порівняння з групою 21 тижня (4 група) показало зменшення у них показника на 27 %, а різниця між щурами із груп 15 і 21 тиждень становила 21 % (табл. 1).

Звернули увагу на зміни площі ядер великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса. Вони так само, як і площі їхніх цитоплазм, ставали меншими порівняно з контролем від 9 % на 6 тижні до 25 % на 21 тижні стресу через обмеження життєвого простору. Зазначимо, що на 15 тижні розміри ядер нейронів відповідали значенням контролю, але надалі обмеження ставало вагомим чинником зменшення площі ядер клітин майже на чверть (табл. 1).

Хоча площі цитоплазми та ядер зменшувалися прямо пропорційно строкам стресу, щодо площі ядерця нейронів ПВЯ щурів зафіксували іншу закономірність порівняно з контрольними даними: збільшення на 31 % при 6 тижнях стресу, на 33 % при 15 тижнях, а 21-тижневий стрес спричиняв достовірне збільшення площі ядерця на 15 %. Такі зміни мали статистичну значущість, зокрема під час зіставлення показників площі ядерця групи 6 тижнів із групою 21 тижня в останніх визначили зменшення на 12 %, а порівнявши 15- і 21-тижневий вплив, зафіксували зменшення на 14 % (табл. 1).

Отже, зміни морфометричних параметрів великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса в щурів із тривалим обмеженням життєвого простору показали чітку залежність від термінів і різноспрямованість, що пов'язана з функціональними особливостями структурних компонентів нейрона (цитоплазми, ядра та ядерця). Зауважимо: якщо розмір цитоплазми нейрона та його ядра змінювався в бік зменшення з подовженням строку стресу, то площа ядерця збільшувалася.

Важливий і достовірний показник функціональної активності нейрона – вміст і коливання в його компартментах нуклеїнових кислот, що представлені гетерогенними ДНК (в ядрі, ядерцях) і РНК (в ядрі, ядерцях і цитоплазмі). Денситометричні параметри, що характеризували ці кількісні показники (зокрема оптична густина в цитоплазмі, ядрах і ядерцях), мали односпрямовані зміни в бік вірогідного зменшення порівняно з контролем, і ці зміни майже однакові.

У великоклітинних нейронах ПВЯ гіпоталамуса щурів експериментальних груп цифровий аналіз показників вмісту нуклеїнових кислот показав: у групі з 6-тижневим обмеженням цей параметр у цитоплазмі клітин менший за контроль на 39 %, 15-тижневим – 34 %, на 2 тижні restraint-стресу – на 42 % (табл. 2).

Вміст нуклеїнових кислот у ядрах великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса щурів після 6 та 15 тижнів обмеження життєвого простору порівняно з контролем зменшувався майже однаково – на 37 % і 35 % відповідно, а тривале обмеження (21 тиждень) спричиняло істотніше зменшення – на 41 %. У ядерцях нейронів вміст нуклеїнових кислот щодо контрольних показників змінився аналогічно: в групі 6 тижнів зафіксували зменшення на 40 %, після 15 – на 39 %, після 21 тижня – на 43 %. Порівняння усіх трьох показників вмісту нуклеїнових кислот (у цитоплазмі, ядрах і ядерцях нейронів) у межах експериментальних груп із різними термінами показало незначне коливання, в середньому на 4 %. Це є вагомим свідченням гальмівного впливу тривалого



стресу низької інтенсивності (обмеження життєвого простору, малорухливість і складні комунікаційні відносини у тварин) на синтетичну активність великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса (табл. 2).

## Обговорення

На перших етапах дослідження визначили: тривале стресорне навантаження, що складалося з комплексу низькоінтенсивних напружень, не викликало фатальних наслідків для тварини, але поступово формувало симптомокомплекс, характерний для багатьох «хвороб цивілізації», зокрема до стійкого підвищення артеріального тиску, коливання маси тіла, порушення гормонального балансу, метаболічних розладів [10,11].

Зазначимо, що більшість дослідників і науковців, які здійснюють експериментальні дослідження стресу або клінічні спостереження за хворими з наслідками стресу (різних нозологічних форм), визначають описаний симптомокомплекс, як той, що формується найчастіше [12,13,14].

Під час експериментального дослідження, що здійснили, ми не тільки фіксували й вивчали симптоми, що формуються, а простежили динаміку морфофункціональних змін головного реалізатора та координатора нейрогуморальних змін при стресі – гіпоталамуса. Надалі показали, що на 6 тижні обмеження життєвого простору через малорухливість і соціальні негаразди в щурів з експериментальних груп відбувається коливання метричних характеристик нейронів і їхніх структур на тлі зниження вмісту нуклеїнових кислот.

В унікальному експериментальному дослідженні групи науковців Jeffrey G. Tasker et al. визначили особливість гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи – вражаючу морфологічну й фізіологічну пластичність, що виявляється в умовах постійної потреби в гормонах (у період лактації та хронічного зневоднення), імовірно, для адаптації її властивостей до забезпечення ефектної секреції відповідно до поступового виснаження нейросекреторних резервів. Автори довели, що ці адаптації включають динамічні морфологічні зміни нейронально-гліальних зв'язків у великоклітинних ядрах гіпоталамуса і збігаються з синаптичними перебудовами. Дослідники показали, що пластичність гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи у відповідь на хронічні проблеми є багатовимірною – від морфологічної реструктуризації до змін в експресії та функції іонних каналів, служить для формування електричної активності, що необхідна для підтримки вивільнення гормонів в умовах мінливих фізіологічних потреб [15].

На відміну від цього, в роботі I. Simic et al., які дослідили наслідки хронічної психосоціальної ізоляції, показано низку дезадаптивних змін у лімбічних структурах мозку, включаючи гіпоталамус, що регулюють активність осі ГГНЗ [16].

Отже, у численних дослідженнях, зокрема і нашому, показано: вплив хронічного стресу на великоклітинні нейрони ПВЯ гіпоталамуса залежно від інтенсивності, тривалості, функціональності (гіпоксія, крововилив, сольове навантаження, переохолодження) або дисфункціональності (імобілізація, соціальні конфлікти, вимушені стани) можуть посилювати продукцію нейрогіпофізарних

пептидів великоклітинними нейронами, збільшувати їхній розмір, посилювати синаптичну пластичність тощо, а також спричиняти зворотні наслідки. Результат залежатиме від модальності, тривалості, інтенсивності та виду стресора. Ба більше, є окремі докази, що стресова активація великоклітинних нейронів відбувається в умовах гомеостатичних стимулів через їхню природну спрямованість на гомеостатичну відповідь, а дистреси через нефізіологічні напруження регулятора можуть призводити до невідповідності системи представленим неприродним викликам та прогресуванню нейродегенерації [17].

## Висновки

1. Зміни морфометричних параметрів великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса в щурів із тривалим обмеженням життєвого простору різноспрямовані та залежать від його терміну. Це пов'язано з функціональними особливостями структурних компонентів нейрона (цитоплазми, ядра та ядерця).

2. Зі збільшенням строку обмеження життєвого простору відбувається прогресивне зменшення площі цитоплазми нейронів ПВЯ і їхніх ядер, але збільшення площі ядерця.

3. Вміст нуклеїнових кислот у структурах великоклітинних нейронів ПВЯ гіпоталамуса, що дослідили, через тривалий стрес у всіх термінах (6, 15, 21 тиждень) стає меншим за значення контролю більш ніж на третину.

4. Порівняння вмісту нуклеїнових кислот у цитоплазмі, ядрах і ядерцях нейронів у щурів груп зі стресом різної тривалості показало незначне коливання цього показника.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Роль пептидергічних структур гіпоталамуса та стовбура мозку в патогенезі артеріальної гіпертензії» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0117U002579 (2017–2019).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.09.2023

Після доопрацювання / Revised: 16.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 25.10.2023

## Відомості про авторів:

Романова К. Б., асистент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0009-0000-1096-5314

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-7339-7078

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслужений діяч науки і техніки України.  
ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

**Information about the authors:**

Romanova K. B., MD, Assistant of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honored Science and Technology Figure of Ukraine.

**References**

- Benevento, M., Hökfelt, T., & Harkany, T. (2022). Ontogenetic rules for the molecular diversification of hypothalamic neurons. *Nature reviews. Neuroscience*, 23(10), 611-627. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00615-3>
- Raise-Abdullahi, P., Meamar, M., Vafaei, A. A., Alizadeh, M., Dadkhah, M., Shafia, S., Ghalandari-Shamami, M., Naderian, R., Afshin Samaei, S., & Rashidy-Pour, A. (2023). Hypothalamus and Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Brain sciences*, 13(7), 1010. <https://doi.org/10.3390/brainsci13071010>
- Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(6), 459-466. <https://doi.org/10.1038/nrn2632>
- Kawakami, N., Otubo, A., Maejima, S., Talukder, A. H., Satoh, K., Oti, T., Takanami, K., Ueda, Y., Itoi, K., Morris, J. F., Sakamoto, T., & Sakamoto, H. (2021). Variation of pro-vasopressin processing in parvocellular and magnocellular neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus: Evidence from the vasopressin-related glycopeptide copeptin. *The Journal of comparative neurology*, 529(7), 1372-1390. <https://doi.org/10.1002/cne.25026>
- Wang, P., Wang, S. C., Liu, X., Jia, S., Wang, X., Li, T., Yu, J., Parapura, V., & Wang, Y. F. (2022). Neural Functions of Hypothalamic Oxytocin and its Regulation. *ASN neuro*, 14, 17590914221100706. <https://doi.org/10.1177/17590914221100706>
- Moberg, K. U., Handlin, L., & Petersson, M. (2020). Neuroendocrine mechanisms involved in the physiological effects caused by skin-to-skin contact – With a particular focus on the oxytocinergic system. *Infant behavior & development*, 61, 101482. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2020.101482>
- Møller, M. (2021). Vasopressin and oxytocin beyond the pituitary in the human brain. *Handbook of clinical neurology*, 180, 7-24. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820107-7.00002-1>
- Herman, J. P., Flak, J., & Jankord, R. (2008). Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Progress in brain research*, 170, 353-364. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00429-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00429-9)
- Paxinas, G. B., & Watson, C. C. (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic Press second edit. Sydney.
- Romanova, K. B., Hancheva, O. V., & Kolesnyk, Yu. M. (2023). Tryvalyi restraint-stres yak predyktor formuvannia insulinorezystentnosti v eksperymentalnykh shchuriv [Long-term restraint stress as a predictor of insulin resistance development in experimental rats]. *Pathologia*, 20(2), 103-107. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.2.285694>
- Romanova, K. B., Hancheva, O. V., & Kolesnyk, Yu. M. (2023). Patohenetychni osoblyvosti hormonalnoho profilu u shchuriv, shcho zaznaly restraint-stresu riznoi tryvalosti [Pathogenetic characteristics of the hormonal profile in rats subjected to restraint stress of different duration]. *Modern medical technologies*, (2), 12-15. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.2](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.2)
- Herman, J. P., Tasker, J. G., Ziegler, D. R., & Cullinan, W. E. (2002). Local circuit regulation of paraventricular nucleus stress integration: glutamate-GABA connections. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 71(3), 457-468. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00681-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00681-5)
- Yao, B. C., Meng, L. B., Hao, M. L., Zhang, Y. M., Gong, T., & Guo, Z. G. (2019). Chronic stress: a critical risk factor for atherosclerosis. *The Journal of international medical research*, 47(4), 1429-1440. <https://doi.org/10.1177/0300060519826820>
- Bergmann, N., Ballegaard, S., Krogh, J., Bech, P., Hjalmarson, A., Gyntelberg, F., & Faber, J. (2017). Chronic psychological stress seems associated with elements of the metabolic syndrome in patients with ischaemic heart disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 77(7), 513-519. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1354254>
- Tasker, J. G., Prager-Khoutorsky, M., Teruyama, R., Lemos, J. R., & Armstrong, W. E. (2020). Advances in the neurophysiology of magnocellular neuroendocrine cells. *Journal of neuroendocrinology*, 32(4), e12826. <https://doi.org/10.1111/jne.12826>
- Simic, I., Mitic, M., Djordjevic, J., Radojic, M., & Adzic, M. (2012). Chronic stress decreases availability of heat shock proteins to glucocorticoid receptor in response to novel acute stress in Wistar rat hypothalamus. *Cellular and molecular neurobiology*, 32(4), 625-632. <https://doi.org/10.1007/s10571-012-9811-9>
- Herman, J. P., Flak, J., & Jankord, R. (2008). Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Progress in brain research*, 170, 353-364. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00429-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00429-9)

## Історичні та сучасні аспекти методів ангіовізуалізації ішемічної хвороби серця (огляд літератури)

В. О. Губка \*<sup>1,A,E,F</sup>, Ю. М. Вайло <sup>1,B-E</sup>, А. М. Матерухін <sup>1,A,B,E</sup>, А. Л. Макаренко <sup>2,C,E</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна

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

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – надзвичайно поширене клінічне серцево-судинне захворювання, що зумовлене атеросклерозом субепікардіальних вінцевих артерій (ВА) та може мати гострий і хронічний перебіг. Захворюваність на ІХС зростає з кожним роком, а пацієнти стають молодшими. ІХС має високий рівень не тільки захворюваності, але й смертності. В Україні ІХС є головною причиною смертності населення. Без своєчасної діагностики та ефективного лікування може виникнути інфаркт міокарда або настати раптова серцева смерть.

**Мета роботи** – узагальнити та розширити знання про сучасні методи, що застосовують для візуалізації вінцевих артерій, їхню еволюцію, можливості, ефективність, показання до використання, безпечність для пацієнта, які ґрунтуються на принципах доказової медицини.

Встановити етіологічну причину ішемії міокарда можна лише після візуалізації ВА. Лікар-практик має змогу візуалізувати ВА за допомогою рентгенконтрастної коронароангіографії або комп'ютерної томографії органів грудної клітки з контрастним підсиленням. Методи візуалізації ВА застосовують у клінічній практиці вже понад пів сторіччя. Постійно оновлюють апаратну частину та програмне забезпечення, удосконалюють і розширюють діагностичні можливості цих методів, оновлюють рекомендації щодо їх застосування у загальноклінічній практиці.

Головне завдання для клініциста – підтвердити чи спростувати наявність атеросклеротичного ураження ВА, а також встановити його локалізацію, поширення, ступінь стенозування, значущість для коронарного кровотоку, наявність кальцинозу ВА, колатеральних шляхів, склад бляшки та її внутрішню структуру. Лише після визначення усіх анатомічних і фізіологічних аспектів атеросклеротичного процесу в ВА можна обрати правильну стратегію лікування пацієнта мультидисциплінарною серцевою командою: фармакологічну терапію, метод реваскуляризації серця та заходи щодо первинної чи вторинної профілактики.

**Висновки.** ІХС поширена в усьому світі. Нині доступними є два методи ангіовізуалізації вінцевих судин – інвазивна коронароангіографія та неінвазивна КТ-коронарографія. Необхідні наступні дослідження щодо ефективності та безпеки різних методів візуалізації ВА при ІХС. Покращення результатів діагностичного пошуку залежить і від можливостей апаратної складової клініки, й від раціональної побудови лікарем оптимальної послідовності діагностичного процесу.

**Ключові слова:**  
ішемічна хвороба серця, візуалізація вінцевих артерій, коронароангіографія, КТ-коронарографія.

Запорізький медичний журнал.  
2023. Т. 25, № 6(141).  
С. 541-547

\*E-mail:  
gubka.viktor@gmail.com

### Historical and current aspects of angiovisualization methods in CAD (a literature review)

V. O. Hubka, Yu. M. Vailo, A. M. Materukhin, A. L. Makarenkov

**The aim of the work.** To summarize and expand knowledge about current methods used for visualization of coronary arteries, their evolution, capabilities, effectiveness, indications for use, safety for patients, guided by the principles of evidence-based medicine.

Coronary artery disease (CAD) is an extremely common clinical cardiovascular disease, which is caused by atherosclerosis of the subepicardial coronary arteries (CAs) and can have both acute and chronic course. The incidence of CAD is increasing every year and getting younger. CAD has not only a high morbidity rate, but also a high mortality rate. In Ukraine, mortality from CAD is the main cause of population mortality. Without timely diagnosis and effective treatment, myocardial infarction or sudden cardiac death may develop.

It is possible to ascertain the etiological cause of myocardial ischemia only after visualization of the CAs. A practicing physician is able to visualize the CAs using X-ray contrast coronary angiography or contrast-enhanced computed tomography of the chest. CA visualization methods have been used in clinical practice for more than half a century. The hardware and software are constantly upgraded, the diagnostic options of these methods are improved and expanded, and recommendations regarding their use in general clinical practice are updated. The main task for clinicians is to confirm or rule out the presence of a CA atherosclerotic lesion, as well as to determine its localization, extent, degree of stenosis and its significance for coronary blood flow, the presence of CA calcification, collateral pathways, plaque composition and its internal structure. Only after identifying the anatomical and physiological aspects of the atherosclerotic process in CA, it is possible to choose the right strategy for the treatment of patients by a multidisciplinary heart team including pharmacological therapy, a method of cardiac revascularization, and measures for primary or secondary prevention.

**Conclusions.** CAD is a common disease worldwide. Today, two methods of the CA visualization are available – invasive coronary angiography and non-invasive coronary CT angiography. Further research is needed on the efficacy and safety of different CA imaging methods in CAD. Better results of the diagnostic search depend on both the capabilities of the clinic hardware component and on the optimal sequence for diagnostic processes rationally constructed by physicians.

**Key words:**  
coronary artery disease, visualization of coronary artery, coronary angiography, CT coronary angiography.

Zaporozhye medical journal,  
2023. 25(6), 541-547

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – надзвичайно поширене клінічне серцево-судинне захворювання, що зумовлене атеросклерозом субепікардіальних вінцевих артерій (ВА), може мати гострий і хронічний перебіг. Захворюваність на ІХС із кожним роком зростає, а пацієнти стають молодшими. ІХС має високий рівень не тільки захворюваності, але й смертності.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі. За оцінками ВООЗ, у 2019 році від ССЗ померли 17,9 млн людей, що становить 32 % усіх смертей у світі. Із них 85 % осіб померли внаслідок серцевого нападу та інсульту [1]. Приблизно один із 30 пацієнтів зі стабільною ІХС щороку зазнає серцево-судинної смерті або інфаркту міокарда (ІМ) [2].

Внаслідок зміни способу життя та харчових звичок населення різних країн захворюваність на ІХС із кожним роком зростає. Головні фактори ризику ІХС – куріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, надмірна маса тіла й ожиріння, зниження фізичної активності. Втім, патогенез хвороби досі остаточно не з'ясовано. ІХС діагностують здебільшого в осіб середнього та похилого віку, але в останні роки спостерігають тенденцію до «помолодження» захворювання.

Основні клінічні прояви включають синдром болю та стиснення в грудній клітці з характерною іррадіацією після фізичного навантаження. Без своєчасної діагностики та ефективного лікування може виникнути раптова смерть або ІМ [3].

## Мета роботи

Узагальнити та розширити знання про сучасні методи, що застосовують для візуалізації вінцевих артерій, їхню еволюцію, можливості, ефективність, показання до використання, безпечність для пацієнта, які ґрунтуються на принципах доказової медицини.

Патологія ВА стала об'єктом наукових досліджень на початку ХХ століття, коли встановили, що інфаркт міокарда пов'язаний з обструкцією ВА. Banchi A., анатом із Флоренції, у 1903 році опублікував статтю про субепікардіальні ВА, ввівши поняття про правий, лівий і збалансований типи кровопостачання серця. Ці анатомічні моделі коронарної артеріальної системи підтвержені G. Varoldi в 1956 році за допомогою посмертної ін'єкції та створення зліпків ВА. Селективна коронароангіографія (КАГ) дала змогу візуалізувати ці артеріальні структури *in vivo* як основний субстрат хвороби, її діагностики та наступного лікування [4].

Оскільки в переважній більшості випадків ІХС пов'язана з атеросклеротичним ураженням субепікардіальних ВА, абсолютно необхідними та важливими для діагностики є методи візуалізації, що можуть надати інформацію про наявність такого ураження, його локалізацію, ступінь звуження, кальциноз атероматозної бляшки, негативний вплив стенозу на коронарний кровообіг, наявність колатеральних шляхів кровотоку, стан дистального коронарного русла, а також дадуть змогу визначити необхідність коронарної реваскуляризації та об'єм, обрати адекватний метод її виконання. Такими інструментальними методами діагностики з анговізуалізацією субепікардіальних ВА є інвазивна рентген-контрастна селективна КАГ і неінвазивна комп'ютерна

томографічна коронарографія (КТ-КГ) з контрастним посиленням.

Розробник методу катетеризації серця – W. Forstmann, який катетеризував праві порожнини серця за допомогою сечового катетера завдовжки 65 см через ліву кубітальну вену та зафіксував це на рентгенівському знімку (м. Еберсвальд, Німеччина) [5].

Розробка S. Seldinger нової, простішої та зручнішої техніки черезшкірної катетеризації судин у 1953 році за допомогою голки та провідника стала революційною. Надалі стали широко застосовувати катетерні методи візуалізації судин багатьох судинних басейнів, у тому числі ВА [6].

Селективна ін'єкція контрастної речовини в праву коронарну артерію лікарем M. Sones 30 жовтня 1958 року (м. Клівленд, США) стала підґрунтям до заснування методики селективної черезшкірної КАГ. До цього контрастну речовину вводили в корінь аорти, оскільки передбачали, що припинення коронарного кровотоку, пов'язане з ін'єкцією контрасту до ВА, призведе до виникнення фатальної шлуночкової аритмії. Це було підтверджено експериментальними даними, що одержали на собаках. Для посилення ефекту контрастування коронарних артерій зупиняли серце з ацетилхоліном (Lehman et al.), застосовували оклюзійний балон для висхідної аорти (Dotter and Frische), фазове введення контрастної речовини щодо серцевого ритму (Richard and Thal) [7].

Наступний крок в еволюції цієї методики – спрощення здійснення процедури КАГ через розроблення й застосування конфігурованих катетерів із кінчиком, який попередньо зігнутий під певним кутом для полегшення пошуку гирла ВА, окремо правої та лівої. Використання таких катетерів, а також їх введення шляхом трансформальної пункції описані M. Judkins та K. Amplatz у 1967 році. Поліуретановий катетер завдовжки 100 см із внутрішньою опліткою з неіржавної сталі модифікували при нагріванні у воді, що кипить, протягом 2 хвилин. Такі катетери попередньо формували у праву та ліву конфігурацію, окремо під кожно з ВА [8]. Селективна методика введення контрастної речовини в коронарне русло дала змогу чіткіше візуалізувати ВА, стала першим надійним маркером для верифікації стенотичних та оклюзійних уражень ВА у пацієнта.

Техніка катетеризації, описана раніше M. Sones, змінена K. Amplatz et al.; процедуру здійснювали шляхом введення катетерів черезшкірно в підключичну, пахову або стегову артерію. Катетеризацію через стегову артерію визначили як оптимальну. Автори зазначили, що успіх процедури значною мірою залежить від точного знання анатомії та адаптації конфігурації катетера до анатомічних варіацій у відходженні ВА від коронарних синусів аорти [9]. З того часу селективна черезшкірна КАГ стала доступною для широкого кола інтервенціоністів, які тривалий час застосовували переважно трансформальний доступ для пункції судин.

Починаючи з 1989 року, почали використовувати і трансрадіальний доступ, який показав свої переваги для виконання селективної КАГ і черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) через нижчий ризик судинних і геморагічних ускладнень. Уперше трансрадіальну катетеризацію серця й аорти шляхом артеріотомії про-



меневої артерії описав S. Radner у 1948 році [10]. Лише через чотири десятиріччя повернулися до застосування такого доступу, але використовуючи вже не хірургічну, а пункційну методику.

У 1989 році L. Campeau et al. у дослідженні за участю 100 пацієнтів отримали результати щодо застосування черезшкірного доступу до променевої артерії в дистальній частині передпліччя для здійснення діагностичної КАГ [11]. У 1993 році F. Kiemeneij et al. використали результати дослідження L. Campeau et al., застосувавши ЧКВ при гострому коронарному синдромі (ГКС) [12].

Променевий доступ став кращим шляхом здійснення коронарографії та інвазивних черезшкірних втручань. Ця техніка також дає можливість ранньої активізації пацієнта після процедури, покращує його самопочуття, є менш витратною. Одне з важливих обмежень променевого доступу – підвищена схильність променевої артерії до спазму; крім того, звивистості променевої, плечової та підключичної артерій ускладнюють просування катетера та канюляцію гирла ВА, збільшуючи променеве навантаження на пацієнта та персонал [13].

У 2017 році F. Kiemeneij опублікував звіт про дистальний трансрадіальний доступ у ділянці анатомічної табакерки на кисті. Такий доступ стає все поширенішим. Порівняно з проксимальним доступом до променевої артерії, нова методика має переваги щодо комфорту й пацієнта, й оператора. Крім того, визначають значно меншу імовірність ішемічних пошкоджень кисті через зменшення ризику оклюзії долонної артеріальної дуги та можливість використання швидшого гемостазу в ділянці такої пункції. Важливим є також збереження променевої артерії для її використання як судинного доступу під час наступних інвазивних процедур [14].

Незважаючи на малоінвазивність, КАГ спричиняє низку перипроцедуральних ускладнень, як-от судинні ускладнення в місці пункції, алергічні реакції, контраст-індукована нефропатія, порушення серцевого ритму, та має певні особливості, зокрема характеризується високим променевим навантаженням на пацієнта. З часом внаслідок удосконалення технології, інструментарію, професійних навичок і досвіду операторів, які здійснювали КАГ, відсоток ускладнень поступово знижувався. Так, на початку 1960-х років під час діагностичної катетеризації рівень смертності становив 1 %, а в 1990-х роках він зменшився до 0,08 %; кількість судинних ускладнень з 1998 до 2007 року знизилася під час виконання цієї процедури з 1,7 % до 0,2 %, а під час ЧКВ – з 3,1 % до 1,0 % [15].

КАГ залишається методом «за замовчуванням» для визначення анатомії ВА та оцінювання ступеня стенозу ВА завдяки високій просторовій роздільній здатності ангіографів (до 0,1 мм), є оптимальною для вивчення анатомії дрібних артерій дистального коронарного русла. Незважаючи на те, що її вважають «золотим стандартом» діагностики ІХС, ця методика має певні обмеження та недоліки. Одне з них – суб'єктивізм під час оцінювання ступеня стенозу ВА. Візуальне визначення ступеня стенозу залежить від порівняння з сусіднім, незмінним (референтним) сегментом ВА. У разі дифузного ураження відсутність такого референтного сегмента може зумовити недооцінку вираженості стенозу під час ангіографії. Визначена істотна варіабельність

під час оцінювання стенозу ВА, що виконане різними операторами. Зазначимо, що ступінь стенозу візуально переоцінюють, якщо стеноз ВА становить  $\geq 50$  % [16].

Стенози, визначені як 90 % і більше, завжди впливають на гемодинаміку. Але багато стенозів, які вважають гемодинамічно значущими за візуальним оцінюванням коронарних ангіограм ( $\geq 70$  % звуження просвіту), можуть не обмежувати коронарний кровотік, а інші, які оцінили як «незначні» ( $< 70$  % звуження просвіту), можуть бути гемодинамічно значущими [17].

Нині функціональна оцінка гемодинамічної значущості стенозу може бути визначена за допомогою методів FFR/iFR, що інтегровані в апаратну частину ангіографа. Таке інвазивне оцінювання функціонального резерву коронарного кровотоку необхідно здійснювати під час КАГ, доповнювати її в пацієнтів зі ступенем стенозу 50–90 % або багатосудинним ураженням, враховуючи часту невідповідність між ангіографічним і гемодинамічним ступенем коронарного стенозу [18]. Такий підхід нівелює суб'єктивізм під час візуального оцінювання стенозу ВА, дає змогу вирішити, коли ЧКВ буде необхідним і корисним та коли його можна безпечно відтермінувати. Встановлено, що інтеграція FFR/iFR у рутинну КАГ спричиняє зміну стратегії лікування у 30–50 % пацієнтів, яким здійснюють планову діагностику ІХС [19].

За допомогою КАГ не можна визначити, стабільною чи «вразливою» (тобто може розірватися і спричинити ГКС) є атеросклеротична бляшка, оскільки її морфологічна будова має прямий зв'язок із виникненням майбутніх складних серцево-судинних подій (MACE) [20]. Щоб вирішити це складне завдання, застосовують технології внутрішньосудинної візуалізації: ультразвукове дослідження (IVUS) та оптичну когерентну томографію (OCT). У режимі реального часу вони дають інформацію про стінку коронарної судини та склад бляшок (розмір ліпідного ядра, товщина фіброзної покривки, наявність кальцинозу, крововиливу, розриву покривки, тромбу на її поверхні), мають найвищу просторову роздільну здатність серед усіх методів ангіовізуалізації (до 0,01 мм – OCT, 0,10–0,15 мм – IVUS). Крім того, ці методи оптимальні під час планування процедури стентування та контролю якості виконаної коронарної інтервенції (визначення діаметра ВА, оцінювання дисекції інтими й оптимізація імплантації стенту) [21]. Втім, інвазивний характер і висока вартість втручання істотно обмежують можливості широкого рутинного застосування таких технологій візуалізації в повсякденній клінічній практиці.

Ручна рутинна інтерпретація великої кількості зображень потребує істотних витрат часу і певного рівня компетенцій, досвіду лікаря. Це спонукало до розроблення методів штучного інтелекту для опрацювання зображень, визначення ознак, ідентифікації та характеристики стабільних і нестабільних бляшок у ВА [22].

Виконання КАГ як перший крок візуалізації ВА доцільне в пацієнтів із високою клінічною ймовірністю ІХС, коли є симптоми ішемії, що не контролюється чи погано контролюється медикаментозно, у хворих із типовою стенокардією при низькому рівні фізичного навантаження. Особливо це стосується виявлення уражень, до яких може бути застосована стратегія коронарної реваскуляризації. Не слід виконувати КАГ у пацієнтів зі стенокардією, у яких реваскуляризація потенційно не

покращить функціональний стан або якість життя, котрі відмовляються від інвазивних процедур та не є кандидатами на ЧКВ або аортокоронарне шунтування (АКШ).

Рутинну селективну КАГ треба доповнювати сучасними інвазивними тестами (FFR/iFR, OCT, IVUS). Вони сприяють покращенню анатомічної складової візуалізації, визначенню фізіологічних, морфологічних показників і характеру атеросклеротичного ураження ВА в пацієнтів. Такий підхід показав свою прогностичну значущість і є визнаним «золотим стандартом» у діагностиці та ревааскуляризації пацієнтів зі стабільною ІХС.

З часом усе більш актуальним ставало застосування надійного неінвазивного методу ранньої діагностики стенозичного ураження субепікардіальних ВА. Таким методом стала комп'ютерна томографія коронарних артерій із контрастуванням (КТ-КГ). У 1972 році методику комп'ютерної томографії запропонували G. Hounsfield (Велика Британія) та A. Cormack (ПАР), нагороджені за цю розробку Нобелівською премією в 1979 році. Метод ґрунтується на вимірюванні та передбачає складне комп'ютерне опрацювання різниці ослаблення рентгенівського випромінювання різними за щільністю тканинами тіла людини. Складність діагностики та візуалізації ВА за цією методикою пов'язана з невеликим діаметром цих судин, які постійно рухаються внаслідок скорочень серця й екскурсії грудної клітки під час дихання. Це ставить певні вимоги до апаратів, що повинні мати високі показники просторової та часової роздільної здатності. Через це ранні моделі сканерів мали істотні обмеження щодо їх використання для оцінювання міокарда, камер серця та кальцинозу ВА [23].

Надалі технологію спіральної КТ удосконалювали в напрямі покращення просторової роздільної здатності по поздовжній осі («z-вісь»), збільшення швидкості обертання рентгенівської трубки, зменшення розмірів детекторів і збільшення кількості площин зрізів у таких системах. На якість зображення можуть впливати різні артефакти від пацієнта (рухи, наявність металевих речей на тілі або всередині організму) та від самого апарата КТ (результат недосконалої системи під час реконструкції зображень). Деяких артефактів можна уникнути завдяки удосконаленню конструкції апаратної частини, програмного забезпечення, ретельному позиціонуванню пацієнта та вибору оптимальних параметрів сканування [24].

Із запровадженням багатозрізових мультиспіральних КТ-сканерів (МСКТ), починаючи від чотиризрізових КТ-сканерів у 1998 році до 64-зрізових КТ-сканерів у 2004 році, відбулося істотне покращення просторової та часової роздільної здатності. Це дало змогу оцінювати клінічно значущі гілки ВА [25]. Завдяки малому розміру детектора та високій швидкості обертання рентгенівської трубки (гентрі) у 64-зрізових (і більше) апаратів для МСКТ стало можливим власне дослідження ВА та широке застосування реконструкції зображень ВА. З цього часу мультидетекторна КТ-КГ стає важливим інструментом для неінвазивного оцінювання серцевої патології [26]. Сучасні 64-зрізові КТ-сканери, що мають покращену часову та просторову роздільну здатність, мають чудову діагностичну точність щодо проксимальних відділів вінцевих судин і менших за діаметром дистальних гілок ВА [27].

Визначили кілька обмежень, що знижують точність МСКТ, зокрема в хворих на аритмію та в пацієнтів із коронарними стентами або сильно кальцинованими ВА. Ці обмеження подолані завдяки впровадженню першого покоління КТ-сканерів із подвійним джерелом випромінювання (DSCT) у 2006 році та розробленню широкодетекторних КТ-сканерів у 2008 році. Це дало змогу швидше отримувати зображення з меншою кількістю артефактів руху та покращило якість зображення. Дослідження, де вивчали діагностичну точність DSCT для оцінювання ІХС у популяції зі значним коронарним кальцинозом без контролю серцевого ритму, показало загальну чутливість, специфічність, позитивні та негативні прогностичні значення цієї методики на рівні 96,4 %, 97,5 %, 85,7 % і 99,4 % відповідно [28].

Істотний недолік технології МСКТ – вплив іонізуючого випромінювання на пацієнта під час процедури. Нові технологічні досягнення призвели до створення ще більш швидкісних КТ-сканерів, починаючи від 640-зрізових динамічних об'ємних КТ-сканерів до DSCT-сканерів третього покоління та спектральної КТ. З кожним наступним поколінням КТ-сканерів доза опромінення, доза контрасту та час опрацювання зображень при КТ-КГ зменшуються, а якість зображення покращується. Використовуючи останній 640-зрізовий КТ-сканер або DSCT-сканер третього покоління, дозу опромінення можна знизити до субмілізівертних доз (еквівалент <50 рентгенограм грудної клітки) і для КТ-оцінювання кальцинозу ВА, і для КТ-КГ [29]. Такі сканери також дали змогу зменшити контрастне навантаження з 80 мл до 35 мл; це сприяло зниженню ризику індукованої контрастом нефропатії [30].

Під час КТ-КГ можна визначити ступінь кальцинозу ВА з використанням методу оцінювання коронарного індексу (KI) Агатстона, який є цінним тестом для визначення ризику серцево-судинних подій і може виявляти пацієнтів, яким буде корисно модифікувати цей ризик. У дослідженні MESA показано: оцінка KI за Агатстоном «0» є доказом низького ризику (<5 %) усіх атеросклеротичних серцево-судинних подій протягом 10 років [31]. Отже, визначення ступеня кальцинозу ВА може стати новим кроком до персоналізованого підходу в стратифікації кардіоваскулярного ризику для первинної профілактики в пацієнтів внаслідок невисокої вартості, неінвазивності, відсутності контрастного навантаження та низької дози іонізуючого опромінення. Це сприятиме широкому застосуванню методу в клінічній практиці [32].

КТ-КГ дає змогу точно й неінвазивно визначити ступінь стенозу ВА, склад атеросклеротичної бляшки. Метод використовують для оцінювання ВА у пацієнтів із симптомами ішемії та низькою або середньою передтестовою імовірністю ІХС, вперше діагностованою серцевою недостатністю, під час передопераційного оцінювання стану ВА.

Протягом діагностики стабільної ІХС можуть бути використані алгоритми визначення фракційного резерву кровотоку, що одержали за допомогою КТ (КТ-FFR і КТ-перфузії), для оцінювання функціональної значущості проміжних стенозів на КТ-КГ (стеноз 30–90 %), які краще описують коронарний кровотік та індувану ішемію міокарда [33]. Такі функціональні тести додають

до анатомічної інформації фізіологічні дані про вінцевий кровотік і перфузію, підвищуючи точність діагностики ІХС порівняно з лише КТ-КГ [34].

Під час КТ-КГ добре візуалізуються венозні й артеріальні шунти після хірургічної реваскуляризації міокарда, оскільки вони мають менші артефакти руху, більший діаметр, і в них рідко виникає кальциноз атеросклеротичних бляшок. Американська асоціація серця (АНА) рекомендує виконання МСКТ для візуалізації трансплантатів після АКШ, якщо в пацієнта посилюються симптоми стенокардії або виникають нові [35]. На відміну від шунтів, оцінювання імплантованих коронарних стентів і кальцинованих стенозів ВА за допомогою КТ-КГ є складнішим, дає недостовірний результат щодо ступеня стенозу [36].

Нині КТ-КГ є важливою неінвазивною методикою для визначення морфологічних характеристик коронарної бляшки, що може виявляти нестабільні та вразливі бляшки, які мають ознаки ремоделювання. Аналіз складу атеросклеротичних бляшок на КТ-КГ може визначити їхню динаміку, розмір фіброзного ядра, товщину покривки, васкуляризацію, крововилив, кальциноз і тромбоз на поверхні бляшки тощо, а також дає змогу виявляти хворих із високим ризиком наступних подій, прогнозувати майбутні МАСЕ. Багатоцентрове дослідження ROMICAT-II, де використовували КТ-КГ для діагностики інфаркту міокарда, показало: наявність бляшок «високого ризику» в пацієнтів з ІХС збільшує імовірність ГКС [37]. Крім того, фіброатерома з тонкою покривкою є незалежним предиктором майбутніх МАСЕ [38].

Загальними позитивними ознаками КТ-КГ є неінвазивний характер методики, точність і чутливість, коротка тривалість обстеження пацієнта, економічна доцільність, можливість використання у хворих із металевими імплантатами в тілі, менше променеве навантаження на обстеженого порівняно з інвазивною КАГ. Разом із тим, істотною залишається доза опромінення, можливі алергічні реакції на контраст. Це обмежує застосування КТ із контрастним посиленням в осіб з алергією на йодовмісні препарати, в пацієнтів із хронічною хворобою нирок і зниженою швидкістю клубочкової фільтрації, у вагітних та хворих на гіпертиреоз.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) 2019 року щодо застосування неінвазивної та інвазивної коронарографії для діагностики хронічної ІХС наведено:

1. Коронарна КТ є методом вибору при низькій клінічній імовірності ІХС або без анамнезу ІХС у пацієнтів, коли прогнозується хороша якість зображення, є можливості її виконання та інтерпретації знімків. КТ-КГ може виключити й анатомічно, й функціонально значущу ІХС, а також виявити субклінічний коронарний атеросклероз. КТ-КГ також слід вважати альтернативою КАГ, якщо інші неінвазивні тести є сумнівними або неінформативними;

2. КТ-КГ не рекомендована, коли є виражений кальциноз ВА, нерегулярний серцевий ритм, значне ожиріння, якщо пацієнт не здатний затримати дихання на тривалий час;

3. Інвазивна КАГ рекомендована пацієнтам із високою клінічною імовірністю ІХС, рефрактерною або типовою стенокардією при низькому рівні фізичного навантаження [39].

Ще один сучасний метод обстеження серця, що є «золотим стандартом» для оцінювання структури, об'єму, функції, перфузії міокарда, – МРТ серця з гадолінієм. Використовуючи цей метод, клініцисти мають змогу точніше оцінити скоротливу здатність міокарда при хронічній ІХС і визначити пацієнтів, яким необхідна коронарна реваскуляризація [40].

Включення візуального оцінювання й анатомічних характеристик стенотичного ураження ВА до стандартного протоколу МРТ серця, а також відмова від використання контрастної речовини сприятимуть тому, що це дослідження стане альтернативою попереднім методам коронарної візуалізації, оскільки не має променевого навантаження та не потребує використання контрасту (його роль виконує кров). Широкому клінічному впровадженню цієї процедури перешкоджають такі фактори: нижча просторова роздільна здатність МРТ порівняно з КТ-КГ (1,0 мм проти 0,4–0,6 мм), більша тривалість обстеження, вища вартість, складнощі планування сканування, погіршення якості зображення через скорочення серця, дихання та рухи пацієнта. Це спричиняє нижчу чутливість і специфічність порівняно з КТ-КГ [41].

Зважаючи на ці обмеження, безконтрастну МРТ вінцевих артерій виконують пацієнтам для оцінювання проксимальних відділів коронарних судин, якщо є припущення про аномалію чи аневризму ВА (наприклад, при хворобі Кавасакі). Проте збільшення кількості та посилення доступності потужних (3,0 Тл і більше) і сучасних МР-сканерів може надати клініцистам новий, безпечніший та універсальний метод для візуалізації характеру ураження субепікардіальних ВА з визначенням скоротливої функції міокарда в пацієнтів із хронічною ІХС без істотних ризиків.

Отже, нині в рутинній клінічній практиці доступні дві альтернативні методики ангіовізуалізації ІХС із можливістю анатомічного та функціонального оцінювання субепікардіальних ВА – неінвазивна (КТ-КГ) та інвазивна (КАГ). Клініцист може обрати оптимальний діагностичний метод, спираючись на прояви та перебіг захворювання, його прогноз, коморбідний статус пацієнта, дані попереднього неінвазивного обстеження, можливі потенційні ризики процедур візуалізації, а також враховуючи можливості й побажання пацієнта.

## Висновки

1. Нині доступними є два методи ангіовізуалізації вінцевих судин – інвазивна коронароангіографія та неінвазивна КТ-коронарографія.

2. Необхідні наступні дослідження щодо ефективності та безпеки різних методів візуалізації вінцевих артерій при ішемічній хворобі серця.

3. Покращення результатів діагностичного пошуку залежить від можливостей апаратної складової клініки та раціональної побудови лікарем оптимальної послідовності діагностичного процесу.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи поширеність і високий рівень смертності пацієнтів з ІХС, необхідні нові дослідження для оптимізації вибору діагностичної стратегії. Це сприятиме підвищенню ефективності роботи серцевої команди, а також покращить результати діагностичного процесу й лікування.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.09.2023

Після доопрацювання / Revised: 06.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 11.10.2023

### Відомості про авторів:

Губка В. О., д-р мед. наук, професор, в. о. зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6912-8577

Вайло Ю. М., асистент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3132-1352

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

ORCID ID: 0000-0003-2856-6703

Макаренков А. Л., лікар-хірург відділення інтервенційної кардіології та рентгеноангіографії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2132-3776

### Information about authors:

Hubka V. O., MD, PhD, DSc, Professor, Acting Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Vailo Yu. M., MD, Assistant of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

Makarenkov A. L., MD, Surgeon, Department of Interventional Cardiology and Angiography, MNE "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" ZRC, Ukraine.

### References

- World Health Organization. (2021, June 11). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. Retrieved from <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- Steg, P. G., Bhatt, D. L., Wilson, P. W., D'Agostino, R., Sr, Ohman, E. M., Röther, J., Liao, C. S., Hirsch, A. T., Mas, J. L., Ikeda, Y., Pencina, M. J., Goto, S., & REACH Registry Investigators (2007). One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherosclerosis. *JAMA*, 297(11), 1197-1206. <https://doi.org/10.1001/jama.297.11.1197>
- Zhang, N., & Wei, D. (2021). Efficacy and safety of coronary stent intervention for coronary heart disease and its impact on short-term and long-term prognosis. *American journal of translational research*, 13(9), 10729-10736. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC850708/>
- Thiene, G., Frescura, C., Padalino, M., Basso, C., & Rizzo, S. (2021). Coronary Arteries: Normal Anatomy With Historical Notes and Embryology of Main Stems. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 649855. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.649855>
- Forssmann-Falck R. (1997). Werner Forssmann: a pioneer of cardiology. *The American journal of cardiology*, 79(5), 651-660. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(96\)00833-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00833-8)
- Seldinger, S. I. (1953). Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiologica*, 39(5), 368-376. <https://doi.org/10.3109/00016925309136722>
- Ryan, T. J. (2002). The coronary angiogram and its seminal contribution to cardiovascular medicine over five decades. *Circulation*, 106(6), 752-756. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000024109.12658.D4>
- Judkins, M. P. (1967). Selective coronary arteriography. Part I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*, 89(5), 815-824. <https://doi.org/10.1148/89.5.815>
- Amplatz, K., Formanek, G., Stanger, P., & Wilson, W. (1967). Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. *Radiology*, 89(6), 1040-1047. <https://doi.org/10.1148/89.6.1040>
- Radner, S. (1948). Thoracic aortography by catheterization from the radial artery; preliminary report of a new technique. *Acta radiologica*, 29(2), 178-180. <https://doi.org/10.3109/00016924809132437>
- Campeau, L. (1989). Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Catheterization & cardiovascular interventions*, 16(1), 3-7. <https://doi.org/10.1002/ccd.1810160103>
- Kiemeneij, F., & Laarman, G. J. (1993). Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Catheterization & cardiovascular interventions*, 30(2), 173-178. <https://doi.org/10.1002/ccd.1810300220>
- Papadopoulos, K., Kerner, A., Yalonetsky, S., Nikolsky, E., Feld, Y., & Roguin, A. (2020). Strategies to overcome challenges of transradial coronary angiography and intervention. *Reviews in cardiovascular medicine*, 21(4), 501-505. <https://doi.org/10.31083/rm.2020.04.252>
- Kiemeneij, F. (2017). Left distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography (IdTRA) and interventions (IdTRI). *EuroIntervention*, 13(7), 851-857. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00079>
- Tavakol, M., Ashraf, S., & Brener, S. J. (2012). Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Global journal of health science*, 4(1), 65-93. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v4n1p65>
- Fleming, R. M., Kirkeeide, R. L., Smalling, R. W., & Gould, K. L. (1991). Patterns in visual interpretation of coronary arteriograms as detected by quantitative coronary arteriography. *Journal of the American College of Cardiology*, 18(4), 945-951. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(91\)90752-u](https://doi.org/10.1016/0735-1097(91)90752-u)
- Nallamothu, B. K., Spertus, J. A., Lansky, A. J., Cohen, D. J., Jones, P. G., Kureshi, F., Dehmer, G. J., Drozda, J. P., Jr, Walsh, M. N., Brush, J. E., Jr, Koenig, G. C., Waites, T. F., Gantt, D. S., Kichura, G., Chazal, R. A., O'Brien, P. K., Valentine, C. M., Rumsfeld, J. S., Reiber, J. H., Elmore, J. G., ... Krumholz, H. M. (2013). Comparison of clinical interpretation with visual assessment and quantitative coronary angiography in patients undergoing percutaneous coronary intervention in contemporary practice: the Assessing Angiography (A2) project. *Circulation*, 127(17), 1793-1800. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001952>
- Escaned, J., Echavarría-Pinto, M., García-García, H. M., van de Hoef, T. P., de Vries, T., Kaul, P., Raveendran, G., Altman, J. D., Kurz, H. I., Brechtken, J., Tulli, M., Von Birgelen, C., Schneider, J. E., Khashaba, A. A., Jeremias, A., Baucum, J., Moreno, R., Meuwissen, M., Mishkel, G., van Geuns, R. J., ... ADVISE II Study Group (2015). Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC. Cardiovascular interventions*, 8(6), 824-833. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.01.029>
- Curzen, N., Rana, O., Nicholas, Z., Gollidge, P., Zaman, A., Oldroyd, K., Hanratty, C., Banning, A., Wheatcroft, S., Hobson, A., Chitkara, K., Hildick-Smith, D., McKenzie, D., Calver, A., Dimitrov, B. D., & Corbett, S. (2014). Does routine pressure wire assessment influence management strategy at coronary angiography for diagnosis of chest pain?: the RIPCOR study. *Circulation. Cardiovascular interventions*, 7(2), 248-255. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000978>
- Fihn, S. D., Blankenship, J. C., Alexander, K. P., Bittl, J. A., Byrne, J. G., Fletcher, B. J., Fonarow, G. C., Lange, R. A., Levine, G. N., Maddox, T. M., Naidu, S. S., Ohman, E. M., & Smith, P. K. (2014). 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(18), 1929-1949. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.07.017>
- Rathod, K. S., Hamshere, S. M., Jones, D. A., & Mathur, A. (2015). Intravascular Ultrasound Versus Optical Coherence Tomography for Coronary Artery Imaging – Apples and Oranges?. *Interventional cardiology*, 10(1), 8-15. <https://doi.org/10.15420/icr.2015.10.1.8>
- Gudigar, A., Nayak, S., Samantha, J., Raghavendra, U., A. J. A., Barua, P. D., Hasan, M. N., Ciaccio, E. J., Tan, R. S., & Rajendra Acharya, U. (2021). Recent Trends in Artificial Intelligence-Assisted Coronary Atherosclerotic Plaque Characterization. *International journal of environmental research and public health*, 18(19), 10003. <https://doi.org/10.3390/ijerph181910003>
- Hurlock, G. S., Higashino, H., & Mochizuki, T. (2009). History of cardiac computed tomography: single to 320-detector row multislice computed tomography. *The International journal of cardiovascular imaging*, 25 Suppl 1, 31-42. <https://doi.org/10.1007/s10554-008-9408-z>
- Barrett, J. F., & Keat, N. (2004). Artifacts in CT: recognition and avoidance. *RadioGraphics*, 24(6), 1679-1691. <https://doi.org/10.1148/rg.246045065>
- Meijboom, W. B., Meijis, M. F., Schuijff, J. D., Cramer, M. J., Mollet, N. R., van Mieghem, C. A., Nieman, K., van Werkhoven, J. M., Pundziute, G., Weustink, A. C., de Vos, A. M., Pugliese, F., Rensing, B., Jukema, J. W.,



- Bax, J. J., Prokop, M., Doevendans, P. A., Hunink, M. G., Krestin, G. P., & de Feyter, P. J. (2008). Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(25), 2135-2144. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.058>
26. Sun, Z., Aziz, Y. F., & Ng, K. H. (2012). Coronary CT angiography: how should physicians use it wisely and when do physicians request it appropriately?. *European journal of radiology*, 81(4), e684-e687. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.06.040>
  27. Hoffmann, U., Ferencik, M., Cury, R. C., & Pena, A. J. (2006). Coronary CT angiography. *Journal of nuclear medicine*, 47(5), 797-806.
  28. Scheffel, H., Alkadhi, H., Plass, A., Vachenaue, R., Desbiolles, L., Gaemperli, O., Schepis, T., Frauenfelder, T., Schertler, T., Husmann, L., Grunenfelder, J., Genoni, M., Kaufmann, P. A., Marincek, B., & Leschka, S. (2006). Accuracy of dual-source CT coronary angiography: First experience in a high pre-test probability population without heart rate control. *European radiology*, 16(12), 2739-2747. <https://doi.org/10.1007/s00330-006-0474-0>
  29. Halliburton, S. S., Abbara, S., Chen, M. Y., Gentry, R., Mahesh, M., Raff, G. L., Shaw, L. J., Hausleiter, J., & Society of Cardiovascular Computed Tomography (2011). SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 5(4), 198-224. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2011.06.001>
  30. Zhang, F., Yang, L., Song, X., Li, Y. N., Jiang, Y., Zhang, X. H., Ju, H. Y., Wu, J., & Chang, R. P. (2016). Feasibility study of low tube voltage (80kVp) coronary CT angiography combined with contrast medium reduction using iterative model reconstruction (IMR) on standard BMI patients. *The British journal of radiology*, 89(1058), 20150766. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150766>
  31. Budoff, M. J., Young, R., Burke, G., Jeffrey Carr, J., Detrano, R. C., Folsom, A. R., Kronmal, R., Lima, J., Liu, K. J., McClelland, R. L., Michos, E., Post, W. S., Shea, S., Watson, K. E., & Wong, N. D. (2018). Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *European heart journal*, 39(25), 2401-2408. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy217>
  32. Kolesnyk, M. Yu. (2023). Rol vyznachennia kaltsiu v koronarnykh arteriakh u stratehii pervynnoi profilaktyky sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan [The role of coronary artery calcium estimation in the primary prevention strategy for cardiovascular diseases]. *Zaporozhye medical journal*, 25(5), 447-454. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.5.285583>
  33. Narula, J., Chandrashekar, Y., Ahmadi, A., Abbara, S., Berman, D. S., Blankstein, R., Leipsic, J., Newby, D., Nicol, E. D., Nieman, K., Shaw, L., Villines, T. C., Williams, M., & Hecht, H. S. (2021). SCCT 2021 Expert Consensus Document on Coronary Computed Tomographic Angiography: A Report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Journal of cardiovascular computed tomography*, 15(3), 192-217. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.11.001>
  34. Gonzalez, J. A., Lipinski, M. J., Flors, L., Shaw, P. W., Kramer, C. M., & Salerno, M. (2015). Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve. *The American Journal of Cardiology*, 116(9), 1469-1478. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.078>
  35. Ngam, P. I., Ong, C. C., Chai, P., Wong, S. S., Liang, C. R., & Teo, L. (2020). Computed tomography coronary angiography – past, present and future. *Singapore medical journal*, 61(3), 109-115. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020028>
  36. Maintz, D., Seifarth, H., Raupach, R., Flohr, T., Rink, M., Sommer, T., Ozgün, M., Heindel, W., & Fischbach, R. (2006). 64-slice multidetector coronary CT angiography: in vitro evaluation of 68 different stents. *European radiology*, 16(4), 818-826. <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0062-8>
  37. Puchner, S. B., Liu, T., Mayrhofer, T., Truong, Q. A., Lee, H., Fleg, J. L., Nagurney, J. T., Udelson, J. E., Hoffmann, U., & Ferencik, M. (2014). High-risk plaque detected on coronary CT angiography predicts acute coronary syndromes independent of significant stenosis in acute chest pain: results from the ROMICAT-II trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(7), 684-692. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.039>
  38. Xie, Y., Mintz, G. S., Yang, J., Doi, H., Iñiguez, A., Dangas, G. D., Serruys, P. W., McPherson, J. A., Wennerblom, B., Xu, K., Weisz, G., Stone, G. W., & Maehara, A. (2014). Clinical outcome of nonculprit plaque ruptures in patients with acute coronary syndrome in the PROSPECT study. *JACC. Cardiovascular imaging*, 7(4), 397-405. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.010>
  39. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svtil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 41(3), 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
  40. Mangla A., Oliveros E., Williams K.A., Dinesh K. Kalra D. K. (2017). Cardiac Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Current Problems in Cardiology*, 42(10), 316-366. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.04.005>.
  41. Hajhosseiny, R., Bustin, A., Munoz, C., Rashid, I., Cruz, G., Manning, W. J., Prieto, C., & Botnar, R. M. (2020). Coronary Magnetic Resonance Angiography: Technical Innovations Leading Us to the Promised Land? *JACC. Cardiovascular imaging*, 13(12), 2653-2672. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.01.006>

# Dentoalveolar anomalies and modern views on the mechanisms of local stress-modeling effect of orthodontic appliances on the periodontal tissues (a literature review)

O. V. Hodovanyi<sup>1</sup>, N. L. Chukhray<sup>1</sup>, A. I. Martovlos<sup>2</sup>, O. I. Martovlos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>Dental Implants and Prosthetics Center "MM", Lviv, 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:

mouth abnormalities, bracket system, periodontium, oxidative stress, bone remodeling, corrosion, lipid peroxidation, antioxidant system.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(6), 548-556

\*E-mail: ohodovanyi@gmail.com

**The aim** of the study was to highlight the results of modern scientific developments in tracing the mechanisms of local stress-modeling effect of orthodontic appliances on the oral cavity and periodontal tissues during the active period of orthodontic treatment.

**Materials and methods.** The research methodology was implemented in the collection and analysis of scientific results on the stress-modeling effect of orthodontic appliances in patients with dentoalveolar anomalies obtained from the processed sources – published full-text articles of original and fundamental research by national and foreign authors based on the evidential databases MEDLINE / PubMed, PMC, Scopus, Web of Science, Cochrane, Google Scholar, ResearchGate and other scientific and practical resources.

**Results.** The main components of the stress-modeling effect of fixed orthodontic appliances on the oral cavity, and particularly on the periodontal tissues, were analyzed. The proportion of various complications is quite high and ranges from 32.7 % to 50.0 % of all cases. The development of oxidative stress during orthodontic treatment is potentiated by microcirculatory disorders and hypoxia of the periodontal tissues. The peculiarities of the periodontal cellular complex reaction, which has the ability to bear stress generated in the actin cytoskeleton by direct mechanical stimulation, to extracellular matrix proteins, affecting the three-dimensional organization of the extracellular matrix and its remodeling, have been traced. The role of lipid peroxidation, antioxidant system and enzymatic reaction of oral and crevicular fluids was also defined.

**Conclusions.** The development of oxidative stress during orthodontic treatment can be caused by local and systemic exposure to metals, corrosion processes in particular; by inflammation of periodontal tissues due to poor oral hygiene and activation of periodontal pathogenic microflora; by aseptic inflammation in the periodontal ligament due to the use of mechanical force. Certain enzymes of the oral fluid, in particular lactate dehydrogenase, can act as a sensitive marker of changes in the periodontal ligament metabolism during orthodontic teeth movement. The localization and nature of free radical pathology are largely caused by the nature of an exogenous inducer of lipid peroxidation and the genotypic characteristics of antioxidant system. It is this ratio that determines the initiation and further chain branching of free radical reactions. Without normalization of all pathogenetic links, successful treatment of inflammatory and dystrophic-inflammatory diseases of the periodontal tissues, in particular in orthodontic patients, is impossible.

## Ключові слова:

ортодонтичні аномалії, брекет-система, пародонт, оксидативний стрес, ремоделювання кістки, корозія, перекишення окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 6(141). С. 548-556

## Зубощелепні аномалії та сучасні погляди на механізми місцевої стрес-моделювальної дії ортодонтичної апаратури на тканини пародонта (огляд літератури)

О. В. Годованій, Н. Л. Чухрай, А. І. Мартовлос, О. І. Мартовлос

**Мета роботи** – висвітлення результатів сучасних наукових досліджень щодо механізмів місцевого стрес-моделювального впливу ортодонтичної апаратури на порожнину рота і тканини пародонтального комплексу в процесі активного ортодонтичного лікування.

**Матеріали та методи.** Методологія дослідження реалізована у збиранні й аналізі наукових результатів про стрес-моделювальну дію ортодонтичної апаратури у пацієнтів зі зубощелепними аномаліями, що отримали з опрацьованих джерел фахової літератури, – повнотекстових статей оригінальних, фундаментальних досліджень вітчизняних і закордонних авторів, індексованих у доказових базах даних MEDLINE / PubMed, PMC, Scopus, Web of Science, Cochrane, Google Scholar, ResearchGate та інших науково-практичних ресурсах.

**Результати.** Здійснили аналіз основних компонентів стрес-моделювального впливу незнімної ортодонтичної техніки на порожнину рота та тканини пародонта зокрема. Питома вага різних ускладнень є доволі високою, становить від 32,7 % до 50,0 % усіх випадків. Порушення мікроциркуляції та гіпоксія тканин пародонта потенціюють розвиток оксидативного стресу під час ортодонтичного лікування. Визначили особливості реакції клітин пародонтального комплексу, що мають здатність переносити напругу, яка генерується в актиновому цитоскелеті шляхом прямої механічної стимуляції, на білки позаклітинного матриксу, впливаючи на тривимірну організацію позаклітинного матриксу та його ремоделювання. Встановлено роль перекишеного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи та ферментної реакції ротової та кревікулярної рідин.

**Висновки.** Оксидативний стрес під час ортодонтичного лікування може бути спричинений місцевим і системним впливом металів, зокрема корозійними процесами; запаленням тканин пародонта через погану гігієну ротової порожнини й активацію пародонтопатогенної мікрофлори; асептичним запаленням у пародонтальній зв'язці через застосування механічної сили. Окремі ферменти ротової рідини, як-от лактатдегідрогеназа, можуть бути чутливим маркером змін метаболізму пародонтальної зв'язки під час ортодонтичного переміщення зубів. Локалізація та характер вільнорадикальної патології

значною мірою спричинені природою екзогенного індуктора перекисного окиснення ліпідів і генотиповими особливостями антиоксидантної системи. Саме від цього співвідношення залежить старт і наступне розгалуження ланцюгових вільнорадикальних реакцій. Без нормалізації всіх ланок патогенезу не можливе успішне лікування запальних і дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта, зокрема в ортодонтичних пацієнтів.

Over the past decades, the results of studies have shown a consistently high incidence of dentoalveolar anomalies (DA) in patients of different ages (from 23 % to 85 %), wide variability of data in the world and in Ukraine in particular, which leads to the consideration of this problem not only from the standpoint of medical but also social significance [1,2,3,4]. The multitietologic nature of DA and untimely diagnosis at the stages of temporary and variable occlusion lead to the development of more severe forms in the permanent occlusion [4].

DA is one of the causes of the masticatory apparatus dysfunction accompanied by impaired coordinated work of the masticatory muscles and changes in the symmetry of the mandible movements with the possible development of a number of pathological changes in the temporomandibular joint [5]. Impaired chewing and functional loads lead to deterioration of metabolism in the periodontal tissues with the development of gingival recession, atrophy of the alveolar bone, or the formation of periodontal pockets and the prevalence of destructive processes [6]. The consequences of undiagnosed and untreated periodontal disease are the possible development of regional vasoconstriction and tissue hypoxia, and a decrease in the intensity of metabolic processes [7].

According to current data, periodontal tissue diseases are diagnosed in 30–50 % of 12-year-old patients and 55–96 % of cases in 15-year-olds. At the same time, chronic catarrhal gingivitis is most common in this age range (up to 90 % of cases). It has been found that the most common is Engle class I, which is diagnosed in about 45–70 % of people, Engle class II – 19–25 % and dental crowding – in 58 % of cases [8]. According to various sources, the prevalence of chronic catarrhal gingivitis in the pediatric population of Ukraine is 70–80 % of cases, forming a risk group for the development of more severe destructive forms of periodontal tissue diseases in the process of growing up [8].

To date, it has been revealed that orthodontic treatment in adolescence does not have a significant negative impact on the subsequent condition of the periodontal tissues. However, the situation remains complicated for adult patients. According to the American Association of Orthodontists, one in four orthodontic patients is an adult. At the same time, some studies show that almost 40 % of patients with DA requiring orthodontic treatment are adults [9]. Periodontal diseases in the presence of DA lead to critical loss of bone tissue of the alveolar ridge of the jaws, which, in turn, becomes the basis for the occurrence of dentoalveolar deformities due to tooth migration [10]. Therefore, the effect of orthodontic appliances on the periodontal tissues of adult patients with even a minor inflammatory or dystrophic-inflammatory pathological process can be unpredictable.

## Aim

The aim of the study was to highlight the results of modern scientific developments in tracing the mechanisms of local stress-modeling effect of orthodontic appliances on the oral

cavity and periodontal tissues during the active period of orthodontic treatment.

## Materials and methods

The research methodology is implemented in the collection and analysis of scientific results on the stress-modeling effect of orthodontic appliances in patients with dentoalveolar anomalies, obtained from the processed sources – published full-text articles of original and fundamental research by national and foreign authors based on the evidential databases MEDLINE / PubMed, PMC, Scopus, Web of Science, Cochrane, Google Scholar, ResearchGate and other scientific and practical resources.

## Results

According to modern concepts, the human body responds to any adverse effect with a multilevel reaction, which leads to the development of a local or general stressful situation, resulting in adaptation or its disruption – maladaptation with the transition into a disease. According to classical concepts, the initial action of a stressor on an organism or a separate organ triggers a stress response, the so-called “urgent (emergency) adaptation”, which ensures the maintenance of homeostasis in new conditions. The basis of this stress reaction is the activation of a complex, united in the concept of “stress system”, which implements this reaction and the activation of “stress-limiting” systems that limit the intensity of the stress reaction. Only an optimal ratio of the activity of these two systems ensures an adequate response of the body to stressors and leads to the development of a general adaptation syndrome, in which the autonomic nervous system plays a leading role [11].

**Local manifestations of stress-modeling effect of orthodontic appliances on periodontal tissues.** Despite the widespread use of fixed orthodontic appliances in the active period of orthodontic treatment and a significant improvement in its effectiveness, the proportion of various complications, including changes in the tissues of the periodontal complex, is quite high and ranges from 32.7 % to 50.0 % of all cases [12,13].

The principle of orthodontic appliance operation is continuous, intermittent or alternating pressure on the teeth, bone tissue of the alveolar processes and jaws with the help of mechanical devices activated by spring wire, sliding screws, rubber rings, ligatures. The efforts of the masticatory and facial muscles are applied (in case of a disjuncted bite), and the stereotypical movements of the lower jaw are changed. A continuously acting force presses on a tooth without a resting phase for a long period of time and, as a result, probably complicates the necessary tissue reorganization. In the periodontal tissues, an inflammatory process usually begins with disorders in the hemomicrocirculation system, manifested by congestion due to venous outflow disorders, perivascular edema, and diffuse perivascular hemorrhages. Moreover, the occurrence of a

local inflammation causes a violation of the entire microcirculatory system in the area involved in the pathological process, including the microcirculatory system of the tooth pulp, alveolar processes of the jaws and soft tissues [14].

During the active period of orthodontic treatment, about 90 % of patients report pain as one of the main discomforts. Separate studies have found that 39 % of patients experience pain or significant discomfort after each visit to the orthodontist for orthodontic appliance maintenance. This type of pain is usually mild/moderate (56–69 %), short-term (45 % lasted less than two days), during chewing (82 %), and not spontaneous (associated with chewing function, clenching or brushing) [15].

During orthodontic treatment, various forces act through braces and arches, causing the tooth to move in the alveolar bone of the jaws. In this regard, patients report two types of pain: immediate pain associated with periodontal compression and delayed pain associated with an inflammatory response. At the beginning of treatment, the pain peak occurs mostly 24 hours after the placement of elastic and/or fixed multibraces. Then the pain response decreases until it reaches a minimum level in about 7 days [16]. General discomfort, according to various studies, occurs in 65.7 % of cases, and in 34.3 % of cases the situation is limited to localized discomfort [15]. In terms of gender, most studies show no statistically significant differences among users of orthodontic appliances [17,18].

An analysis of the risk factors for periodontal disease in the use of braces has shown that orthodontic treatment with fixed orthodontic appliances leads to a significant decrease in the level of individual oral hygiene. As a result, the aggressiveness of periodontal pathogenic microflora increases, which causes the deepening of the inflammatory process in the periodontal complex tissues [19,20,21]. It was found that signs of inflammation in the gingival tissues significantly decreased after the removal of braces. Therefore, the improvement of periodontal tissue condition approximately 30 days after removal of braces from the oral cavity was accompanied by a decrease in the level of cultured *A. actinomycetemcomitans* and *B. forsythus*. However, such studies did not take into account the initial state of the periodontal pocket microbiota before orthodontic treatment [19,20,21].

The negative impact of fixed orthotics primarily affects the gingival soft tissues in the form of papillary hyperplasia and edema [22]. Most often it is a hypertrophic form of gingivitis [23]. The exact mechanism of gingival edema development is not yet fully understood, but it may be associated with increased production of amorphous basic substance with high levels of glycosaminoglycans by fibroblasts against the background of a reduced level of individual oral hygiene. Increased expression of collagen type I mRNA and increased keratinocyte growth factor receptor play an important role in the excessive proliferation of epithelial cells and the development of hypertrophic gingivitis [13].

The oral mucosa, in particular the buccal epithelium, which is part of the mucosal system, is an indicator of local and general homeostasis disorders. A comparative analysis of buccal epithelial cytograms in adolescents with DA revealed that before orthodontic treatment with a bracket system due to the existing inflammatory process in the gingival mucosa, 30 % of patients showed rejuvenation of the

epithelial cell layer: the appearance of parabasal epithelial cells, an increase in the number of cells in the III stage of differentiation and a decrease in the percentage of cells in the V stage. In the initial period of the active phase of orthodontic treatment, the incidence of catarrhal gingivitis and local periodontitis reached 76 % of cases. At the same time, the index of epithelial cell differentiation decreased, loosening of the epithelial layer, disruption of intercellular connections and desquamation of epithelial cells were observed. The index of alveolar bone destruction and the inflammatory-destructive index increased [24].

**Influence of orthodontic treatment on the processes of maxillary bone remodeling.** In response to the applied orthodontic forces, mechanical stimulation of cells and the associated extracellular matrix has the ability to directly regulate integrin expression, focal adhesion proteins, cytoskeleton organization, cell morphology, cell adhesion to the extracellular matrix, cell proliferation, and cell differentiation, thus affecting bone modeling [25]. In cases where the extracellular matrix is subjected to stress, isometric stress develops in the cells within the matrix. This isometric stress is equal in magnitude to the mechanical tensile force acting on the cells from the extracellular matrix and leading to changes in their cellular cytoskeleton and structure with activation of cellular transcription factors. In turn, this has an impact on how genes involved in cell adhesion, proliferation, differentiation, and death are expressed. Additionally, by applying direct mechanical stimulation to extracellular matrix proteins, cells can transfer the stress created in the actin cytoskeleton, affecting the three-dimensional organization of the extracellular matrix and its remodeling [26,27].

Orthodontic tooth movement determines the biological response of all supporting tissues to which the force is applied. Orthodontic force at the biological level has the ability to cause an acute inflammatory reaction in the periodontal tissues. Drastic changes can occur in the periodontal ligament and alveolar bone as a result of a biochemical adaptation reaction, which leads to the reorganization of the intracellular and extracellular matrix. There is a modification of local vascularization, which stimulates the cascade production, synthesis and release of arachidonic acid, metabolites, proteins, cytokines and growth factors [28,29].

Bone remodeling or remodeling is a physiological process that involves osteoclast-mediated bone resorption combined with osteoblastic bone formation. The ratio of bone production to resorption determines the bone mass. Following resorption, physiologically active substances such as bone morphogenetic proteins (BMPs), fibroblast growth factor (FGF), and transforming growth factor (TGF) are released from the organic matrix of the resorbed bone and enter the local microenvironment, where they stimulate osteoblast-mediated bone production. The bone marrow monocyte / macrophage lineage of hematopoietic stem cells gives rise to osteoclasts that break down a bone. The multiple cytokines, hormones, and growth factors that are involved in osteoclast differentiation. In turn, osteoclast function is mediated by complex interactions between several agents, including parathyroid hormone, calcitonin, vitamin D, macrophage colony-stimulating factor (MCSF), tumor necrosis factor (TNF), estrogen, and several interleukins (ILs) [30].



The deformation of the bone matrix caused by orthodontic pressure creates a complex, heterogeneous biophysical environment in bone tissue consisting of fluid flow, direct mechanical stress, and electrokinetic effects. The latter are localized electric fields ( $\approx 6$  mV/cm) that arise endogenously as a result of piezoelectric effects and/or flow potentials. These biophysical signals trigger osteocytes' intracellular signaling pathways, which in turn excite mechanosensors and increase bone cells' sensitivity. Stretching deformations in the periodontal ligament and alveolar bone have the ability to stimulate the activation of osteogenic gene expression with the differentiation of osteogenic progenitor cells into mature osteoblasts that deposit osteoid, which subsequently undergoes mineralization. It has been established that bone formation caused by tensile stress is not associated with osteoblast proliferation, but with an increase in the rate of differentiation and maturation of osteoblast progenitor cells [27,31].

When studying the changes that occur during orthodontic tooth movement, it should be noted that the periodontal ligament is a fibrous structure of high tensile strength and relatively low elasticity that connects the tooth to the alveolar bone. When the interstitial fluid is displaced by a load, the ligament fibers become electrically charged, which causes these fibers to repel each other, simulating an elastic effect. The colloidal substances in the interstitial fluid act as dampers for the pseudoelastic fibers of the periodontal ligament: the fibers, fluids and colloids form a viscoelastic system. The thixotropic colloids of the periodontal matrix change from a "sol" state (solid in liquid) to a gel-like state depending on the amount of stress they are subjected to. This transition transforms the colloidal solution into an integral polymer network. Thus, the rate of fluid flow through the interstitial spaces of the periodontal ligament is regulated [32].

During the initial phase of orthodontic tooth movement, when a tooth is displaced within the space of the periodontal ligament, the latter becomes hyperemic, swollen and infiltrated with cells of the acute inflammatory process. The increase in inflammatory fluid and cellular infiltrate in the periodontal ligament and the adjacent alveolar bone affects the viscoelastic properties of both the bone and the ligament itself. There is a progressive decrease in the tensile strength of collagen bundles as a result of the release of matrix metalloproteinases and other catabolic agents that disrupt the cross-links and molecular integrity of the extracellular matrix. Accordingly, the hydrodynamic damping effect of the periodontal ligament decreases, and the elasticity of the bone increases [27,33,34].

The theoretical model that formalizes the induction of tooth movement following the application of an external force has multiple stages: first, stretching in the matrix of the periodontal ligament and alveolar bone leads to changes in fluid flow in both tissues. This causes cellular deformation and activates fibroblasts and osteoblasts in the periodontal ligament and osteocytes in the bone. The combination of ligament remodeling and alveolar bone remodeling allows the tooth to move [35]. Collagen fibers in periodontal ligament gaps are compressed, stretched, or twisted as a result of applied orthodontic stresses, thus disrupting the configuration of extracellular matrix proteins, integrating integrins and focal adhesion domains to reveal compounds that can activate fibroblasts [36]. Some of these

newly identified activating molecules and mechanically induced signals generated by orthodontic force induce the expression of genes encoding several proteins and enzymes necessary for remodeling the extracellular matrix of the periodontal ligament. Matrix metalloproteinases, serine proteases, aspartate proteases, and cysteine proteases are the enzymes that modify and breakdown collagen and other macromolecules. These proteins include fibronectin and collagen [34,37]. Cells in the periodontal ligament respond differently to tensile and compressive deformations, mediating predominantly catabolic tissue changes in areas of compression and predominantly anabolic activity in areas under tension. This coordinated ligament remodeling is important for orthodontic tooth movement [27].

Coverage of the biological processes occurring in the alveolar bone of the jaws during orthodontic movement of teeth is a crucial task of modern orthodontics. This is due to the fact that in cases when compressive deformations created by orthodontic forces exceed the elastic limit of the bone, either microfractures or degenerative changes can occur. As a result, local osteocytes in their lacunae and their cytoplasmic processes in the tubules connecting the lacunae in the bone tissue are disrupted. Within this three-dimensional tubular lacuna network, osteocytes communicate with each other and with osteoblasts through gap junctions at the tops of their cytoplasmic processes. The gap junction is a channel that connects the cytoplasm of two neighboring cells and allows the passage of ions, metabolites, and small signaling molecules such as adenosine triphosphoric acid (ATP) and  $\text{Ca}^{2+}$  [7]. This channel consists of two half-channels, each of which belongs to one of the adjacent cells. Each half-channel is called a gap junction and has six gap junction proteins. These gap junctions mediate direct intercellular communication between neighboring osteocytes and osteocytes with other cells on the bone surface, such as osteoblasts, osteoclasts, and cells of the vascular system [10].

Among the various proteins that form gap junctions, the most abundant protein present in bone cells is connexin 43 (Cx43) [38]. When two connexins, one of which belongs to the cell membrane of each neighboring cells, oppose and attach in the intercellular space, they form a functional gap junction channel. Electrical, chemical and mechanical factors affect the opening or closing of the gap junction opening. Integrins ( $\alpha 5\beta 1$ ) are activated mechanically by orthodontic pressures, which mediate the opening of Cx43 half-channels in osteocytes with the release of prostaglandin  $\text{E}_2$  and ATP into the microenvironment. The same orthodontic pressures that result from periodontal tissues being compressed and stretched also cause fluid flow shear stress with the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and prostaglandin  $\text{E}_2$  receptor  $\text{EP}_2$  in osteocytes. As a result of activation of the  $\text{EP}_2$  receptor by prostaglandin  $\text{E}_2$ , there is an increase in the expression of Cx43, which leads to the creation of additional functional gap junction channels with improved passage of signal molecules and increased communication between bone cells. In the middle of the lacunocanalicular network, osteocytes and their cytoplasmic processes are washed by a fluid that transports signaling molecules, nutrients, and waste products and has a significantly different ion content than the extravascular interstitial fluid [9,28,39].

All bone cells experience changes in their microenvironment and fluid pressure as a result of orthodontic loading or overloading, which results in fluctuations in the inflow and outflow of this lacunocanalicular fluid, but especially on osteocytes confined to their own bone localization [36]. The fluid's viscosity and biochemical makeup, the type of organic membrane, and the physical traits of the lacunocanalicular system walls are all significant factors because osteocytes respond to the physical stimulus of the fluid flow by generating, amplifying, and transmitting signals through the gap junctions. It is this cross-talk between osteocytes that drives bone remodeling. Orthodontic loading causes microdamages to bone tissue, and, accordingly, the associated changes in fluid flow in the lacunocanalicular network can also damage osteocytes and induce their apoptosis. Osteoclasts can be attracted to the microdamage zone by signals from osteocytes that are undergoing apoptosis, where they, together with other bone cells, participate in bone remodeling [36]. As a result of bone damage, the local release of inflammatory mediators, cytokines, and growth factors such as NO, endothelin, prostaglandin E<sub>2</sub>, vascular endothelial growth factor (VEGF), and TGF- $\beta$  further promote bone remodeling, facilitating orthodontic tooth movement [7,10].

The inflammatory cascade is not critical for orthodontic tooth movement, but unregulated or excessive inflammation is problematic and leads to the destruction of the periodontal complex and tooth tissues in particular. Orthodontically induced root resorption (OIRR) and tissue remodeling should be limited to periodontal tissues, excluding root cementum and the tooth itself [40]. However, 1–5 % of orthodontic patients experience excessive root resorption with a loss of more than 4 mm or one-third of the original root length. Reducing the root length decreases the crown-to-root ratio of damaged teeth, which is of great clinical importance. The cellular mechanism of OIRR is similar to osteoclastic bone resorption and correlates with increased receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) concentrations and decreased osteoprotegerin (OPG) levels in the periodontal ligament [41]. Orthodontic treatment of patients with a predisposition to gingivitis and periodontitis is particularly dangerous, as the combination of aseptic inflammation and inflammation associated with the activation of periodontopathogenic microflora causes accelerated loss of attachment and progression of the pathological process in the periodontal tissues [27].

Orthodontic forces in some cases can cause compression of the periodontal tissues with reduced blood flow and potential ischemic necrosis of the alveolar bone. A mild degree of ischemia and hypoxia cause the cells of the local microenvironment to express specific genes that regulate metabolic processes, allowing them to adapt to the changed microenvironment [7,42]. Under these conditions, growth factors and other biological agents are released from the bone matrix and from the compressed blood vessels, involving local bone progenitor cells and further bone remodeling.

If the orthodontic forces are within an acceptable therapeutic range, then compression ischemic necrosis of the bone will be negligible. This results in resorptive remodeling and controlled tooth movement [36]. On the other hand, if excessive orthodontic forces exceed the adaptive capacity of the damaged tissues, compressive forces can cause cell

death, hyalinization of tissue in the periodontal ligament, a zone of alveolar bone necrosis, and external root resorption. Subsequently, neovascularization and regeneration of the damaged periodontal ligament and alveolar bone occur [43,44].

According to other data, the reaction of periodontal tissues to "light" orthodontic forces, i. e. forces that are less than capillary blood pressure, leads to ischemia of the periodontal ligament with simultaneous bone resorption and formation. This results in more continuous tooth movement. A "moderate" force, i. e. a force that exceeds capillary blood pressure, leads to strangulation (clamping, pinching) of the periodontal ligament, which in turn delays the processes of bone resorption. "Strong / heavy" forces, i. e., forces that significantly exceed capillary blood pressure, lead to ischemia and degeneration of the periodontal ligament, which leads to hyalinization with a greater delay in tooth movement [36,45].

Thus, the applied orthodontic forces are transmitted through the tense tissue matrix to the local cells of the periodontal ligament and alveolar bone, stimulating the cells to release pro-inflammatory, angiogenic and osteogenic agents. They trigger the process of remodeling the periodontal ligament and the adjacent alveolar bone of the jaws. In bone tissue, tension in cells and their extracellular matrix caused by mechanical stress, as well as fluid flow stress, can mediate changes in cell gene expression. This results in the initiation of osteoclastogenesis and differentiation of osteogenic cells with subsequent production of nitric oxide, prostaglandins, osteocalcin, osteopontin, alkaline phosphatase, and type 1 collagen, thus contributing to bone formation and remodeling [35].

**Oxidative stress.** One of the biological reactions to orthodontic treatment and the subsequent development of the inflammatory process in the oral cavity is oxidative stress (OS). During orthodontic treatment, various inflammatory mediators (cytokines) that cause aseptic inflammation in the periodontal ligament are released after mechanical action on the teeth, causing a cascade of reactions in the periodontium, leading to tissue remodeling and tooth movement. Since there is strong evidence that periodontal inflammation is one of the main sources of reactive oxygen species (ROS) in the oral cavity, it can be assumed that aseptic inflammation may be associated with OS-related damage [46,47].

OS is defined as an imbalance between the production of free radicals and the body's ability to stop or minimize their harmful effects by neutralizing them with antioxidants. From a physiological point of view, there is a dynamic balance between the set of free radicals that have the ability to cause oxidative damage by ROS and the antioxidant defense capacity. The defense mechanisms of normal cells destroy most of these ROS and free radicals [47,48].

OS occurs when intracellular concentrations of ROS exceed physiological values. The cytotoxic effect of free radicals on cells is harmful and leads to cellular damage by affecting the peroxidation of double bonds of fatty acids, proteins and DNA. OS is defined as a change in the balance between the production of ROS and the antioxidant defense system that counteracts them. Free radicals, as well as ROS, are any chemical species with unpaired electrons that are produced from many sources, including

the environment (from ozone and nitrogen dioxide) and many different biological and biochemical processes [49].

Free radicals are neutralized by the antioxidant system. This system functions at the cellular, membrane and extracellular levels to protect against free radical attack. The components that make up this system include members of the catalase, peroxidase, and dismutase families, as well as the glutathione system, including superoxide dismutase (SOD) (converts superoxide to hydrogen peroxide), catalase, and glutathione peroxidase. During orthodontic treatment, two different situations coexist that can cause OS: on the one hand, the appliance itself, and on the other hand, the biomechanics of tooth movement. At the same time, the use of an orthodontic appliance often creates a complicated situation that provokes the development of OS due to an inflammatory reaction around the teeth that move [50].

**Corrosion processes in the oral cavity.** The oral cavity is exposed to a variety of external factors, including dental materials that have a significant oxidizing potential and the ability to generate ROS. Orthodontic appliances are made of ceramic, plastic (organic-polymer), and metal materials, which can release metals or other elements through the phenomenon of corrosion. This can increase ROS levels through various reactions with free radicals catalyzed by metals. Orthodontic materials affect the oral environment and enter into complex reactions with various components. Their influence on the parameters of saliva and oral mucosa is not fully understood, despite innovations in the development of orthodontic appliances and the nature of their interaction with tissues [51].

To date, according to various studies, no specific correlation has been definitively determined between the placement of an orthodontic appliance in the oral cavity and the exact biological and clinical consequences of this action [47]. During orthodontic treatment with fixed appliances, studies have been conducted on the local effects of heavy metals released from corroded areas. In particular, there are reports that metal ions, such as chromium, undergo a redox cycle, thus directly producing ROS through metal-catalyzed free radical reactions (Fenton reactions). *In vitro* studies have shown that ions of metals such as nickel, cobalt and chromium released from corrosive orthodontic braces and arches cause OS. Despite the lower corrosivity of titanium alloys, due to the protective layer of titanium oxide, mechanical friction in the contact between the bracket and the arch during orthodontic treatment leads to the destruction of the protective layer of titanium oxide, causing corrosion and the release of titanium ions, which can also produce ROS [51].

Thus, in the study conducted by V. Kovac et al. [50], the systemic level of OS during orthodontic treatment with fixed appliances in patients with clinically healthy periodontium, determined by capillary blood samples by the spectrophotometric method, was evaluated. Fixed orthodontic appliances consisted of stainless steel brackets (Gemini, 3M Unitek; USA) attached to the upper and lower teeth and two nickel-titanium arches (3M Unitek; USA) inserted into the bracket slots. Capillary blood was collected before the placement of the fixed orthodontic appliance and after 6 hours, 24 hours, and 7 days. The tested hypothesis was that the selected parameters of OS in capillary blood changed

significantly in the first week of orthodontic treatment with fixed appliances.

In assessing the risks of OS caused by metal ions released from fixed orthodontic appliances during orthodontic treatment, J. Primožič et al. found [52] that due to the simultaneous effects of corrosion, deformation, friction and mechanical action on fixed orthodontic appliances, braces and arches degrade, which causes higher concentrations of metal ions in the oral cavity. The authors provide an assessment of the health risk due to the amount of released heavy metals and the level of selected parameters of OS formed during treatment with fixed orthodontic appliances.

**Lipid peroxidation-antioxidant system.** The study at the modern level on the peculiarities of the pathogenesis of periodontal tissue diseases in orthodontic patients is impossible without a deep understanding of the metabolic mechanism role, in particular in the lipid peroxidation-antioxidant defense system, which form the basis of many pathological reactions of the human body. Under physiological conditions, the intensity of lipid peroxidation (LPO) is regulated by the antioxidant system (AOS), which is represented in the body by enzymatic and non-enzymatic components. The AOS protects cells and the body as a whole from the toxic effects of oxygen radicals and lipid peroxides and neutralizes toxic products that cause membrane-destructive effects [53]. Violation of the oxidation-antioxidant balance leads to OS, characterized by a significant increase in the processes of LPO, accumulation of free radicals against the background of reduced activity of antioxidant defense (AOD) [54].

A common pattern in all types of inflammatory processes is an increase in LPO against the background of a decrease in the activity of the physiological AOS of the body. One of the main reasons for the activation of LPO in various pathological processes is tissue hypoxia, which occurs due to impaired tissue ability to absorb oxygen from the blood or due to a decrease in the efficiency of enzymatic oxidation. Oxygen utilization by tissues can be impeded as a result of inhibition of biological oxidation by various inhibitors, impaired enzyme synthesis, or damage to cell structures [7]. A number of reasons cause the activation of ROS in periodontal tissues: a decrease in the intake of such alimentary antioxidants as tocopherol, ascorbate, bioflavonoids, etc.; stress of various genesis (under the influence of catecholamines and corticosteroids, excess fatty acids and oxygen enter the bloodstream); external chemical prooxidants (pesticides, drug oxidants, alcohol, etc.); physical factors (increased radioactive background, electromagnetic field, ultraviolet and laser irradiation, etc.); excessive and unbalanced intake of fats and carbohydrates against the background of insufficient consumption; hypokinesia with low levels of biological oxidation of enzymes (reduced level of pyridine nucleotide reduction); congenital enzymopathies of antioxidant enzymes (catalase, glutathione reductase, glutathione peroxidase, glucose-6-phosphate dehydrogenase; a decrease in the activity of antioxidant enzymes with age [55].

The stress-modeling effect of orthodontic appliances leads to changes in the activity of antioxidant enzymes in the oral fluid and the concentration of LPO products. In the oral cavity, free radicals catalyze the oxidative modification of proteins and lipids of the mucous membrane. There is

evidence of changes in the levels of beta-interleukin-1 (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) in oral fluid and in samples of gingival sulcus fluid (crevicular fluid) by spectrophotometric method in patients without periodontal disease with fixed orthodontic appliances [34]. Against the background of measurements of clinical periodontal parameters, samples were taken from all patients before orthodontic treatment, and then at 1 and 6 months of treatment. While the level of IL-1 $\beta$  detected in the crevicular fluid at the 6th month of orthodontic treatment was statistically significant compared to the baseline, all other biochemical parameters in the samples did not show significant changes in any measurement period. The authors found that orthodontic tooth movement and orthodontic materials used in the active period of treatment in patients without periodontal pathology did not lead to changes above physiological limits. This indicates the absence of oxidative damage to both gingival and oral fluids.

According to another report, C. Menéndez López-Mateos et al. studied the level of salivary markers of OS in groups of young patients undergoing orthodontic treatment with clear aligners and fixed self-ligating braces using "light forces" [56]. At the initial stages of orthodontic treatment, the use of both types of equipment did not cause changes in the indicators of total antioxidant capacity (TAC) and myeloperoxidase activity (MPO). An increase in the levels of products of deep oxidation of proteins (AOPP) was observed only after the first 30 days of treatment. At the same time, there were no differences in AOPP levels between treatment with clear aligners and self-ligating braces during the first 90 days of treatment. The antioxidant capacity of the oral fluid at the initial stages of orthodontic treatment in patients with clinically intact periodontium when using both types of orthodontic appliances did not undergo significant changes.

Reports on the analysis of enzyme activity using biochemical methods, which can be used to more accurately assess the degree of damage to the periodontal tissues and fully monitor the treatment process, concerned the level of lactate dehydrogenase (LDH) in the crevicular fluid, which is released from the cytoplasm into the extracellular space after programmed cell death in gingivitis or periodontitis, including during orthodontic treatment [57,58]. Changes in LDH levels were recorded depending on the type, magnitude, and direction of orthodontic force application. The time of increase in LDH levels varied depending on the applied force level. Moreover, when applying "heavy" forces (250 g), an increase in enzyme levels occurred in 2 weeks, and when used for molar distalization compared to an increase in force by 125 g – in 3 weeks [6].

In similar studies, the ratio of activity, enzymatic reaction rate and changes in the value of the Michaelis constant for the enzymes lactate dehydrogenase (LDH)/amylase and alkaline phosphatase (ALP)/amylase were used to diagnose the degree of inflammation in the periodontal complex tissues. *In vitro*, a decrease in the activity of amylase was found against the background of an increase in the activity of LDH and ALP enzymes. Therefore, an increase in the index of the speed of the biochemical reaction ALP/amylase for periodontitis of the third degree of severity was noted in comparison with the index of intact periodontium by four times. Thus, the use of enzyme indices in the diagnosis

of different degrees of periodontitis allows to predict the development of the pathological process more accurately and to start treatment measures in a timely manner [57,59].

## Conclusions

1. The local stress-modeling effect of orthodontic appliances on the periodontal tissues is an urgent problem of modern dentistry.

2. The development of oxidative stress during orthodontic treatment can be caused by various factors: local and systemic exposure to metals, corrosion processes in particular; inflammation of the periodontal tissues due to poor oral hygiene and activation of periodontal pathogenic microflora; aseptic inflammation in the periodontal ligament due to the use of mechanical force.

3. About 90 % of patients report experiencing various types of pain during the active period of orthodontic treatment.

4. During the active period of orthodontic treatment, cells in the periodontal ligament react differently to tensile and compressive deformations, mediating mainly catabolic tissue changes in areas of compression and mostly anabolic activity in areas under tension. Orthodontic forces are transmitted through the stressed tissue matrix, stimulating the cells of the periodontal ligament and alveolar bone to release pro-inflammatory, angiogenic and osteogenic agents. They trigger the process of periodontal ligament and the adjacent alveolar bone of the jaws remodeling.

5. Numerous studies have shown the absence of oxidative damage to samples of oral and crevicular fluids in young patients during active orthodontic treatment under the influence of orthodontic appliances against the background of clinically healthy periodontium.

6. *In vitro* and *in vivo* studies on changes in biomarkers of oxidative stress in the local environment due to the influence of orthodontic fixed appliances insufficiently cover the problem of oxidative stress induction at the systemic level in patients with a predisposition to the periodontal pathology development.

7. Oral fluid lactate dehydrogenase can act as a sensitive marker of changes in the periodontal ligament metabolism during orthodontic tooth movement.

8. The localization and nature of free radical pathology are largely caused by the nature of the exogenous inducer of lipid peroxidation and the genotypic characteristics of the antioxidant system. It is this ratio that determines the initiation and further branching of chain free radical reactions. Without normalization of all pathogenetic links, successful treatment of inflammatory and dystrophic-inflammatory diseases of periodontal tissues, in particular in orthodontic patients, is impossible.

**Prospects for further research.** It is necessary to deepen methodologically sound research and develop effective therapeutic and preventive measures on their basis to eliminate the local stress-modeling effect of orthodontic fixed appliances on periodontal tissues. The data on the brace effect on the chemical composition of mixed saliva during active orthodontic treatment are not sufficiently covered in the literature. In view of this, research in this area will be relevant not only for theoretical but also for clinical use. It is promising to discuss approaches to avoiding oxi-



dative stress and recommendations for the prophylactic use of antioxidants during orthodontic treatment.

### Funding

The study is a fragment of scientific research work of Danylo Halytsky Lviv National Medical University on the topic "Dental health status and its correction on the basis of systematic analysis of clinical and laboratory, radiological, morphological, functional, aesthetic parameters in persons of all ages", state registration No. 0120U002143 (2020–2024).

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

Надійшла до редакції / Received: 14.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 21.08.2023

Схвалено до друку / Accepted: 12.09.2023

### Information about the authors:

Hodovanyi O. V., MD, PhD student, Assistant of the Department of Orthodontics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3821-3365

Chukhray N. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Orthodontics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9585-2326

Martovlos A. I., MD, PhD, Dentist, Orthodontist of Dental Implants and Prosthetics Center "MM", Lviv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-1122-8815

Martovlos O. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Dentistry of the Postgraduate Education Faculty, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4833-8935

### Відомості про авторів:

Годований О. В., PhD-аспірант, асистент каф. ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Чухрай Н. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Мартовлос А. І., канд. мед. наук, лікар-стоматолог, ортодонт Центру стоматологічної імплантації та протезування «ММ», м. Львів, Україна.

Мартовлос О. І., д-р мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

### References

- Doroshenko, S. I., & Savonik, S. M. (2020). Poshyrenist zuboshelepykh anomalii u ditei vikom 4-17-ty rokiv [The prevalence of dento-maxillary anomalies in children aged 4-17 years]. *Suchasna stomatolohiia*, (5), 70-73. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2020-5-70>
- Danko, E. M., Panto, V. V. & Nesterenko, M. L. (2022). Otsinka faktoriv ryzkyu u patsientiv iz zakhvoriuvanniamy tkanyn parodonta [Evaluation of risk factors in patients with periodontal tissue diseases]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 2(Addition), 81-82. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-81-82>
- Potapchuk, A. M., Melnyk, V. S., Horzov, L. F., & Almashi, V. M. (2019). Poshyrenist ta struktura zuboshelepykh anomalii u ditei zabrudnennykh teritorii ekosystemy Verkhnoho Potyssia [The prevalence and structure of tooth-jaw anomalies in children of contaminated areas of the ecosystem of the Upper Tysa region]. *Suchasna stomatolohiia*, (2), 50-55. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-2-50>
- Drenski Balija, N., Aurer, B., Meštrović, S., & Lapter Varga, M. (2022). Prevalence of Dental Anomalies in Orthodontic Patients. *Acta stomatologica Croatica*, 56(1), 61-68. <https://doi.org/10.15644/asc56/1/7>
- Fastovets, O. O., & Shtepa, V. O. (2020). Poshyrenist ta kharakter okliuziinykh porushen sered osib molodoho viku [Prevalence and character of occlusal disorders among young people]. *Medycini Perspektyvi*, 25(1), 204-214. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.1.200421>
- Tonetti, M. S., & Sanz, M. (2019). Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *Journal of clinical periodontology*, 46(4), 398-405. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13104>
- Celik, D., & Kantarci, A. (2021). Vascular Changes and Hypoxia in Periodontal Disease as a Link to Systemic Complications. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(10), 1280. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101280>
- Melnyk, V. S., & Horzov, L. F. (2019). Poshyrenist i struktura zuboshelepykh anomalii u ditei ta pidlitkv raionnykh tsentriv Zakarpattia [Prevalence and structure of dentognathic anomalies in children and adolescents of transcarpathian regional centers]. *Visnyk stomatolohii*, 33(3), 38-42. [in Ukrainian].
- Thomas, B. S., & Alexander, M. (2022). Orthodontics and the Periodontium: A Symbiotic Relationship. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.100801>
- Alsulaimani, L., Alqarni, H., Akel, M., & Khalifa, F. (2023). The Orthodontics-Periodontics Challenges in Integrated Treatment: A Comprehensive Review. *Cureus*, 15(5), e38994. <https://doi.org/10.7759/cureus.38994>
- Rochette, L., Mazini, L., Malka, G., Zeller, M., Cottin, Y., & Vergeley, C. (2020). The Crosstalk of Adipose-Derived Stem Cells (ADSC), Oxidative Stress, and Inflammation in Protective and Adaptive Responses. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 9262. <https://doi.org/10.3390/ijms21239262>
- Borysenko, A. V., Batig, I. V., Kuzniak, N. B., & Batig, V. M. (2022). Vplyv ortodontychnoho likuvannia na parodont (ohliad literatury) [Influence of orthodontic treatment on parodont (literature review)]. *Suchasna stomatolohiia*, (1-2), 68-75. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2022-1-2-68>
- Manuelli, M., Marcolina, M., Nardi, N., Bertossi, D., De Santis, D., Ricciardi, G., Luciano, U., Nocini, R., Mainardi, A., Lissoni, A., Abati, S., & Lucchese, A. (2019). Oral mucosal complications in orthodontic treatment. *Minerva stomatologica*, 68(2), 84–88. <https://doi.org/10.23736/S0026-4970.18.04127-4>
- Li, Q., Ouyang, X., & Lin, J. (2022). The impact of periodontitis on vascular endothelial dysfunction. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 998313. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.998313>
- Antonio-Zancajo, L., Montero, J., Albaladejo, A., Oteo-Calatayud, M. D., & Alvarado-Lorenzo, A. (2020). Pain and oral-health-related quality of life in orthodontic patients during initial therapy with conventional, low-friction, and lingual brackets and aligners (Invisalign): A prospective clinical study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 1–11. <https://doi.org/10.3390/jcm9072088>
- Jahal, A., Ashari, A. B., Alamiri, N., Fleming, P. S., Qureshi, U., Cox, S., & Pandis, N. (2018). Pain experience in adults undergoing treatment: A longitudinal evaluation. *The Angle orthodontist*, 88(3), 292–298. <https://doi.org/10.2319/082317-570.1>
- Lai, T. T., Chiou, J. Y., Lai, T. C., Chen, T., Wang, H. Y., Li, C. H., & Chen, M. H. (2020). Perceived pain for orthodontic patients with conventional brackets or self-ligating brackets over 1 month period: A single-center, randomized controlled clinical trial. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 119(1 Pt 2), 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.fjma.2019.05.014>
- Theerkildsen, N. M., & Sonnesen, L. (2022). Bite Force, Occlusal Contact and Pain in Orthodontic Patients during Fixed-Appliance Treatment. *Dentistry journal*, 10(2), 14. <https://doi.org/10.3390/dj10020014>
- Marincak Vrankova, Z., Rousi, M., Cvanova, M., Gachova, D., Ruzicka, F., Hola, V., Lochman, J., Izakovicova Holla, L., Brysova, A., & Borilova Linhartova, P. (2022). Effect of fixed orthodontic appliances on gingival status and oral microbiota: a pilot study. *BMC oral health*, 22(1), 455. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02511-9>
- Melnyk, V. S., Horzov, L. F., & Izay, M. E. (2019). Zminy oralnoho mikrobiomu ditei pry likuvanni neznimnoi ortodontychnoi aparaturou [Changes of oral microbiome in children with fixed orthodontic appliances]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 1(Part1), 343-347. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-343-347>
- Petrushanko, T. O., Popovych, I. Yu., & Moshel, T. M. (2020). Otsinka dii khvorobotvornykh faktoriv u patsientiv iz heneralizovanyim parodontytom [Evaluation of the impact of pathogenic factors in patients with generalized periodontitis]. *Klinichna stomatolohiia*, (2), 24-32. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2020.2.11398>
- Vincent-Bugnans, S., Borsa, L., Gruss, A., & Lupi, L. (2021). Prioritization of predisposing factors of gingival hyperplasia during orthodontic treatment: the role of amount of biofilm. *BMC oral health*, 21(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01433-2>

23. Mester, A., Onisor, F., & Mesaros, A. S. (2022). Periodontal Health in Patients with Self-Ligating Brackets: A Systematic Review of Clinical Studies. *Journal of clinical medicine*, 11(9), 2570. <https://doi.org/10.3390/jcm11092570>
24. Alsalhi, R., Alkhedhairi, L., Alsaikhan, S., Bilal, R., & Ghneim, S. (2019). Epithelial Cells in Patients with Fixed Orthodontic Appliances. *Journal of the College of Physicians and Surgeons–Pakistan : JCPSP*, 29(10), 1012-1014. <https://doi.org/10.29271/jcp.2019.10.1012>
25. Nemeč, M., Bartholomaeus, H. M., H Bertl, M., Behm, C., Ali Shokoohi-Tabrizi, H., Jonke, E., Andrukhov, O., & Rausch-Fan, X. (2020). Behaviour of Human Oral Epithelial Cells Grown on Invisalign® SmartTrack® Material. *Materials*, 13(23), 5311. <https://doi.org/10.3390/ma13235311>
26. Walker, M., Rizzuto, P., Godin, M., & Pelling, A. E. (2020). Structural and mechanical remodeling of the cytoskeleton maintains tensional homeostasis in 3D microtissues under acute dynamic stretch. *Scientific reports*, 10(1), 7696. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64725-7>
27. Schröder, A., Schöniger, R., Oeldemann, J., Spanier, G., Proff, P., Jantsch, J., Kirschneck, C., & Ullrich, N. (2022). An Evaluation of Different 3D Cultivation Models on Expression Profiles of Human Periodontal Ligament Fibroblasts with Compressive Strain. *International journal of molecular sciences*, 23(4), 2029. <https://doi.org/10.3390/ijms23042029>
28. Matarese, M., Manuelli, M., Grassi, L., Caldara, G., Liguori, A., Matarese, G., & Lucchese, A. (2019). Molecular evaluation of tissue proteins *in vivo* during controlled orthodontic movement. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 33(5), 1465-1470. <https://doi.org/10.23812/19-136-A>
29. Li, Y., Zhan, Q., Bao, M., Yi, J., & Li, Y. (2021). Biomechanical and biological responses of periodontium in orthodontic tooth movement: up-date in a new decade. *International journal of oral science*, 13(1), 20. <https://doi.org/10.1038/s41368-021-00125-5>
30. Ginaldi, L., Di Benedetto, M. C., & De Martinis, M. (2005). Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immunity and Ageing*, 2. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-2-14>
31. Cultrera, G., Lo Giudice, A., Santonocito, S., Ronsivalle, V., Conforte, C., Reitano, G., Leonardi, R., & Isola, G. (2022). MicroRNA Modulation during Orthodontic Tooth Movement: A Promising Strategy for Novel Diagnostic and Personalized Therapeutic Interventions. *International journal of molecular sciences*, 23(24), 15501. <https://doi.org/10.3390/ijms232415501>
32. Perillo, L., d'Apuzzo, F., Illario, M., Laino, L., Spigna, G. D., Lepore, M., & Camerlingo, C. (2020). Monitoring Biochemical and Structural Changes in Human Periodontal Ligaments during Orthodontic Treatment by Means of Micro-Raman Spectroscopy. *Sensors*, 20(2), 497. <https://doi.org/10.3390/s20020497>
33. Elgezawi, M., Haridy, R., Almas, K., Abdalla, M. A., Omar, O., Abuhashish, H., Elembaby, A., Christine Wölfe, U., Siddiqui, Y., & Kaisarly, D. (2022). Matrix Metalloproteinases in Dental and Periodontal Tissues and Their Current Inhibitors: Developmental, Degradational and Pathological Aspects. *International journal of molecular sciences*, 23(16), 8929. <https://doi.org/10.3390/ijms23168929>
34. Kapoor, P., Monga, N., Kharbanda, O. P., Kapila, S., Miglani, R., & Moganty, R. (2019). Effect of orthodontic forces on levels of enzymes in gingival crevicular fluid (GCF): A systematic review. *Dental press journal of orthodontics*, 24(2), 40.e1-40.e22. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.24.2.40.e1-22.onl>
35. Sun, C., Janjic Rankovic, M., Folwaczny, M., Otto, S., Wichelhaus, A., & Baumert, U. (2021). Effect of Tension on Human Periodontal Ligament Cells: Systematic Review and Network Analysis. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 695053. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.695053>
36. Yamaguchi, M., & Fukasawa, S. (2021). Is Inflammation a Friend or Foe for Orthodontic Treatment?: Inflammation in Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption and Accelerating Tooth Movement. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2388. <https://doi.org/10.3390/ijms22052388>
37. Kakali, L., Giantikidis, I., Sifakakis, I., Kalimeri, E., Karamani, I., Mavrogonatu, E., & Kloukos, D. (2022). Fluctuation of bone turnover markers' levels in samples of gingival crevicular fluid after orthodontic stimulus: a systematic review. *Systematic reviews*, 11(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01860-w>
38. Hua, R., Zhang, J., Riquelme, M. A., & Jiang, J. X. (2021). Connexin Gap Junctions and Hemichannels Link Oxidative Stress to Skeletal Physiology and Pathology. *Current osteoporosis reports*, 19(1), 66-74. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00645-9>
39. Iranzo-Cortés, J. E., Montiel-Company, J. M., Bellot-Arcis, C., Almerich-Torres, T., Acevedo-Atala, C., Ortolá-Siscar, J. C., & Almerich-Silla, J. M. (2020). Factors related to the psychological impact of malocclusion in adolescents. *Scientific reports*, 10(1), 13471. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70482-4>
40. Consolaro A. (2019). Extreme root resorption in orthodontic practice: teeth do not have to be replaced with implants. *Dental press journal of orthodontics*, 24(5), 20-28. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.24.5.020-028.onl>
41. Konishi, R., Mori, A., & Yoshida, T. (2023). A Case of Multiple Idiopathic Root Resorption. *Open Journal of Stomatology*, 13(04), 156-165. <https://doi.org/10.4236/ojst.2023.134013>
42. Nakamura, S., Tanimoto, K., & Bhawal, U. K. (2022). Ribosomal Stress Couples with the Hypoxia Response in Dec1-Dependent Orthodontic Tooth Movement. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 618. <https://doi.org/10.3390/ijms24010618>
43. Baxter, S. J., Sydorak, I., Ma, P. X., & Hatch, N. E. (2020). Impact of pharmacologic inhibition of tooth movement on periodontal and tooth root tissues during orthodontic force application. *Orthodontics & craniofacial research*, 23(1), 35-43. <https://doi.org/10.1111/ocr.12350>
44. Brockhaus, J., Craveiro, R. B., Azraq, I., Niederau, C., Schröder, S. K., Weiskirchen, R., Jankowski, J., & Wolf, M. (2021). In Vitro Compression Model for Orthodontic Tooth Movement Modulates Human Periodontal Ligament Fibroblast Proliferation, Apoptosis and Cell Cycle. *Biomolecules*, 11(7), 932. <https://doi.org/10.3390/biom11070932>
45. Ullrich, N., Schröder, A., Jantsch, J., Spanier, G., Proff, P., & Kirschneck, C. (2019). The role of mechanotransduction versus hypoxia during simulated orthodontic compressive strain—an *in vitro* study of human periodontal ligament fibroblasts. *International journal of oral science*, 11(4), 33. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0066-x>
46. Gharbi, A., Hamila, A., Bougezzi, A., Dandana, A., Ferchichi, S., Chandra, F., Guezguez, L., & Miled, A. (2019). Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with periodontal disease. *BMC oral health*, 19(1), 225. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0912-4>
47. Dallel, I., Ben Salem, I., Merghni, A., Bellalah, W., Neffati, F., Tobji, S., Mastouri, M., & Ben Amor, A. (2020). Influence of orthodontic appliance type on salivary parameters during treatment. *The Angle orthodontist*, 90(4), 532-538. <https://doi.org/10.2319/082919-562.1>
48. Wang, Y., Andrukhov, O., & Rausch-Fan, X. (2017). Oxidative Stress and Antioxidant System in Periodontitis. *Frontiers in physiology*, 8, 910. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
49. Sczapanik, F. S. C., Grossi, M. L., Casati, M., Goldberg, M., Glogauer, M., Fine, N., & Tenenbaum, H. C. (2020). Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontology 2000*, 84(1), 45-68. <https://doi.org/10.1111/prd.12342>
50. Kovac, V., Poljsak, B., Perinetti, G., & Primožič, J. (2019). Systemic Level of Oxidative Stress during Orthodontic Treatment with Fixed Appliances. *BioMed research international*, 2019, 5063565. <https://doi.org/10.1155/2019/5063565>
51. Espinoza-Montero, P. J., Montero-Jiménez, M., Fernández, L., Paz, J. L., Piñeiros, J. L., & Ceballos, S. M. (2022). *In vitro* wearing away of orthodontic brackets and wires in different conditions: A review. *Heliyon*, 8(9), e10560. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10560>
52. Primožič, J., Poljšak, B., Jamnik, P., Kovac, V., Čanadi Jurešič, G., & Spalj, S. (2021). Risk Assessment of Oxidative Stress Induced by Metal Ions Released from Fixed Orthodontic Appliances during Treatment and Indications for Supportive Antioxidant Therapy: A Narrative Review. *Antioxidants*, 10(9), 1359. <https://doi.org/10.3390/antiox10091359>
53. Yamyar, S., & Daokar, S. (2019). Oxidative Stress Levels in Orthodontic Patients and Efficacy of Antioxidant Supplements in Combating Its Effects- A Randomized Clinical Study. *Orthodontic Journal of Nepal*, 9(2), 29-34. <https://doi.org/10.3126/ojn.v9i2.28409>
54. Chen, Y., Guliner, A., & Zhao, J. (2023). Lipopolysaccharide induces oxidative stress and inhibits osteogenic differentiation in periodontal ligament stem cells through downregulating Nrf2. *Molecular and Cellular Toxicology*, 19(2), 247-254. <https://doi.org/10.1007/s13273-022-00253-x>
55. Cherian, D. A., Peter, T., Narayanan, A., Madhavan, S. S., Achamma, S., & Vynat, G. P. (2019). Malondialdehyde as a Marker of Oxidative Stress in Periodontitis Patients. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 11(Suppl 2), S297-S300. [https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS\\_17\\_19](https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_17_19)
56. Menéndez López-Mateos, C., Menéndez López-Mateos, M. L., Aguilar-Salvatierra, A., Gómez-Moreno, G., Carreño, J. C., Khaldy, H., & Menéndez-Núñez, M. (2022). Salivary Markers of Oxidative Stress in Patients Undergoing Orthodontic Treatment with Clear Aligners versus Self-Ligating Brackets: A Non-Randomized Clinical Trial. *Journal of clinical medicine*, 11(12), 3531. <https://doi.org/10.3390/jcm11123531>
57. Alsaykhan, K., Khan, N. S., Aljumah, M. I., & Albughayil, A. S. (2022). Comparative Evaluation of Salivary Enzyme in Patients With Gingivitis and Periodontitis: A Clinical-Biochemical Study. *Cureus*, 14(1), e20991. <https://doi.org/10.7759/cureus.20991>
58. Vigiliani, G., Tartaglia, G. M., Santonocito, S., Amato, M., Polizzi, A., Masciti, M., & Isola, G. (2023). The Emerging Role of Salivary Oxidative Stress Biomarkers as Prognostic Markers of Periodontitis: New Insights for a Personalized Approach in Dentistry. *Journal of personalized medicine*, 13(2), 166. <https://doi.org/10.3390/jpm13020166>
59. Kumar, B. D., Singh, N., Verma, S. K., Singh, S., & Thakur, S. (2022). A Study to Analyze the Alkaline Phosphatase and Lactate Dehydrogenase Enzyme Activity in Gingival Crevicular Fluid During Orthodontic Tooth Movements. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 14(Suppl 1), S490-S493. [https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs\\_51\\_22](https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_51_22)

# Стандарти безпеки в анестезіології та під час проведення регіонарної анестезії: перспективи впровадження в Україні

К. Ю. Белка<sup>id</sup> A,C,E, Ю. Л. Кучин<sup>id</sup> B,E,F, Н. М. Семенко<sup>id</sup> \*B,D,E

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

Безпека пацієнтів в умовах хірургічної служби є невід’ємним фактором сталого розвитку медицини в Україні. Ключовим аспектом це є в період воєнного стану та післявоєнний час, коли дефіцит бюджету на всіх ланках державного управління та охорони здоров’я істотний і в перспективі може значно зрости.

Медичні помилки під час анестезіологічного забезпечення та хірургічного втручання коштують особливо дорого, створюють значний тягар на систему охорони здоров’я. Такі помилки не можуть дозволити собі навіть найбагатші економіки. Для українських реалій ціна особливо висока, і такі помилки для нашої охорони здоров’я фатальні.

Під час дослідження проаналізували 15 джерел з електронних баз даних MEDLINE та Embase. Крім того, включили частину даних, що одержані під час досліджень, які здійснені на кафедрі. Демонстрація власних результатів обмежена, оскільки окремі дані вже були опубліковані в інших виданнях або ж матеріал перебуває в процесі рецензування.

Основний моніторинг згідно зі стандартами ВООЗ / Всесвітньої федерації товариств анестезіологів (WFSA) здійснюють переважно в лікарнях країн Європейського Союзу. Результати близькі до 100 % для пульсоксиметрії та артеріального тиску, 98 % – для ЕКГ, 96 % – для капнографії. В Україні використання методів моніторингу не має критичних відмінностей, крім дещо меншого (73,7 %) поширення капнографії та моніторингу ЕКГ (83,4 %).

Значно гірша ситуація – в контексті регіонарної анестезії. В Україні лише в 67 % лікарень, за результатами опитування, здійсненого нашою кафедрою, доступна ультразвукова навігація. Крім того, визначили низький рівень сприйняття заходів з безпеки, що включають чек-листи, тренінги та клінічні розбори помилок.

**Висновки.** У результаті огляду літератури встановили, що в Україні поступово впроваджуються компоненти Гельсінської декларації з безпеки в анестезіології, поширюється використання чек-листа ВООЗ «Безпечна хірургія» та стандарти безпеки регіонарної анестезії. Основні напрями наступного розвитку – освіта лікарів та іншого персоналу з питань безпеки пацієнта, затвердження національних стандартів і моніторинг їх впровадження у практику, створення системи повідомлення та аудиту про ускладнення, критичні інциденти під час анестезії.

**Ключові слова:**  
безпека пацієнта, інтраопераційний моніторинг, Гельсінська декларація, доступність ультразвуку, чек-лист ВООЗ.

**Запорізький медичний журнал.**  
2023. Т. 25, № 6(141).  
С. 557-562

**\*E-mail:**  
natashasemenko@gmail.com

## Safety standards in anesthesiology and during regional anesthesia: implementation in Ukraine

K. Yu. Bielka, Yu. L. Kuchyn, N. M. Semenko

Patient safety in surgical settings is an integral part of the further sustainable development of medicine in Ukraine. This is key in times of the war and post-war state when the budget deficit at all levels of public administration and health care is significant and may grow significantly in the future.

Medical errors during anesthetic management and surgery are particularly costly and significantly burden the health care system. Even the wealthiest economies cannot afford such mistakes. The price is particularly high for Ukrainian realities, and these mistakes are fatal for our health care.

For this review, the authors used the electronic databases MEDLINE and Embase. 15 studies were included in the review.

A part of the data was also included from the department research. Demonstration of own results is limited, as the data have already been published in other publications or materials are in the reviewing process.

Basic monitoring according to the WHO standards / World Federation of Societies of Anesthesiologists (WFSA) is mainly used in hospitals of European Union countries. Results are close to 100 % for pulseoximetry and blood pressure, 98 % for electrocardiography, and 96 % for capnography. In Ukraine, monitoring methods do not have critical differences, except for a slightly lower (73.7 %) spread of capnography and ECG monitoring (83.4 %).

The situation is less encouraging in the context of regional anesthesia. In Ukraine, the situation is much worse. According to the survey conducted by our department, ultrasound navigation is available in only 67 % of hospitals. There is also a low level of taking safety measures, which include checklists, training, and clinical analyzes of errors.

**Conclusions.** According to the data of this literature review, the components of the Declaration of Helsinki on safety in anesthesiology are gradually being implemented in Ukraine, the use of the WHO checklist “Safe surgery” and safety standards of regional anesthesia is spreading.

The main directions for further development are the education of physicians and other staff on patient safety, the approval of national standards and monitoring of their implementation in practice, the creation of a notification and audit system for complications and critical incidents during anesthesia.

**Key words:**  
patient safety, intraoperative monitoring, Declaration of Helsinki, availability of ultrasound, WHO checklist.

**Zaporozhye medical journal,**  
2023. 25(6), 557-562



Безпека пацієнтів в умовах хірургічної служби є невід'ємним фактором сталого розвитку медицини в Україні. Ключовим аспектом це є в період воєнного стану та післявоєнний час, коли дефіцит бюджету на всіх ланках державного управління та охорони здоров'я істотний і в перспективі може значно зрости. Медичні помилки під час анестезіологічного забезпечення та хірургічного втручання коштують особливо дорого, створюють значний тягар на систему охорони здоров'я. Такі помилки не можуть дозволити собі навіть найбагатші економіки. Для українських реалій ціна особливо висока, і такі помилки для нашої охорони здоров'я фатальні.

Фокус з війни зміщувати недоцільно. Тим не менше, навіть в умовах активних бойових дій важливо зберегти мультифокальне та перспективне бачення процесів, які відбуваються в лікарняних закладах і в управлінні. Продовження медичної реформи вторинної та третинної ланок обов'язково має передбачати безпековий компонент. Це важливо передусім для нових лікарень, що будуть збудовані на зруйнованих територіях, де є шанс зробити принципи безпечної хірургії частиною проєкту ще на етапі будівництва й організації роботи. Цей принцип вже реалізовано в лікарнях Польщі, де Національний фонд охорони здоров'я не оплачує клінічний випадок, якщо історія хвороби хірургічного пацієнта не містить чек-лист ВООЗ «Безпечна хірургія». Отже, безпека пацієнта регулюється економічно на національному рівні [1]. Для України така модель є комплементарною. До реформ системи охорони здоров'я України та Польщі мали більшість спільних рис через наслідки планової моделі економік.

В Україні вже впроваджуються принципи безпеки пацієнта на основі Гельсінської декларації [2,3]. Однак нині цей процес не є системним і централізованим. Зауважимо, втім, що прогрес за останні роки доволі суттєвий. Моніторинг і впровадження сучасних змін є основними напрямками досліджень кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольца.

У цій статті зроблено спробу узагальнити світовий та український досвід, що сприятиме визначенню напрямів наступних досліджень й дасть змогу оцінити досвід країн з високим рівнем доходу порівняно з ситуацією в Україні.

Під час роботи використовували електронні бази даних MEDLINE та Embase. Аналізували публікації будь-якого типу, видані англійською та українською мовами, з такими термінами: безпека пацієнта, інтраопераційний моніторинг, Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації, доступність ультразвуку в анестезіології, чек-лист ВООЗ. Статті у форматі scoping review, що містять результати досліджень на малих групах і характеризуються низькою якістю статистичної обробки, виключені (рис. 1). Крім того, включили частину даних, що одержані під час досліджень, які здійснені на кафедрі. Демонстрація власних результатів обмежена, оскільки окремі дані вже були опубліковані в інших виданнях або ж матеріал перебуває в процесі рецензування.

**Імплементация принципів Гельсінської декларації з безпеки в світі та в Україні.** Гельсінська декларація з безпеки пацієнтів в анестезіології є консенсусом, що

досягнутий у 2010 році Європейським товариством анестезіологів і Європейською радою анестезіологів [4]. Декларація ґрунтується на багаторічних дослідженнях і є узагальненням стратегій, практичних засобів для досягнення максимальної безпеки пацієнтів у періопераційному періоді. Більшість профільних асоціацій країн Європи та Асоціація анестезіологів України ухвалили цю декларацію. Це демонструє національну політику щодо готовності використовувати правила в кожній операційній та відділенні інтенсивної терапії. Втім, декларативний характер і відсутність чітких механізмів впливу на лікарняні заклади на перших етапах впровадження призводять до істотної варіабельності в досягненні принципів безпечної хірургії. Це значно залежить від політики керівництва кожного лікувального закладу.

У країнах з високим рівнем доходу безпека пацієнта дуже часто контролюється на державному рівні та регулюється економічно. Однак навіть за таких умов дослідження «Patient safety and the role of the Helsinki Declaration on Patient Safety in Anesthesiology», здійснене у 2019 році у 38 країнах Європи [5], показало: незважаючи на високий рівень впровадження рекомендацій, зокрема шляхом економічної регуляції, все ще є значні недоліки.

Умовно в стратегії зі створення безпечних умов для пацієнта розрізняють матеріальний та організаційний компоненти. Матеріальне забезпечення корелює з доходами країни, фінансуванням медичної сфери. У попередніх дослідженнях наведено порівняльну характеристику дотримання стандартів моніторингу в Україні та країнах європейського регіону [6].

Основний моніторинг згідно зі стандартами ВООЗ / Всесвітньої федерації товариств анестезіологів (WFSA) здійснюють переважно у лікарнях країн Європейського Союзу. Результати близькі до 100 % для пульсоксиметрії та артеріального тиску, 98 % – для ЕКГ, 96 % – для капнографії. В Україні використання методів моніторингу не має критичних відмінностей, крім дещо меншого (73,7 %) поширення капнографії та моніторингу ЕКГ (83,4 %).

Значно повільніші темпи поширення та сприйняття з боку медичного персоналу мають організаційні зміни у структурі надання хірургічної допомоги. Вони передбачають використання чек-листів «Безпечна хірургія» ВООЗ, облік ускладнень, що виникли, регулярні тренінги. Найістотношою є різниця за застосуванням чек-листа «Безпечна хірургія» ВООЗ.

Чимало досліджень, що здійснені в Європі та світі, показали ефективність чек-листа ВООЗ, зокрема в невідкладній несерцевій хірургії. У дослідженні, яке виконали Thomas G. Weiser et al., показано: якщо чек-лист ВООЗ не застосовували, частота ускладнень в невідкладній хірургії становила 18,4 %, а при його використанні – 11,7 % [7]. Тривалість виконання частини «Time out» в середньому становить 36 с. Це не збільшує тривалість підготовки та час до розрізу, що часто є основним аргументом персоналу, який скептично ставиться до дотримання цього документу [8]. У країнах Європи 90 % респондентів завжди або іноді користуються документом, він є обов'язковим компонентом карти пацієнта. В Україні чек-лист завжди або іноді застосовують лише 37,4 % опитаних. Крім того, дуже часто немає чек-листа з перевірки обладнання перед анестезією; це





Рис. 1. Ідентифікація досліджень за базами даних.

додатково збільшує імовірність виникнення критичних інцидентів (рис. 2).

Досвід України щодо імплементації чек-листа ВООЗ зіставний із таким у країнах низького і середнього доходу. У дослідженні «A three-year retrospective study of the World Health Organisation safety checklist compliance in a Comprehensive Specialized Hospital in Debre Tabor, North Central Ethiopia», що здійснили в одному з госпіталів Ефіопії, встановлено: сприйняття чек-листа «Безпечна хірургія» з 2017 до 2020 року досягло 30,4 %, хоч і зі значним зростанням використання в динаміці. Ці дані еквівалентні до параметрів в Україні [9].

Головна проблема впровадження чек-листів – низький комплаєнс медичного персоналу. Хірурги часто вважають клінічно значущою затримку до розрізу, що вже спростовано раніше. Крім того, персонал вважає чек-листи та інші документи, що регулюють безпеку, додатковим і непотрібним бюрократичним навантаженням, а також збільшенням рівня тривоги в пацієнтів, які залишаються притомними під час застосування доопераційної частини чек-листа. Найпоширеніші аргументи, що пов'язані з несприйняттям чек-листа більшістю постачальників медичних послуг, є переконання у непотрібності цього документа, відсутності позитивного впливу на комунікацію в команді та використанні його лише як формального інструменту [10].

У дослідженні «A qualitative study comparing experiences of the surgical safety checklist in hospitals in high-income and low-income countries» показано абсолютну неунікальність українського складного досвіду щодо впровадження чек-листів, організаційних змін у лікарнях і збільшення кількості документації загалом [11]. Дуже часто необхідно враховувати культурні особливості та бекґраунд медичної системи, економічне становище кожної країни, де запроваджують зміни. У країнах із



Рис. 2. Питомі ваги лікарень України, де впроваджено або заплановано використання чек-листа з перевірки обладнання.

високим рівнем доходу медичні працівники позитивніше сприймають нововведення; це пов'язують, зокрема, з кращим забезпеченням базових потреб.

Вирішальною є роль місцевих лідерів напрямів у мотивації до прийняття нових ідей. Необхідно докласти особливих зусиль, щоб забезпечити підтримку хірургів і молодшого, немедичного персоналу.

Інша можлива ефективна тактика – надання змоги персоналу операційних звертатися за підтримкою до старших хірургів, «лідерів напряму» для підтримки, коли вони мають справу з несприйняттям іншого персоналу [12,13].

Загалом зацікавленість у безпечній анестезіології щороку збільшується, публікують все більше досліджень з цієї теми (рис. 3) [14,15].

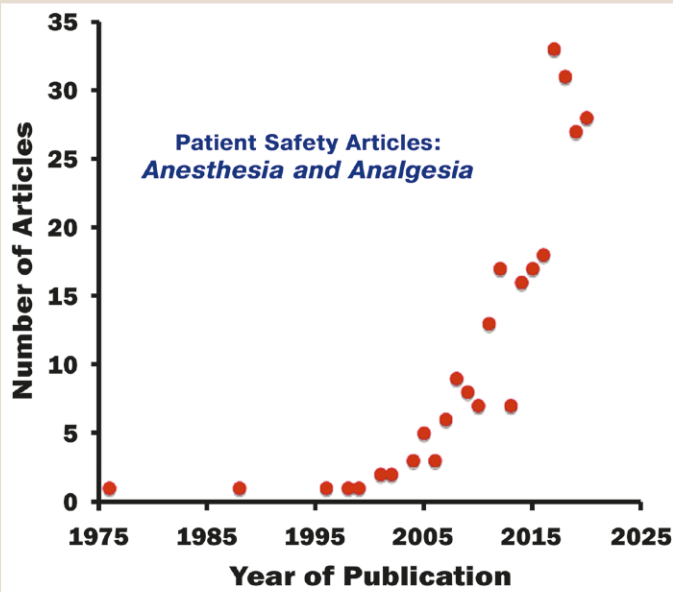


Рис. 3. Кількість статей на рік, опублікованих у журналі «Anesthesia & Analgesia», доступних для пошуку за ключовими словами «безпека пацієнтів» [14].

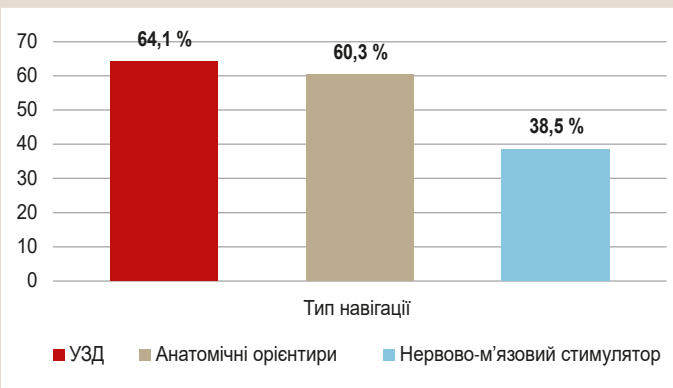


Рис. 4. Контроль під час виконання периферичного нервового блока.

За останні 100 років анестезія та її безпека еволюціонувала від винайдення Кодманом і Кушингом наркозної карти, появи ендотрахеальних трубок із манжетою для захисту дихальних шляхів до появи чек-листів, уніфікованих тренінгів і міжнародних стратегій безпеки анестезії. Безпеку анестезії кількісно досі складно оцінити. Тому дослідження щодо безпеки анестезії ще тривалий час будуть актуальними та потребуватимуть значних капіталовкладень. До прикладу, International Anesthesia Research Society (IARS), що є доволі поважним майданчиком для здійснення досліджень в галузі анестезіології та інтенсивної терапії, щорічно вносить понад 1 мільйон доларів США для фінансування досліджень із безпеки анестезії [16].

**Безпека регіонарної анестезії в Україні.** В останнє десятиріччя досягнуто істотних успіхів у регіонарній анестезії. Втім, навіть у Сполучених Штатах Америки досвід резидентів та їхніх наставників не був вражаючим, особливо в військовій медицині [13, 18].

В Україні, на жаль, саме війна, яку веде росія проти нашої держави, стала сильним поштовхом до виникнен-

ня периферичних нервових блоків. Передусім це пов'язано зі значною питомою вагою травм кінцівок у структурі воєнної травми, тривалим лікуванням поранених воїнів, різко вираженим больовим синдромом. Регіонарна анестезія знижує вираженість больового синдрому, запобігає розвитку фантомних болів в ампутованих кінцівках і навіть знижує частоту виникнення посттравматичного стресового розладу у військових [18]. Враховуючи швидкий розвиток цього напрямку анестезіології в Україні та часту неготовність відділень до критичних інцидентів, доцільним вважаємо детальне дослідження щодо безпеки регіонарної анестезії.

Значною мірою досягнення в регіонарних блокадах опосередковані та прямо корелюють із доступністю ультразвукової навігації. В останніх дослідженнях показано економічну ефективність регіонарної анестезії під ультразвуковим контролем у щоденній клінічній практиці [19]. Доведено, що ультразвукова навігація зменшує частоту пошкоджень судин, системної токсичності місцевої анестезії, пневмотораксу та блокади діафрагмального нерва [20].

Недолік ультразвукової навігації без супроводу стимулятора – брак доказів того, що УЗД-навігація пов'язана зі зниженням частоти пошкодження периферичних нервів. Однак у нещодавно опублікованому ретроспективному когортному дослідженні зробили висновок, що інцидентність короткочасних ушкоджень нервів знижена за допомогою ультразвукового контролю порівняно з використанням стимулятора [21]. Загалом, впровадження УЗД сприяло розробленню нових блоків, підходів і вдосконаленню наявних; це може поліпшити безпеку пацієнтів.

Втім, в операційних багатьох лікарень України та європейських країн ультразвук досі не є широко доступним. Наприклад, у Франції ультразвукова навігація доступна в 94 % лікарень [22]. В Україні ситуація дещо гірша – лише в 67 % лікарень, за результатами опитування, здійсненого нашою кафедрою, доступна ультразвукова навігація (рис. 4).

Серед інших проблем – часта відсутність у вільному доступі жирової емульсії, чек-листів з реагування на системну токсичність місцевого анестетика, низька готовність медичного персоналу, відсутність систем інформування про небезпечні інциденти в операційній.

Найскладнішою проблемою під час виконання регіонарної та будь-якої іншої анестезії є спілкування в лікарнях і повідомлення про критичні інциденти. В українських лікарнях схильні замовчувати нещасні випадки. Відомо, що в пацієнта в 100 разів більше шансів померти від критичного інциденту чи помилки в лікарні, ніж, наприклад, у результаті транспортної аварії [23]. Ось чому повідомлення про будь-яку критичну помилку має бути негайним. Однак в українській системі охорони здоров'я все ще поширена практика приховувати помилки та нещасні випадки в операційній, часто це зумовлено страхом покарання. До прикладу, в 40,2 % лікарень України у разі розвитку системної токсичності місцевих анестетиків нікого не інформують про інцидент. Але всі роблять помилки.

Аерокосмічна промисловість ухвалила принципово інший підхід. Нікого не критикують за повідомлення про проблему – персонал має певний «імунітет» від будь-

яких дисциплінарних стягнень, якщо про проблеми повідомляється негайно. У результаті політ на комерційному авіалайнері є найбезпечнішим способом подорожі, набагато безпечнішим, ніж подорож на автомобілі. Такий підхід є найбільш виправданим у медицині.

**Перспективи впровадження стандартів безпеки в Україні.** Нині в Україні на національному рівні не впроваджено жодних програм підвищення безпеки в анестезії. Асоціація анестезіологів України маніфестувала свою підтримку та готовність до впровадження стандартів безпеки ще у 2010 році. У 2023 році на конгресі Euroanesthesia 2023 у м. Глазго (Велика Британія) підписано Гельсінську декларацію безпеки від імені Асоціації анестезіологів України та КНП «Київський міський пологовий будинок № 5».

Втім, тільки впровадження обов'язкових вимог до проведення анестезії на державному рівні дасть змогу стандартизувати галузь і зробити її безпечнішою. Для системи охорони здоров'я це значна економія коштів, оскільки вартість лікування анестезіологічних ускладнень істотно вища, ніж вартість капнографа чи ЕКГ-наліпок.

Звісно, стандартизація роботи згідно зі стандартами країн із високим рівнем доходу неможлива без стандартизації навчання лікарів-інтернів. У 2022 році затверджено нову програму підготовки анестезіологів в інтернатурі. Ця програма ґрунтується на стандартах підготовки в країнах Європейського Союзу (ЄС). Крім відповідності навчочок, які має опанувати інтерн для отримання сертифікату лікаря-спеціаліста, тривалість інтернатури збільшена до 3 років. Цей термін все ще не відповідає термінам підготовки в країнах ЄС, де він становить 6 років. Але за умови поступового збільшення тривалості навчання в перспективі вдасться уніфікувати підготовку українських анестезіологів відповідно до стандартів освіти в Європейському Союзі.

## Висновки

1. Безпека пацієнта в системі охорони здоров'я та окремо в анестезіології є важливою проблемою, що має безпосередній вплив на виживаність і захворюваність пацієнтів, результати хірургічного лікування та відновлення після операції.

2. У результаті огляду наукової літератури встановили, що в Україні поступово впроваджуються компоненти Гельсінської декларації з безпеки в анестезіології, поширюється використання чек-листа ВООЗ «Безпечна хірургія» та стандарти безпеки регіонарної анестезії.

3. Основні напрями подальшого розвитку – освіта лікарів та іншого персоналу з питань безпеки пацієнта, затвердження національних стандартів і моніторинг впровадження їх у практику, створення системи повідомлення та аудиту про ускладнення, критичні інциденти під час анестезії.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Оптимізація алгоритму проведення регіонарних технік знеболення у пацієнтів з травмою з метою зниження ризиків системної токсичності місцевих анестетиків та пошкоджень нервових сплетень», за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується

з державного бюджету, держреєстрація № 0123U101090 (2023–2025).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 13.09.2023

Схвалено до друку / Accepted: 03.10.2023

## Відомості про авторів:

Бєлка К. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1185-6835

Кучин Ю. Л., д-р мед. наук, професор каф. хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9667-1911

Семенко Н. М., аспірант каф. хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8235-386X

## Information about the authors:

Bielka K. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kuchyn Yu. L., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Semenko N. M., MD, PhD student of the Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

## References

- Zarządzenie Nr 69/2009/Dsoz prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [Appendix No 1e to Instruction No 69/2009/DSOZ of the National Health Fund Chair-man of November 3, 2009, concerning determining the terms and conditions of contracts and their realization as regards: hospital treatment]. <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-resortowe/okreslenie-warunkow-zawierania-i-realizacji-umow-w-rodzaju-leczenie-34479000>
- Fetherston, T. (2015). The importance of critical incident reporting – and how to do it. *Community eye health*, 28(90), 26-27.
- Staender, S. E., & Mahajan, R. P. (2011). Anesthesia and patient safety: have we reached our limits?. *Current opinion in anaesthesiology*, 24(3), 349-353. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328344d90c>
- Mellin-Olsen, J., Staender, S., Whitaker, D. K., & Smith, A. F. (2010). The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *European journal of anaesthesiology*, 27(7), 592-597. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32833b1adf>
- Wu, H. H. L., Lewis, S. R., Čikkelová, M., Wacker, J., & Smith, A. F. (2019). Patient safety and the role of the Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology: A European survey. *European journal of anaesthesiology*, 36(12), 946-954. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001043>
- Bielka, K., Kuchyn, I., Semenko, N., Kashchii, U., & Pliuta, I. (2022). Patient safety during anesthesia in Ukraine: national audit results. *BMC anesthesiology*, 22(1), 164. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01704-7>
- Weiser, T. G., Haynes, A. B., Dziekan, G., Berry, W. R., Lipsitz, S. R., Gawande, A. A., & Safe Surgery Saves Lives Investigators and Study Group (2010). Effect of a 19-item surgical safety checklist during urgent operations in a global patient population. *Annals of surgery*, 251(5), 976-980. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3281d970e3>
- Callati, S., Le Du, S., Raë, A. C., Micallef, M., Khabiri, E., Ourahmoune, A., Boireaux, A., Licker, M., & Chopard, P. (2013). Is the Surgical Safety Checklist successfully conducted? An observational study of social interactions in the operating rooms of a tertiary hospital. *BMJ quality & safety*, 22(8), 639-646. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2012-001634>
- Tiruneh, A., & Yetneberk, T. (2020). A Three-Year Retrospective Study of the World Health Organisation Safety Checklist Compliance in a

- Comprehensive Specialized Hospital in Debre Tabor, North Central Ethiopia. *Open Access Surgery*, 13, 95-99 <https://doi.org/10.2147/OAS.S286969>
10. Jain, D., Sharma, R., & Reddy, S. (2018). WHO safe surgery checklist: Barriers to universal acceptance. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 34(1), 7-10. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_307\\_16](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_307_16)
  11. Aveling, E. L., McCulloch, P., & Dixon-Woods, M. (2013). A qualitative study comparing experiences of the surgical safety checklist in hospitals in high-income and low-income countries. *BMJ open*, 3(8), e003039. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003039>
  12. Edmondson, A. C. (2003). Speaking Up in the Operating Room: How Team Leaders Promote Learning in Interdisciplinary Action Teams. *Journal of management studies*, 40, 1419-1452. <https://doi.org/10.1111/1467-6486.00386>
  13. Dixon-Woods, M., Bosk, C. L., Aveling, E. L., Goeschel, C. A., & Pronovost, P. J. (2011). Explaining Michigan: developing an ex post theory of a quality improvement program. *The Milbank quarterly*, 89(2), 167-205. <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2011.00625.x>
  14. Liu, L. L., & Larson, M. D. (2022). Patient Safety During Anesthesia: 100 Years of Progress Documented in Anesthesia & Analgesia. *Anesthesia and analgesia*, 135(2S Suppl 1), S37-S47. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005906>
  15. Hoyem, R. L., Quraishi, J. A., Jordan, L., & Wiltse Nicely, K. L. (2019). Advocacy, Research, and Anesthesia Practice Models: Key Studies of Safety and Cost-Effectiveness. *Policy, politics & nursing practice*, 20(4), 193-204. <https://doi.org/10.1177/1527154419874410>
  16. International Anesthesia Research Society. (2021). *Grants and Awards*. <https://iars.org/research-awards/>
  17. Jaffe, E., Patzkowski, M. S., Hodgson, J. A., Foerschler, D. L., Gonzalez, S. C., Giordano, N. A., Scott-Richardson, M. P., & Highland, K. B. (2021). Practice Variation in Regional Anesthesia Utilization by Current and Former U.S. Military Anesthesiology Residents. *Military medicine*, 186(1-2), e98-e103. <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa269>
  18. Marhofer, P., Harrop-Griffiths, W., Kettner, S. C., & Kirchmair, L. (2010). Fifteen years of ultrasound guidance in regional anaesthesia: part 1. *British journal of anaesthesia*, 104(5), 538-546. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq069>
  19. Kuchyn, I. L., & Horoshko, V. R. (2021). Predictors of treatment failure among patients with gunshot wounds and post-traumatic stress disorder. *BMC anaesthesiology*, 21(1), 263. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01482-8>
  20. Derwall, M., & Coburn, M. (2021). Safety and quality of perioperative anesthesia care-Ensuring safe care for older people living with frailty. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 35(1), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.04.007>
  21. Melnyk, V., Ibinson, J. W., Kentor, M. L., & Orebaugh, S. L. (2018). Updated Retrospective Single-Center Comparative Analysis of Peripheral Nerve Block Complications Using Landmark Peripheral Nerve Stimulation Versus Ultrasound Guidance as a Primary Means of Nerve Localization. *Journal of ultrasound in medicine*, 37(11), 2477-2488. <https://doi.org/10.1002/jum.14603>
  22. Gonano, C., Kettner, S. C., Ernstbrunner, M., Schebesta, K., Chiari, A., & Marhofer, P. (2009). Comparison of economical aspects of interscalene brachial plexus blockade and general anaesthesia for arthroscopic shoulder surgery. *British journal of anaesthesia*, 103(3), 428-433. <https://doi.org/10.1093/bja/aep173>
  23. Fuzier, R., Lammens, S., Becuwe, L., Bataille, B., Sleth, J. C., Jochum, D., Boselli, E., & i-ALR association (2016). The use of ultrasound in France: a point of view from experienced regional anesthesiologists. *Acta anaesthesiologica Belgica*, 67(1), 9-15.



## Comorbidity: alobar holoprosencephaly and pulmonary tuberculosis in a child (a case report)

Yu. V. Myronchuk<sup>1</sup>\*, O. O. Pushnova<sup>2</sup>, L. V. Taran<sup>2</sup>, O. V. Dvizov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, <sup>2</sup>Public Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthysiatry and Pulmonology" of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine

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

**Aim:** to demonstrate the features of detection and management of a child with simultaneous alobar holoprosencephaly and pulmonary tuberculosis (TB) by the example from our own clinical observation.

**Materials and methods.** A clinical case of our own observation of the simultaneous course of pulmonary TB and alobar holoprosencephaly in the child who was treated in the pediatric department of the clinical base of the Department of Phthysiatry and Pulmonology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on Public Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthysiatry and Pulmonology" of Zaporizhzhia Regional Council.

**Results.** The 4-year-old child diagnosed with pulmonary TB was admitted to the Pediatric Department. Previously, the child was diagnosed with alobar holoprosencephaly in a children's hospital. His condition was severe due to the main disease. Family members, who had contact with the child, were examined to rule out TB. The index patient was a grandmother, who had recurrent drug-sensitive TB and was looking after the child living apart from the family. The treatment for TB was successful, but the child developed drug-induced hepatotoxicity. Also, the child had episodic convulsions when admitted to the department, which did not repeat after the prescribed treatment by a neurologist.

**Conclusions.** Alobar holoprosencephaly is a severe and rare structural brain abnormality with complex and multifactorial causes. This condition can be identified at the first screening examination of a pregnant woman, so prenatal diagnosis is quite important. The disease leads to severe disability and requires assistance of physicians in different specialties. Treatment for tuberculosis is successful but demands more monitoring of side effects during antimycobacterial therapy.

### Key words:

alobar holoprosencephaly, pulmonary tuberculosis, child, households, clinical case.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(6), 563-570

\*E-mail: yashmayulya92@gmail.com

## Коморбідність: алобарна голопрозенцефалія та легеневий туберкульоз у дитини (клінічний випадок)

Ю. В. Мирончук, О. О. Пушнова, Л. В. Таран, О. В. Двізов

**Мета роботи** – на прикладі власного клінічного спостереження описати особливості виявлення та ведення хворої дитини з одночасним перебігом алобарної голопрозенцефалії та легеневого туберкульозу.

**Матеріали та методи.** Наведено клінічний випадок одночасного перебігу легеневого туберкульозу (ТБ) на фоні алобарної голопрозенцефалії у дитини, яка перебувала на лікуванні в дитячому відділенні Комунального некомерційного підприємства «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Запорізької обласної ради, що є клінічною базою кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**Результати.** До дитячого відділення надійшла дитина віком 4 роки, якій встановлено діагноз легеневого туберкульозу. Раніше дитина перебувала в дитячій лікарні, де була діагнована алобарна голопрозенцефалія. Дитина у тяжкому стані, що зумовлений основним захворюванням. Обстежили членів родини, які контактували з дитиною, для виключення у них ТБ. Індексним пацієнтом виявилася бабуся, в якій стався рецидив чутливого туберкульозу. Вона не проживала з родиною, але доглядала за дитиною. Лікування ТБ у дитини було успішним, але з'явилася побічна реакція – гепатотоксичний прояв. Крім того, на час надходження в відділення дитина мала епізодичні судоми, які не повторювалися після лікування, що призначив невропатолог.

**Висновки.** Алобарна голопрозенцефалія – тяжка й рідкісна структурна аномалія головного мозку, спричинена складними й різноманітними факторами. Цей стан можна виявити вже на першому скринінговому обстеженні вагітної, тому пренатальна діагностика є доволі важливою. Захворювання призводить до тяжкої інвалідизації, потребує допомоги лікарів різних спеціалізацій. Лікування туберкульозу в таких дітей є успішним, потребує більшого контролю за побічними явищами в процесі антимікобактеріальної терапії.

### Ключові слова:

алобарна голопрозенцефалія, легеневий туберкульоз, дитина, домогосподарства, клінічний випадок.

Запорізький медичний журнал, 2023. Т. 25, № 6(141). С. 563-570

Holoprosencephaly (HPE) is a brain malformation in which the prosencephalon or embryonic forebrain fails to divide into two separate lobes between the third and fourth weeks of gestation. This process results in varying degrees of the cerebral hemispheric separation failure. About 80 % of affected embryos or fetuses have craniofacial abnormalities. The most severe of the associated craniofacial abnormalities are cyclopia, synophthalmia and proboscis. Other less

severe abnormalities include microcephaly, hypotelorism, depressed nasal bridge, single central incisor of the maxilla, and midline cleft lip and palate [1].

The classification of HPE is based on the complete absence of the interhemispheric fissure and the degree of the cerebral hemispheric separation. Usually, there are four degrees of HPE severity, according to descending severity: alobar, semilobar, lobar and middle interhemispheric variant.

Alobar HPE is the rarest and the most severe clinically. It is characterized by the absence of cerebral hemispheric separation and a single ventricle of the brain, the “mono-ventricle”. The semilobar form is represented by the fusion of the left and right frontal and parietal lobes, while the posterior lobes remain intact, as the interhemispheric fissure exists posteriorly. In the lobar form, the frontal lobes are fused, especially ventrally, while most of the right and left cerebral hemispheres and lateral ventricles remain intact. In the middle interhemispheric type, the posterior frontal and parietal lobes are not separated, there is also a varying degree of insufficiency of the thalamic and basal ganglia splitting, and the corpus callosum is absent. The severity of craniofacial malformations and prognosis usually correlate with the degree of HPE: the alobar form is the most severe, both in terms of craniofacial malformations and neurological disorders [2].

HPE is a quite rare malformation, but at the same time, the most common malformation of the brain and face, with a frequency of 1.00–1.34 per 10,000 births. The prevalence is much higher among aborted embryos, with a prevalence of 1 in 200–250. Thus, the lower the gestational age, the higher the prevalence, and it can be explained by a high intrauterine mortality of fetuses with HPE, probably due to associated genetic and structural defects [3].

The etiology of this disease is multifactorial, including the influence of teratogenic factors, genetic abnormalities and syndromic association, so it is difficult to determine the exact cause of this pathology. Today, the majority of cases of this disease remain unknown, that leads to the “multiple lesion hypothesis”, which considers both genetic and non-genetic causes. Among the non-genetic factors that can cause this disease are maternal diabetes, ethanol consumption, smoking, retinoic acid, drugs that affect cholesterol biosynthesis, and the use of salicylates. In addition, viral diseases, such as cytomegalovirus, toxoplasma and rubella, have also been identified recently [4]. There are also genotypic causes of development, which can be identified not in all cases. HPE is inherited by autosomal dominant manner. The most common cause of familial HPE is a mutation of the SHH gene. The majority of HPE cases are associated with multiple chromosomal abnormalities, such as trisomy 13 and 21, which account for 25 % to 50 %. The disease affects about 70 % of people with trisomy, which has a prevalence of 1/5000 at birth. Trisomy 13 can be suspected during pregnancy based on ultrasound findings and confirmed by fetal karyotype analysis [5,6].

Prenatal ultrasound diagnostics of the fetal brain is a necessary and reliable method of diagnosis. It is known that most brain abnormalities remain undiagnosed until the second trimester. However, a basic approach to scanning in the first trimester can be used to diagnose brain abnormalities according to the current recommendations of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Thus, the structure of the fetal head, which should be visualized, is limited to the skull bones, the mid-line of the parietal region and the ventricles filled with the neurovascular plexuses. Using this method, almost all cases of acrania, cephaloceles, and alobar holoprosencephaly can be detected [7].

The absence of a “butterfly” sign by brain ultrasound in the first trimester of gestation should cause a high level

of suspicion and indicates the presence of brain malformations with an adverse outcome and is associated with a detection rate of 100 % [1,8]. In the alobar form, a significant distortion of the normal brain anatomy can be observed and a single ventricle and extracerebral, facial and karyotype abnormalities can be detected. These changes can be revealed as early as the first trimester of pregnancy [9]. This is reflected in one of the most recent studies, where a group of researchers, Yu Hu et al. suggested that all cases of alobar holoprosencephaly were diagnosed by ultrasound in the first trimester [10].

Postnatal mortality in all types of holoprosencephaly is very high but depends on the specific type. The reported survival rate after one year is 29 %. Children with alobar type of holoprosencephaly, who survive the newborn period, have profound developmental disorders. In particular, spasticity of the limbs and axial hypotonia are observed. In most cases, children are unable to sit independently, although in some cases they can only grab objects and knock on them, so they have elements of fine motor skills and minimal hand function. In addition, such patients are non-verbal, with profound cognitive impairment, which causes complete dependence on all daily activities [11]. Also, common conditions in surviving children may include epilepsy, electrolyte imbalance due to hypothalamic dysfunction, which leads to diabetes insipidus, neurocognitive deficits, and mental disorders such as anxiety and depression [4].

In summary, as we can see, this disease is quite severe and requires full information to be provided to parents at the prenatal screening stage, concerning prognosis, morbidity and mortality, and about the care of such children in the postnatal state. Healthcare professionals should take into account the values and beliefs of parents regarding further decision-making [12].

As for tuberculosis (TB) in children, this problem is currently relevant. Children who have contact with a TB patient are at the highest risk of contracting TB. Lack of vaccination is also a crucial factor in the development of TB and affects the course, prevalence, complications, and mortality.

After analyzing the available literature, we did not find any described clinical cases of simultaneous alobar holoprosencephaly and TB in children, which may be of interest to physicians of various specialties.

### Aim

To demonstrate the features of detection and management of a child with simultaneous alobar holoprosencephaly and pulmonary tuberculosis by the example from our own clinical observation.

### Materials and methods

A clinical case of our own observation of the simultaneous course of pulmonary TB and alobar holoprosencephaly in the child who was treated in the pediatric department of the clinical base of the Department of Phthysiatry and Pulmonology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on Public Non-Profit Enterprise “Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthysiatry and Pulmonology” of Zaporizhzhia Regional Council (PNE “ZRCD CPP” ZRC).

## Results

A 4-year-old boy G.

**Medical history.** The child was born to a mother with no previous pregnancies. She was not prenatally cared. Pregnancy was accompanied by chorioamnionitis, stage 2 anemia, colpitis (purulent discharge). The mother was not registered by a gynaecologist during pregnancy.

From the first day of birth, the child was treated at a clinical hospital in neonatal intensive care unit (NICU) from 03.07.2018 to 28.08.2018 and was transferred to a Neonatal Pathology Department for further treatment. The child's general condition was severe. The skin was pale. Soft tissue turgor was low. Breathing was spontaneous. Oxygenation was satisfactory. Auscultation: rough breath sounds, no wheezing; heart sounds were loud, rhythm was regular. Central hemodynamics was stable. The abdomen was soft, not swollen. Conscious, lethargic, motor activity was only in response to stimulus, convulsive equivalents. The large fontanelle was 4.0 × 4.0 cm, not tense, head circumference – 46 cm. Scoliotic deformity of the cranium. Severe hydrocephalic symptoms, oculomotor disorders (von Graefe's sign was noted). Rigidity involving all extremities. Tendon reflexes were increased, pathological reflexes were not provoked. Orientation sensitivity was preserved.

Brain spiral computed tomography (SCT) (18.12.2018): Hydrocephalus. Abscess.

Chest X-ray (17.12.2018): the lung fields were clear. The vascular pattern was unchanged. The shadows of the lung hilus were structural. A neonatal resuscitation procedure was performed in the emergency department (13.07.2018): placement of an external ventricular drainage. In the Neonatal Pathology Department (18.09.2018), a surgery was performed: ventriculopuncture, drainage of the anterior horn. Also, the brain abscess was drained through the large fontanelle.

On 02.02.2019, the child was discharged from the Department in a stable condition under the supervision of a neurologist at the place of residence. At discharge, the child was in moderately severe condition, stable. Diagnosis: Hydrocephalus. Postoperative condition (POC) (13.07.2018): external ventricular drainage placement. Postoperative status (POS) (18.09.2018): ventriculopuncture, drainage of the anterior horn of the right lateral ventricle of the brain. Severe delay in psychomotor development, spastic tetraparesis. Symptomatic epilepsy. Recurrent neonatal sepsis, necrotising enterocolitis of newborns, respiratory distress syndrome.

The child's mother visited the children's hospital to register the child's disability as planned on 01.01.2023. The child was examined using clinical, laboratory and instrumental methods and consulted by specialist physicians.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain (02.02.2023): the basic structure of the cerebral hemispheres was lost and seen as multiple cavities with a substantial volume of fluid with varying amounts of residual cortex. The white matter of the cerebral hemispheres was absent. One median mono-ventricle (holo-ventricle) was detected, lateral and third ventricles were absent. Median structures and interhemispheric fissures were absent. Transparent membrane was absent. The corpus callosum was absent. The olfactory tract was absent. Normal optic nerves were detected. The brain stem and cerebellar

hemispheres were preserved. The pons was moderately compressed. The fourth ventricle was formed, compressed. The pituitary gland was formed, measuring 4 × 3 × 3 mm. There was an upward displacement of the parietal bones due to a significant amount of fluid in the brain cavities. The cerebral skull was deformed. There was unilateral (left-sided) occipital craniostenosis. Conclusion: MRI signs of developmental anomaly – alobar holoprosencephaly. Loss of the main structure of the cerebral hemispheres seen as multiple cavities with a substantial volume of fluid and with different amounts of residual cortex. Preservation of the brain stem and cerebellar hemispheres. Anomaly of skull bone development – left-sided occipital plagiocephaly (Fig. 1).

During the examination, according to echocardiography (heart ultrasound), free fluid up to 5 mm at the apex was found in the pericardial cavity. At discharge, the diagnosis was made: Brain developmental anomaly: alobar holoprosencephaly. Spastic tetraparesis. Severe psycho-speech retardation. Alalia. Symptomatic epilepsy. Protein and energy deficiency of severe degree with hypostatura. Hearing loss. Moderate degree iron deficiency anemia. Flexion contractures of the limb joints. Flat – valgus feet. Effusive pericarditis with reduced left ventricular ejection fraction. Right-sided cryptorchidism, inguinal hernia. Physiological phimosis. Congenital partial atrophy of the optic nerve of both eyes. Purulent conjunctivitis.

The mother categorically refused hospitalization and further treatment in a ward. She was discharged under the supervision of her family doctor. Recommendations were given including repeated ultrasound examinations of the heart and the second cardiologist consultation after 10 days.

On 13.02.2023, echocardiography showed no free fluid in the pericardial cavity, but a cavity formation was incidentally found in the left half of the chest. A left lung abscess was suspected. On 15.02.2023, the child was admitted to the surgical department of the Children's Hospital. Clinical, laboratory and instrumental examinations of the child were again performed using X-ray TCO and computed tomography (chest CT scan).

X-ray TCO dated 17.03.2023: the projection of the left lingual segments of the left lung demonstrated moderate reduction of pneumatisation due to infiltration of a homogeneous structure with indistinct irregular contours. Conclusion: Signs of infiltrative changes in the left lung lobes (differentiate between pneumonia and a specific process) (Fig. 2).

The child also underwent chest CT (16.02.2023): In the lingual segments of the left lung, a 5 mm subpleural calcified focus, above the diaphragm, an area of consolidation (infiltration) measuring 5 × 18 mm with small dense inclusions. In the basal regions from the paravertebral to the scapular line, thickening of the visceral pleural up to 4.5 mm. The right side was normal. The chest was deformed due to severe right-sided scoliosis. Conclusion: probable specific changes in the left lung (Fig. 3).

A diagnosis of left-sided pneumonia was made, but the mother categorically refused further examination and treatment in the pediatric department. The child was recommended to be monitored and treated by a family doctor at the place of residence and consulted with a pediatric phthisiologist.



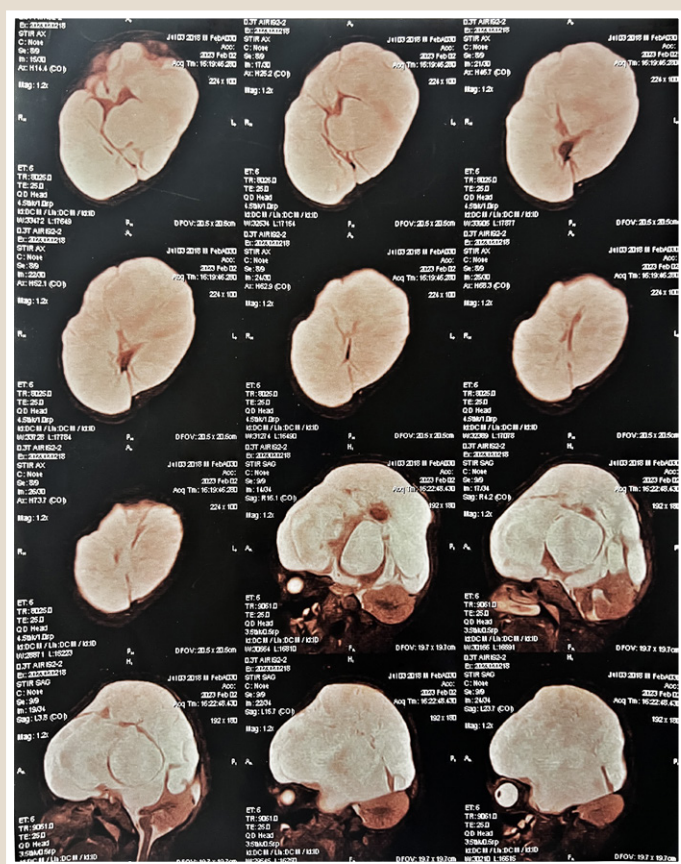


Fig. 1. MRI of the child's brain at the children's hospital.

On 01.03.2023, the child was hospitalized for further examination and treatment to the pediatric department of PNE "ZRCDPP" ZRC (Fig. 1). Upon admission, no respiratory complaints were detected. The child was not vaccinated with BCG (for medical reasons). Family members were examined to detect TB. It was found that the parents had no changes in the lungs according to X-ray TCO results, but changes were found in a grandmother. Further inspection revealed that she had previously TB, and this case was considered as recurrent sensitive TB, MDR+. The child had no previous history of TB and was not registered with the dispensary.

On examination: the child's general condition was severe due to the main disease. He did not stand, sit, walk, and has no productive contact. His mother said that he sometimes shuddered and stretched his limbs. The skull and chest were deformed. The skin was pale and dry. Visible mucous membranes were clean. Tissue turgor was decreased. The peripheral lymph nodes of the neck and axilla were enlarged by the micropolyadenopathy type. Over the lungs, breathing sounds were rough, no wheezing. The heart was rhythmic, heart sounds were muffled. The abdomen was soft, painless to palpation. The lower edge of the liver was near the costal arch. Costovertebral tenderness on percussion was negative on both sides. Urination and bowel movements were not disturbed.

Data from clinical, laboratory and instrumental methods of examination:

Blood tests for HIV (02.03.2023) – negative.

The results of general blood analysis (GBA) (02.03.2023): hemoglobin (Hb) – 99 g/l, erythrocytes (RBC) –  $3.26 \times 10^{12}/l$ , platelets (PLT) –  $185 \times 10^9/l$ , leukocytes (WBC) –  $9.9 \times 10^9/l$ , eosinophils (EOS) – 4 %, banded neutrophils (b/n) – 3 %, segmented neutrophils (s/n) – 62 %, lymphocytes (LYM) – 21 %, monocytes (MONO) – 10 %, erythrocyte sedimentation rate (ESR) – 6 mm/h.

Biochemical blood analysis (10.03.2023): total bilirubin – hemol, thymol test – 1.33 U, alanine aminotransferase (ALT) – 1.0, aspartate aminotransferase (AST) – 1.8, total protein (TP) – 72.8 g/l, glucose – 5.22 mmol/l, albumin – 42.8 g/l, creatinine – 71.4  $\mu\text{mol/l}$ , urea – 2.48  $\mu\text{mol/l}$ .

General urine analysis (GUA) (02.03.2023): color – yellow, transparency – clear, specific gravity – not enough urine, reaction – alkaline, protein, glucose, ketone bodies – absent, leukocytes – 2–4, erythrocytes – 0–1, phosphates – many.

The results of bacteriological and molecular genetic (MG) analyses of gastric lavage (GL) were negative.

Abdominal ultrasound (02.03.2023): ultrasound signs of significant hepatomegaly, right-sided nephroptosis.

Electrocardiographic (ECG) data (02.03.2023): sufficient voltage. Sinus tachycardia – 125 bpm. The electrical axis of the heart was not deviated. Diffuse changes in the ventricular myocardium. QTcF – 382 msec.

A consultation with a neurologist (06.03.2023). Conclusion: Anomaly of brain development – holoprosencephaly. Spastic tetraplegia. Symptomatic therapy. It was recommended to prescribe levetiracetam 10 mg/kg twice daily (1.1 ml – twice daily) with an increase in dosage to 15 mg/kg in 3–7 days for anticonvulsant therapy.

According to the obtained data, the diagnosis was made: Newly diagnosed TB (NDTB) of the left lung (infiltrative) Destr–, MBT–, M–, MG–, K–, Resist 0, Hist 0, Cog 1 (2023). Brain developmental anomaly: alobar holoprosencephalopathy. Spastic tetraparesis. Severe retardation of psycho-speech development. Alalia. Symptomatic epilepsy. Protein and energy deficiency of severe degree with hypostatura. Hearing loss. Flexion contractures of the appendicular joints. Flat – valgus feet. Right-sided cryptorchidism, inguinal hernia. Physiological phimosis. Congenital partial atrophy of the optic nerve of both eyes.

Treatment according to the scheme for susceptible TB was prescribed: 2 months with isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E), 2 months with HR. The child first tolerated the treatment relatively satisfactorily. 05.24.2023, a case of hepatotoxic reaction was registered due to an increase in transaminases: bilirubin – 11.3  $\mu\text{mol/l}$ , thymol test – 1.14 U, ALT – 3.48. AST – 1.42, total protein – 67.7 g/l, albumin – 41.4 g/l. Antituberculosis drugs withdrawal from the child was done for 2 weeks. It was also recommended to examine the child for the presence of cytomegalovirus and Epstein–Barr virus.

Anti – CMV Ig G – negative, Anti – CMV Ig M – negative. Anti-Epstein–Barr viral capsid antigens IgG – positive, Epstein–Barr virus, IgG antibodies to nuclear antigen (anti-EBNA IgG) – positive.

Consultation with the neurologist (12.05.2023): The child's condition was severe. Seizures were periodic 1–2 times a day. Inability to move the eyes to look at items. Productive contact was not available. Roving eye movements, sunset sign. Spastic tetraplegia. Positive tension



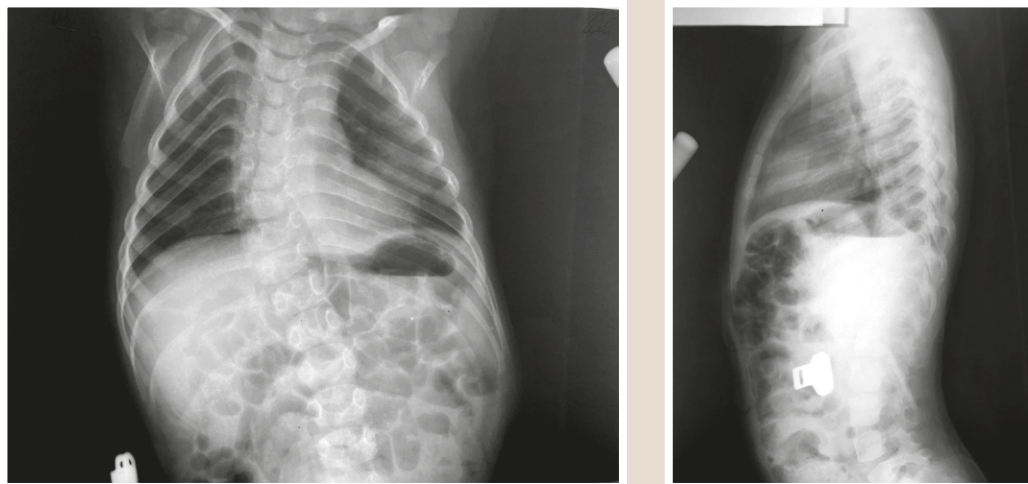


Fig. 2. X-ray TCO in direct and lateral position of the child in the surgical department of the children's hospital.

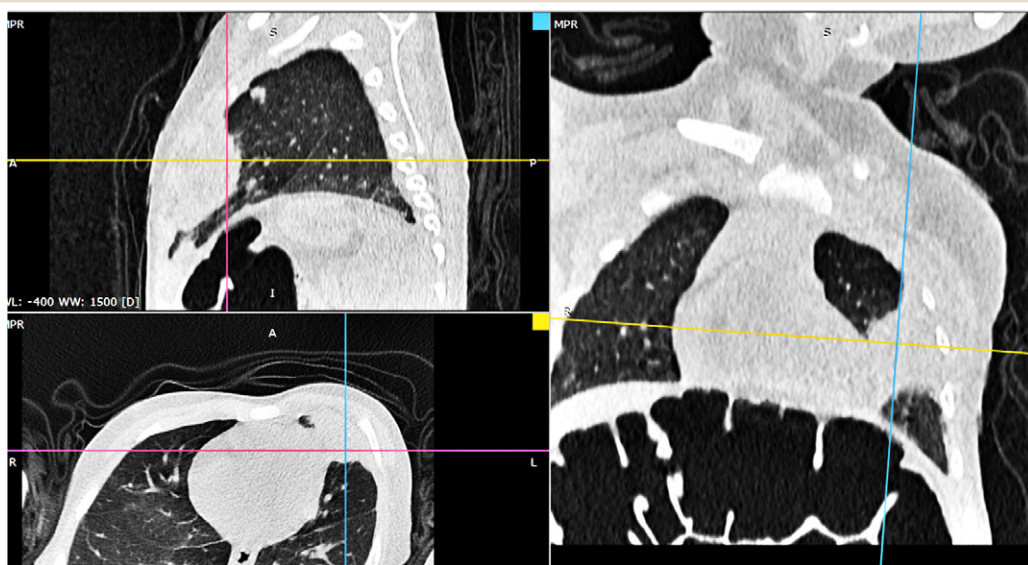


Fig. 3. CT scan in the surgical department of the children's hospital.

symptoms. Torpid tendon reflexes of the lower extremities with clonus. It was recommended to continue therapy and dynamic follow-up.

Results of the child's examination at discharge: GBA (19.06.2023): Hb – 121 g/l, RBC –  $3.94 \times 10^{12}/l$ , WBC –  $8.8 \times 10^9/l$ , PLT –  $185 \times 10^9/l$ , EOS – 15 %, b/n – 3 %, s/n – 69 %, LYM – 11 %, MONO – 2 %, ESR – 2 mm/h.

Biochemical blood analysis (19.06.2023): total bilirubin – 8.1  $\mu\text{mol}/l$ , thymol test – 0.73 U, ALT – 0.49, AST – 0.28, TP – 73.0 g/l, albumin – 50.5 g/l, glucose – 5.13 mmol/l.

GUA (14.06.2023): color – light-yellow, transparency – moderate, specific gravity – 1024, reaction – alkaline, protein, glucose, ketone bodies – absent, leukocytes – 0–1, erythrocytes – 2–4, phosphate salt amounts – high.

Abdominal ultrasound (15.06.2023): ultrasound signs of significant hepatomegaly, right-sided nephroptosis.

ECG data (14.06.2023): sufficient voltage. Sinus tachycardia – 136 bpm. The electrical axis of the heart was not deviated. Compared to the ECG dated 02.03.2023, there

were more pronounced changes in the myocardium in the chest leads. QTcF – 386 msec.

Chest CT (28.06.2023): normal state of lung parenchyma inflation, equal pneumatization. A 5.5 mm subpleural calcified focus below the diaphragm and a 22.0 × 8.5 mm subpleural consolidation area with single calcifications were seen in S5 on the left. Thickening of the pleural layers up to 5.6 mm with single calcifications in the structure of 2 mm in size was determined in the left paravertebral region at the lower lobe level. There were no focal or infiltrative changes in all other lung fields on both sides. The hilum and mediastinum lymph nodes were not enlarged. Conclusion: CT scan showed signs of metatuberculous changes in the left lung in the form of the calcified focus and the subpleural area of consolidation with calcification and local pleural thickening at the lower lobe paravertebral level. Newly focal and infiltrative changes, volumetric pathology of the lungs and mediastinum were not detected. Compared to the chest CT scan dated 17.02.2023, a decrease in the size of the

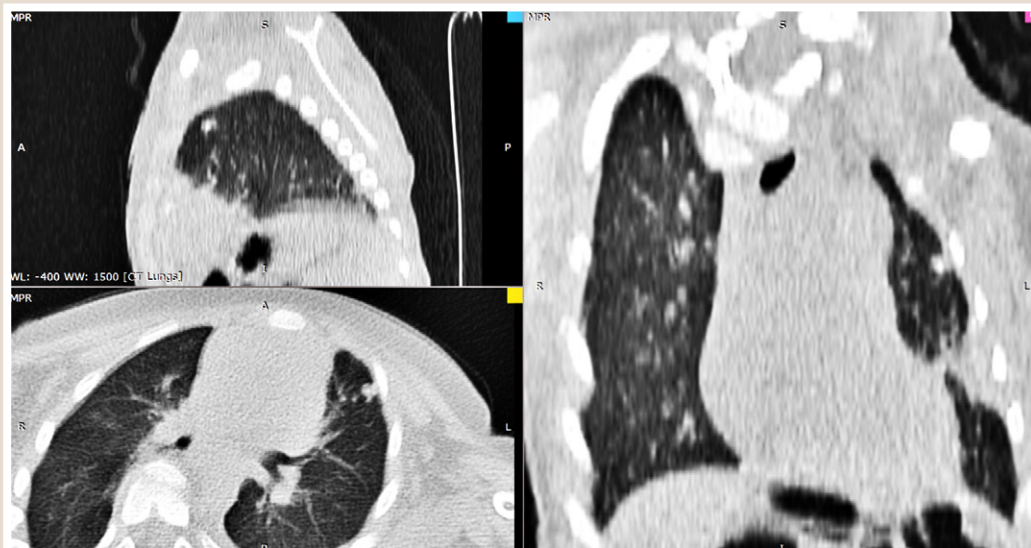


Fig. 4. Chest CT scan of the child in the pediatric department of PNE "ZRCDCPP" ZRC.



Fig. 5. The child 1 month before discharge from the department.

consolidation area in left S5 was determined, also without dynamics (Fig. 4).

A month before discharge, the child had no seizures (Fig. 5). In the future, he was recommended to be followed up by a family doctor and a pediatric neurologist at the place of residence.

## Discussion

In this clinical case, we can see a comorbidity in the context of a combination of severe brain malformation and pulmonary TB. After birth, the child spent almost six months in the neonatal intensive care unit. After that, the child was not examined by a pediatrician, as the family was in difficult life circumstances. When the child was almost 4 years old, the family decided to register a disability for the main disease. It was during this period that changes were accidentally detected, which were initially regarded as pneumonia. On discharge, appropriate treatment was prescribed, but the mother refused further treatment and examination.

After a short period of time, the child was admitted to the pediatric department of PNE "ZRCDCPP" ZRC for further examination for TB, where he was later diagnosed with pulmonary TB. First of all, all family members were examined. The enquiry revealed that the child was taken care of not only by parents, but also by the grandmother living apart from the family. On X-ray TCO examination, the parents were not detected with changes in the lungs found in the grandmother. When gathering information about her health status, it was learnt that she had previously suffered from TB and received treatment in another region. During further examination, sensitive *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) strains were found in her sputum. This condition was considered as recurrent TB with subsequent hospitalization and treatment.

Thus, in that situation, the grandmother was the index patient (IP). In that case, the child was a household contact defined by the WHO as a person, who used the same living space for at least 7 consecutive days during the 3 months prior to the diagnosis of TB in the index case [13].

When the child was hospitalized, his neurological condition was severe, with a serious motor deficit and profound cognitive impairment. The boy was completely dependent on all types of daily activities, but at least he was able to swallow liquid food. The child also had mild facial dysmorphism without any classic manifestations of HPE. This confirms the study data that a lower degree of craniofacial defects correlates with a higher life expectancy [14].

In summary, the treatment of pulmonary TB affected by holoprosencephaly is difficult and requires the involvement of medical specialists. The physicians of the department had two main problems. Firstly, on admission to the department, the child had episodic seizures, so before prescribing antituberculosis treatment, the child was examined by the pediatric neurologist and then prescribed anticonvulsant therapy which was quite effective since no repeated episodes were observed. According to a recent review, seizures are common in HPE and can occur in almost 50 % of patients. The specific type of seizure is not considered to be characteristic of the disease, and its frequency may vary during evolution. Also, seizures usually respond well to anticonvulsant therapy, as in our case [15].

Secondly, during the treatment, the child had the single hepatotoxic reaction. This required the drug withdrawal for two weeks and prompted physicians to perform the additional examination of the child. The presence of chronic Epstein–Barr infection was detected, which, in this case, could have been the cause of hepatobiliary adverse effects.

Prenatal screening of pregnant women is important because it allows the detection of alobar holoprosencephaly in the first trimester of pregnancy. Early fetal screening gives parents more time for medical counselling and further decision-making. In this case, the mother was not monitored during pregnancy and did not have any screening and karyotyping.

As we can see, this clinical case confirms that household contacts remain the most important factor in the development of TB in children. An additional important risk factor is the absence of vaccination against TB.

## Conclusions

1. Alobar holoprosencephaly is a rare but quite severe brain malformation that leads to severe disability and requires a multimodal approach to the management of children in the postnatal period.

2. Prenatal diagnosis is an important and effective tool for detecting this defect in the first trimester of pregnancy, determining its severity and prognosis, which may also require fetal karyotyping.

3. Household contacts remain one of the most important risk factors for the development of tuberculosis in children due to their close proximity.

4. The work on identifying the index patient should be performed not only among parents, but also with other family members related to this household, that is, it should be more extensive.

5. Treatment of tuberculosis in children generally has positive results but requires the involvement of physicians in different specialties due to main diseases and possible side effects.

**Prospects for further research** in this area are to continue the study on features of TB management in children with comorbidity.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.09.2023

Після доопрацювання / Revised: 11.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 17.10.2023

## Information about the authors:

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

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

Pushnova O. O., MD, Pediatric Phthysiatrician, PNE “Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthysiatry and Pulmonology” ZRC, Ukraine.

ORCID ID: [0009-0004-4302-961X](https://orcid.org/0009-0004-4302-961X)

Taran L. V., MD, Pediatric Phthysiatrician, PNE “Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthysiatry and Pulmonology” ZRC, Ukraine.

ORCID ID: [0009-0009-3926-5966](https://orcid.org/0009-0009-3926-5966)

Dvizov O. V., MD, Radiologist, PNE “Zaporizhzhia Regional Clinical and Diagnostic Center of Phthysiatry and Pulmonology” ZRC, Ukraine.

ORCID ID: [0009-0001-3264-3313](https://orcid.org/0009-0001-3264-3313)

## Відомості про авторів:

Мирончук Ю. В., д-р філософії, асистент каф. фтизіатрії та пульмонології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Пушнова О. О., лікар-фтизіатр дитячий, КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР, Україна.

Таран Л. В., лікар-фтизіатр дитячий, КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР, Україна.

Двізов О. В., лікар-рентгенолог, КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» ЗОР, Україна.

## References

- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), & Monteagudo, A. (2020). Holoprosencephaly. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(6), B13-B16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.178>
- Nakawa, W., Alkhalil, S., Martini, N., & Alawad, I. (2023). Rare manifestations of alobar holoprosencephaly and the potential causes: a report of two cases. *Annals of medicine and surgery* (2012), 85(2), 252-256. <https://doi.org/10.1097/MS9.000000000000176>
- Ionescu, C. A., Vladareanu, S., Tudorache, S., Ples, L., Hergheliegiu, C., Neacsu, A., Navolan, D., Dragan, I., & Oprea, D. N. (2019). The wide spectrum of ultrasound diagnosis of holoprosencephaly. *Medical ultrasonography*, 21(2), 163-169. <https://doi.org/10.11152/mu-1614>
- Honey, E. M., Bütow, K. W., & Zwahlen, R. A. (2019). Holoprosencephaly with Clefts: Data of 85 Patients, Treatment and Outcome: Part 1: History, Subdivisions, and Data on 85 Holoprosencephalic Cleft Patients. *Annals of maxillofacial surgery*, 9(1), 140-145. [https://doi.org/10.4103/ams.ams\\_50\\_19](https://doi.org/10.4103/ams.ams_50_19)
- Meryem, B., Amine, N., Houssein, O., Siham, E. H., Nazik, A., & Latifa, C. (2023). Antenatal and Postnatal Diagnosis of Semilobar Holoprosencephaly: Two Case Reports. *Global pediatric health*, 10, 2333794X231156037. <https://doi.org/10.1177/2333794X231156037>
- El-Dessouky, S. H., Aboulghar, M. M., Gaafar, H. M., Abdella, R. M., Sharaf, M. F., Ateya, M. I., Elarab, A. E., Zidan, W. H., Helal, R. M., Aboelsaud, S. M., Eid, M. M., & Abdel-Salam, G. M. H. (2020). Prenatal ultrasound findings of holoprosencephaly spectrum: *Unusual associations*. *Prenatal diagnosis*, 40(5), 565-576. <https://doi.org/10.1002/pd.5649>
- Volpe, N., Dall'Asta, A., Di Pasquo, E., Frusca, T., & Ghi, T. (2021). First-trimester fetal neurosonography: technique and diagnostic po-



- tential. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 57(2), 204-214. <https://doi.org/10.1002/uog.23149>
8. Ariyo, I. J., Mchaille, D. N., Magwizi, M., Kayuza, M., Mrindoko, P., & Chussi, D. C. (2022). Alobar holoprosencephaly with cebocephaly in a neonate: A rare case report from Northern Tanzania. *International journal of surgery case reports*, 93, 106960. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.106960>
  9. Montaguti, E., Cariello, L., Brunelli, E., Youssef, A., Livi, A., Salsi, G., & Pilu, G. (2022). Sonography of fetal holopr osencephaly: a guide to recognize the lesser varieties. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 35(25), 9717-9723. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2050900>
  10. Hu, Y., Sun, L., Feng, L., Wang, J., Zhu, Y., & Wu, Q. (2023). The role of routine first-trimester ultrasound screening for central nervous system abnormalities: a longitudinal single-center study using an unselected cohort with 3-year experience. *BMC pregnancy and childbirth*, 23(1), 312. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05644-z>
  11. Malta, M., AlMutiri, R., Martin, C. S., & Srour, M. (2023). Holoprosencephaly: Review of Embryology, Clinical Phenotypes, Etiology and Management. *Children*, 10(4), 647. <https://doi.org/10.3390/children10040647>
  12. Elfarawi, H., Tolusso, L., McGowan, M. L., Cortezzo, D., & Vawter-Lee, M. (2022). Alobar holoprosencephaly: Exploring mothers' perspectives on prenatal decision-making and prognostication. *Prenatal diagnosis*, 42(5), 617-627. <https://doi.org/10.1002/pd.6130>
  13. World Health Organization. (2018). *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
  14. Weiss, K., Kruszka, P., Guillen Sacoto, M. J., Addissie, Y. A., Hadley, D. W., Hadsall, C. K., Stokes, B., Hu, P., Roessler, E., Solomon, B., Wiggs, E., Thurm, A., Hufnagel, R. B., Zein, W. M., Hahn, J. S., Stashinko, E., Levey, E., Baldwin, D., Clegg, N. J., Delgado, M. R., ... Muenke, M. (2018). In-depth investigations of adolescents and adults with holoprosencephaly identify unique characteristics. *Genetics in medicine*, 20(1), 14-23. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.68>
  15. Weiss, K., Kruszka, P. S., Levey, E., & Muenke, M. (2018). Holoprosencephaly from conception to adulthood. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 178(2), 122-127. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31624>