

# Прогностичні можливості діастолічного індексу як маркера хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

В. В. Сиволап<sup>а,с,е,ф</sup>, В. А. Лисенко<sup>б,д</sup> \*<sup>в,с,д,е</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається найпоширенішим серцево-судинним захворюванням у всьому світі. Постійно збільшується питома вага хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН збер. ФВ ЛШ) серед інших фенотипів ХСН. Здійснюють чимало досліджень, присвячених діагностиці ХСН цього фенотипу, накопичено дані щодо додаткових параметрів верифікації захворювання, але залишаються остаточно не вирішеними їхні прогностичні можливості. Один із ехокардіографічних маркерів – діастолічний індекс, що довів своє прогностичне значення при визначенні ХСН збер. ФВ ЛШ у японській популяції. Питання щодо можливості застосування цього параметра в європейській популяції залишається відкритим.

**Мета роботи** – довести діагностичне та прогностичне значення діастолічного індексу як додаткового критерію визначення фенотипу ХСН збер. ФВ ЛШ у європейській популяції.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 88 хворих (чоловіків – 46,6 % (n = 41), жінок – 53,4 % (n = 47)) на ХСН ішемічного генезу, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA. Залежно від наявності порушення ритму серця хворих поділили на дві групи: 67 % (n = 59) – із синусовим ритмом, 33 % (n = 29) – із фібриляцією передсердь. Групи хворих зіставні за віком (p = 0,483), зростом (p = 0,345), масою тіла (p = 0,317), площею поверхні тіла (p = 0,153). Доплер-ЕхоКС виконували на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) за стандартною методикою. Артеріальний тиск вимірювали автоматичним тонометром перед кожним ехокардіографічним дослідженням. Діастолічний індекс обрахували за формулою:  $Ed/Ea = (E/e') / (0,9 \times \text{систолический артеріальний тиск})$ .

**Результати.** Медіана спостереження за хворими на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ становила 1200 днів. За період спостереження зареєстровано 11 кінцевих точок, що становило 12,5 %. Аналіз частоти кінцевих точок залежно від наявності порушення ритму не показав достовірної різниці між групами пацієнтів: 13,56 % (8/51) у хворих із синусовим ритмом проти 10,34 % (3/26) в осіб із фібриляцією передсердь (ФП); log-rank test (p = 0,90060). Між групами дослідження не виявили вірогідної різниці кінцевих точок залежно від статі: 9,3 % (4/43) у жінок проти 20,6 % (7/34) у чоловіків; log-rank test (p = 0,65064). Підвищення діастолічного індексу Ed/Ea понад 0,0769 асоціюється зі збільшенням в 1,9 раза відносного ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХСН із синусовим ритмом (p = 0,0054) на відміну від пацієнтів із ХСН і ФП. Разом із тим, підвищення показника Ed/Ea не асоціюється зі збільшенням відносного ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХСН із ФП (p = 0,3466).

**Висновки.** Показник діастолічної еластичності Ed/Ea був прогностично значущим у європейській популяції пацієнтів похилого віку (понад 70 років) із ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Збільшення показника діастолічного індексу понад 0,0769 ум. од. асоціюється з вірогідним зростанням відносного ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у 1,9 раза у хворих на ХСН збер. ФВ ЛШ із синусовим ритмом. У пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ із фібриляцією передсердь діастолічний індекс Ed/Ea не підтвердив свого прогностичного значення.

**Ключові слова:**  
хронічна серцева недостатність, фракція викиду, діастолічний індекс.

Запорізький медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 1(142).  
С. 5-10

\*E-mail:  
vladm.d22@gmail.com

## Prognostic values of the diastolic index as a marker of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

V. V. Syvolap, V. A. Lysenko

Chronic heart failure (CHF) remains the leading cardiovascular disease worldwide. The prevalence of CHF with preserved ejection fraction (HFpEF) among other CHF phenotypes continues to rise. Despite a large number of studies focused on diagnosing this CHF phenotype, information on additional parameters for the verification of this disease phenotype are accumulating, and their prognostic values remain to be fully addressed. One such echocardiographic marker is the diastolic index that has proven its prognostic value in diagnosing HFpEF in the Japanese population. However, questions have been raised over the possibility of applying this parameter in the European population.

**Aim.** To prove the diagnostic and prognostic value of the diastolic index as an additional criterion for the HFpEF phenotyping in the European population.

**Materials and methods.** The study enrolled 88 patients (men – 46.6 % (n = 41); women – 53.4 % (n = 47)) with CHF of ischemic origin, stage II A–B, NYHA class II–IV. The patients were divided into two groups depending on heart rhythm disorder – 67 % (n = 59) with sinus rhythm and 33 % (n = 29) with atrial fibrillation (AF). Groups of patients were comparable in age (p = 0.483), height (p = 0.345), weight (p = 0.317), body surface area (p = 0.153). Doppler echocardiography was routinely performed on an Esaote MyLab Eight device (Italy). Blood pressure was measured with an automatic tonometer before each echocardiographic examination. The diastolic index was calculated according to the formula:  $Ed/Ea = (E/e') / (0.9 \times \text{systolic blood pressure})$ .

**Keywords:**  
chronic heart failure, ejection fraction, diastolic index.

Zaporozhye medical journal.  
2024;26(1):5-10

**Results.** The median follow-up of HFpEF was 1,200 days. During the observation period, 11 endpoints were registered, which amounted to 12.5%. Analysis of the end point incidence rate depending on the presence of rhythm disturbances has not revealed a significant difference between the studied groups of patients: 13.56% (8/51) in patients with sinus rhythm vs. 10.34% (3/26) in patients with AF; log-rank test ( $p = 0.90060$ ). No significant difference in end points has been found depending on sex between the studied groups: 9.3% (4/43) in women vs. 20.6% (7/34) in men; log-rank test ( $p = 0.65064$ ). An increase in the diastolic index Ed/Ea over 0.0769 was associated with a 1.9-fold increase in the relative risk of adverse cardiovascular events in CHF patients with sinus rhythm ( $p = 0.0054$ ) in contrast to CHF patients with AF. At the same time, an increase in the Ed/Ea parameter was not associated with an increase in the relative risk of adverse cardiovascular events in CHF patients with AF ( $p = 0.3466$ ).

**Conclusions.** The index of diastolic elasticity Ed/Ea has demonstrated its prognostic value in the European population of elderly (over 70 years old) patients with HFpEF. An increase in the diastolic index over 0.0769 units was associated with a significant increase in the relative risk of adverse cardiovascular events by 1.9 times in HF patients with sinus rhythm. The diastolic index Ed/Ea has not confirmed its prognostic value in CHF patients with AF.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – поширене серцево-судинне захворювання, що виявлене в 64 млн пацієнтів у всьому світі, і цей показник продовжує зростати [1]. Хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду (ХСН збер. ФВ ЛШ) нині становить більшість з-поміж випадків серцевої недостатності в населення [2]. ХСН збер. ФВ ЛШ спричиняє майже 50% усіх госпіталізацій з приводу декомпенсації ХСН. Визначення фенотипу ХСН збер. ФВ ЛШ залишається доволі складним завданням [3].

Дослідження останнього десятиліття суттєво розширили уявлення про патофізіологічні механізми серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, проте можливості діагностичного підтвердження ХСН цього фенотипу на ранніх етапах залишаються обмеженими.

Діастолічна дисфункція ЛШ відіграє фундаментальну роль у механізмах реалізації ХСН збер. ФВ ЛШ [4]. Діагностика ХСН зі збереженою ФВ ЛШ передбачає поглиблене обстеження, що об'єктивізує органічні ураження та/або функціональні порушення серця як причини клінічних проявів. Ключовими структурними змінами є збільшення індексу об'єму лівого передсердя понад  $34 \text{ мл/м}^2$  або індексу маси міокарда ЛШ  $\geq 115 \text{ г/м}^2$  для чоловіків і  $\geq 95 \text{ г/м}^2$  для жінок. До ключових функціональних змін належать збільшення показника  $E/e'$   $\geq 13$  та зменшення середньої швидкості  $e'$  для септальної, латеральної стінок  $< 9 \text{ см/с}$  [5,6]. Згідно з алгоритмом ESC (2021), діагноз ХСН збер. ФВ ЛШ вважають підтвердженим у пацієнта з характерними симптомами, ФВ ЛШ  $> 50\%$  і наявністю хоча б одного з ехокардіографічних критеріїв діастолічної дисфункції та/або підвищенням концентрації NT-proBNP/BNP понад граничні значення [7].

Важлива ланка ремоделювання серця у хворих на ХСН збер. ФВ ЛШ – підвищений тиск наповнення серця внаслідок збільшення пасивної жорсткості міокарда. Цей феномен тісно пов'язаний зі старінням і ожирінням, що також є факторами ризику ХСН збер. ФВ ЛШ [8]. У пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ аномально підвищені жорсткість судин і зворотна хвиля пульсації, особливо під час виконання фізичних вправ. Системну артеріальну гіпертензію та старіння раніше вважали основними причинами артеріальної жорсткості, але в останніх дослідженнях показано: жорсткість судин також пов'язана з супутніми захворюваннями, що виявляють при ХСН збер. ФВ ЛШ (метаболічний синдром, ожиріння).

Додатковими змінами, що виявляють при ХСН цього фенотипу, можуть бути порушення вентрикулярно-судинного зв'язку. Доведено достовірне збільшення

параметрів і артеріальної еластичності (Ea), і кінцевої систолічної еластичності шлуночків (Ees) у хворих на ХСН збер. ФВ ЛШ порівняно з практично здоровими особами [9].

Новий інтегрований індекс діастолічної функції судинного опору – відношення діастолічної еластичності лівого шлуночка (Ed) до еластичності артерій (Ea), що характеризує співвідношення тиску наповнення лівого передсердя до кінцевого систолічного тиску лівого шлуночка. Цей індекс був достовірним і корисним для діагностики й оцінювання прогнозу хворих на ХСН збер. ФВ ЛШ похилого віку. Однак такі фактори, як клінічні кінцеві точки, тривалість спостереження та стать хворих можуть потенційно впливати на прогностичне значення індексу Ed/Ea. На думку авторів [10], у рутинній клінічній практиці серійний неінвазивний індекс Ed/Ea може забезпечити точне визначення прогнозу хворих на ХСН збер. ФВ ЛШ.

У хворих із фібриляцією передсердь (ФП) показник  $E/e'$  корелював з інвазивним тиском наповнення ЛШ і мав адекватну відтворюваність [11]. Разом з тим, показник  $E/e'$  є складовою індексу Ed/Ea. Як відомо, фібриляція передсердь може бути і причиною, і наслідком хронічної серцевої недостатності, оскільки складні взаємодії призводять до порушення систолічної та діастолічної функцій, не притаманні хворим із синусовим ритмом [12]. Дослідження R. N. Horodinschi et al. [13] та L. Fauchier et al. [14] підтверджують підвищення ризику смертності від усіх причин і загальну серцево-судинну смертність у таких хворих. Отже, цей додатковий діагностичний показник потенційно також може бути інформативним у таких пацієнтів.

Обмеженість показника діастолічної еластичності полягає в тому, що він вичерпно не досліджений в інших популяціях хворих, окрім японської. Більшість висновків одержали в дослідженні PURSUIT HFpEF [15], до якого були залучені хворі з регіону Осака (Японія). Невідомо, чи цей індекс може бути дієвим для встановлення прогностичної цінності в інших когортах хворих на ХСН збер. ФВ ЛШ. Можливі фенотипові відмінності в пацієнтів із японської та будь-якої іншої демографічної популяції з цієї патологією. Не вивчено прогностичні властивості цього індексу у хворих на ХСН збер. ФВ ЛШ європейської популяції.

## Мета роботи

Довести діагностичне та прогностичне значення діастолічного індексу як додаткового критерію визначення фенотипу ХСН збер. ФВ ЛШ у європейській популяції.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР (м. Запоріжжя). Під час дослідження дотримувалися стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено Етичним комітетом Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучено 88 хворих (чоловіків – 46,6 % (n = 41), жінок – 53,4 % (n = 47)) на ХСН ішемічного ґенезу, II–IV стадії, II–IV ФК за NYHA. Залежно від наявності порушення ритму серця хворих поділили на дві групи: 67 % (n = 59) – із синусовим ритмом, 33 % (n = 29) – із фібриляцією передсердь. Групи хворих зіставні за віком (70,30 ± 10,16 року проти 69,59 ± 8,45 року, p = 0,483), зростом (167,20 ± 10,21 см проти 170,24 ± 8,68 см, p = 0,345), масою тіла (80,21 ± 17,66 кг проти 86,93 ± 19,92 кг, p = 0,317), площею поверхні тіла (1,89 ± 0,23 м<sup>2</sup> проти 1,97 ± 0,24 м<sup>2</sup>, p = 0,153).

Діагноз ХСН ішемічного ґенезу встановили згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2021) [16]. Доплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) за стандартною методикою з визначенням базових показників [7]: кінцево-діастолічного, кінцево-сistolічного розмірів лівого шлуночка (ЛШ) (КДР, см; КСР, см), кінцево-діастолічного, кінцево-сistolічного об'ємів лівого шлуночка (КДО, см<sup>3</sup>; КСО, см<sup>3</sup>), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за ASE та Penn Convention. Використали класифікацію типів геометрії ЛШ за W. H. Gaasch, M. R. Zile [17]; визначили фракцію викиду (ФВ, %), систолічний показник dP/dT, Myocardial Performance Index (TEI) лівого та правого шлуночків, систолічні швидкості руху медіального (S med) та латерального (S lat) фіброзного кільця мітрального клапана.

Показники амплітуди руху медіального (MAPSE med), латерального (MAPSE lat) фіброзного кільця мітрального клапана, TAPSE фіброзного кільця тристулкового клапана досліджено за даними М-модального сканування. Індекс TEI в режимі тканинної доплерографії розраховували за максимальною швидкістю руху фіброзного кільця атріо-вентрикулярних клапанів як відношення різниці часового інтервалу між початком позитивної хвилі ізвольомічного скорочення до початку E'(a) і часом систолічної хвилі S'(b) за формулою: (ab)/(b), де E' – максимальна швидкість раннього діастолічного руху фіброзного кільця, S' – максимальна систолічна швидкість руху фіброзного кільця [18]. Артеріальний тиск вимірювали повіреним автоматичним тонометром Omron перед кожним ехокардіографічним дослідженням.

Діастолічний індекс – відношення діастолічної еластичності лівого шлуночка (Ed) до артеріальної еластичності (Ea), де  $Ed/Ea = (E/e') / (0,9 \times \text{систолічний артеріальний тиск})$ ; та демонструє співвідношення тиску наповнення лівого передсердя до кінцевого систолічного тиску лівого шлуночка.

Кумулятивними кінцевими точками вважали смерть, інфаркт міокарда, інсульт, прогресивну серцеву недостатність, стенокардію, що прогресує.

Статистично матеріал опрацювали за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США, ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J) і MedCalc10.2.0.0. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ). Для показників, які мали розподіл, що відрізнявся від нормального, дані описової статистики наведено як медіана, нижній і верхній квартилі – Me (Q25; Q75). Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи критерій Стюдента (для нормального розподілу ознак), Манна–Вітні (для розподілу ознак, що відрізняється від нормального).

Розраховували відносний ризик 5-річної смертності та сумарної кумулятивної кінцевої точки. Дані наведено як відносний ризик і довірчі інтервали (ДІ). Для виявлення оптимальної точки розподілу рівня кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) виконали ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Для оцінювання функції виживання застосували метод множинних оцінок Каплана–Маєра та модель пропорційних ризиків Кокса. Для порівняння виживаності у групах виконали log-rank test. Відмінності вважали вірогідними при p < 0,05.

## Результати

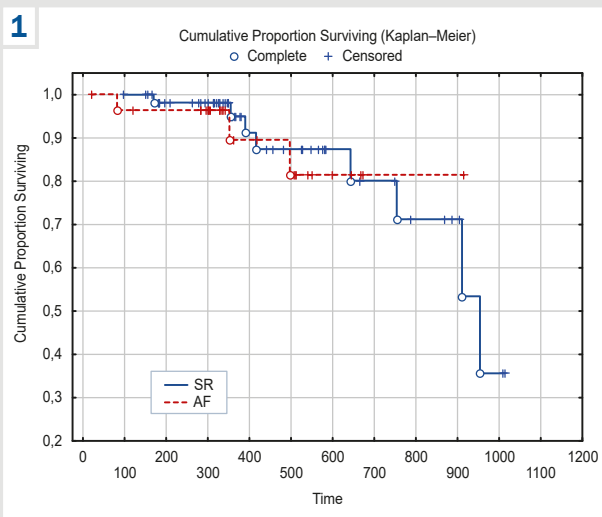
Медіана спостереження за хворими на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ становила 1200 днів. За період спостереження зареєстровано 11 кінцевих точок, що становило 12,5 %. Аналіз частоти кінцевих точок залежно від порушення ритму (рис. 1) не виявив достовірної різниці між групами пацієнтів: 13,56 % (8/51) у хворих із синусовим ритмом проти 10,34 % (3/26) в осіб із фібриляцією передсердь; log-rank test (p = 0,90060).

Аналіз частоти кінцевих точок залежно від статі (рис. 2) не показав вірогідної різниці між групами пацієнтів: 9,3 % (4/43) у жінок проти 20,6 % (7/34) у чоловіків; log-rank test (p = 0,65064).

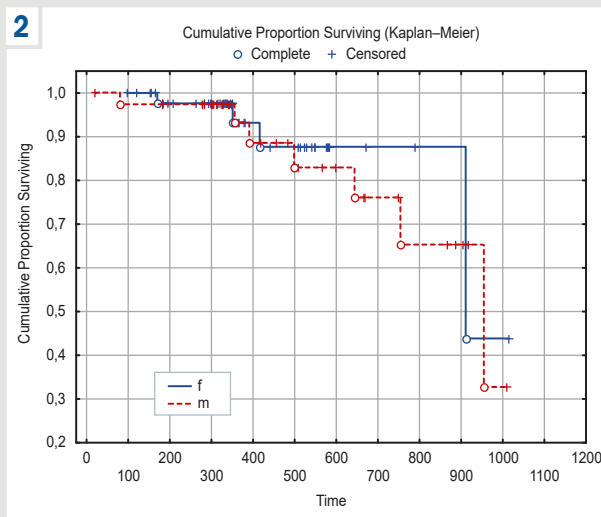
Для визначення граничних значень діастолічного індексу для цієї популяції хворих виконали ROC-аналіз. У результаті встановили, що точкою розподілу показника відношення діастолічної еластичності лівого шлуночка (Ed) до еластичності артерій (Ea) при фібриляції передсердь стало значення  $Ed/Ea > 0,0721$  ум. од. (рис. 3). Площа під кривою – 0,833, стандартна похибка – 0,183, 95 % ДІ 0,649–0,944, z-statistic – 1,826, p = 0,0679.

Для хворих із синусовим ритмом ROC-аналіз показав, що точкою розподілу показника відношення діастолічної еластичності лівого шлуночка (Ed) до еластичності артерій (Ea) було значення  $Ed/Ea > 0,769$  ум. од. (рис. 4). Площа під кривою – 0,637, стандартна похибка – 0,112, 95 % ДІ 0,502–0,758, z-statistic – 1,220, p = 0,2223.

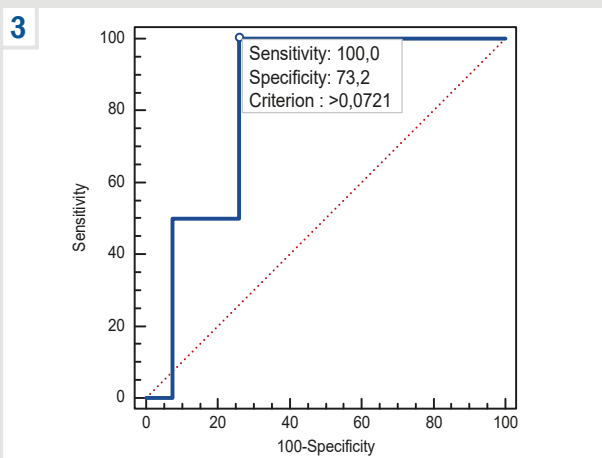
Вивчення питання щодо впливу індексу Ed/Ea на кумулятивні кінцеві точки показало: показник не асоціюється зі збільшенням відносного ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХСН із ФП (p = 0,3466).



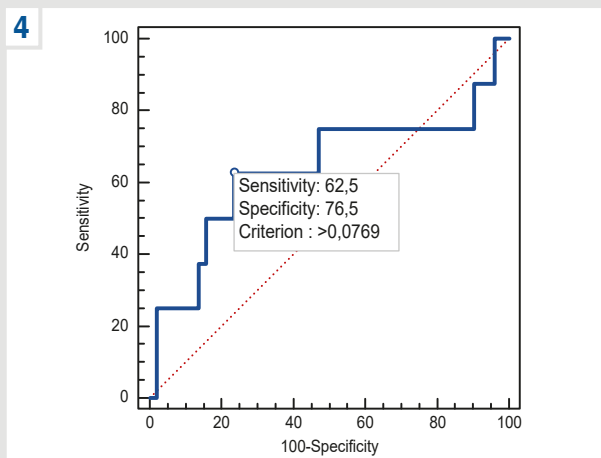
**Рис. 1.** Кумулятивні кінцеві точки у хворих на ХСН за 1200-денний період спостереження залежно від порушення ритму (крива Каплана–Меєра), різниця статистично невірогідна (log-rank test, WW = 0,1881, Sum = 10,148, Var = 2,2680, Test statistic = 0,124909, p = 0,90060). SR: хворі з синусовим ритмом; AF: пацієнти з фібриляцією передсердь.



**Рис. 2.** Частоти кумулятивних кінцевих точок залежно від статі, різниця статистично невірогідна (log-rank test, WW = 0,7238, Sum = 10,148, Var = 2,5543, Test statistic = 0,452876, p = 0,65064). f: жінки; m: чоловіки.



**Рис. 3.** Точка розподілу діастолічного індексу Ed/Ea у хворих із ФП >0,0721. Чутливість 100,0 %; специфічність 73,2 %.



**Рис. 4.** Точка розподілу діастолічного індексу Ed/Ea у хворих із синусовим ритмом >0,0769. Чутливість 62,5 %; специфічність 76,5 %.

Встановлено, що підвищення діастолічного індексу Ed/Ea понад 0,0769 асоціюється зі збільшенням в 1,9 раза відносного ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у хворих на ХСН із синусовим ритмом (p = 0,0054) на відміну від пацієнтів із ХСН і ФП.

### Обговорення

У фаховій літературі описано ефективні модулятори значущості діастолічних прогностичних факторів через корисність нового інтегрованого діастолічного індексу судинного опору в когорті реальних японських пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ. Вважають, що ХСН збер. ФВ ЛШ зумовлена збільшенням післянавантаження при підвищеній жорсткості артерій та артеріальній гіпертензії з наступною діастолічною дисфункцією ЛШ як однією з характерних ознак синдрому. Ранні дослідження

показали, що в клінічних умовах E/e' є маркером зниженого раннього діастолічного збільшення довгої осі ЛШ, тобто одним із маркерів діастолічної дисфункції ЛШ, що призводить до підвищення розрахункового тиску наповнення ЛШ. Показник Ed/Ea описує співвідношення тиску наповнення лівого передсердя (ЛП) до кінцевого систолічного тиску ЛШ. Кореляція між E/e' і прямим тиском у ЛП або тиском заклинювання легневих капілярів є значною у стабільному стані пацієнта [10].

За даними дослідження S. Hoshida et al., інтегрований діастолічний індекс судинного опору Ed/Ea значно підвищений у жінок похилого віку (>75 років) з артеріальною гіпертензією, збігався зі структурними змінами серця. Значення показника E значно вищі, а середні значення e' значно нижчі в пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ із високим рівнем Ed/Ea, на відміну від пацієнтів із низьким рівнем Ed/Ea. Крім того, визначили підвищення індексу об'єму ЛП та Ed/Ea у цих пацієнтів [19].

Інші показники артеріальної жорсткості, як-от каротидно-стегнова швидкість пульсової хвилі (к-ШПХ) та каротидний індекс збільшення (КІЗ), добре відомі в сучасній клінічній практиці [20]. Втім, у дослідженні W. M. Huang et al. показано: тільки показник к-ШПХ пов'язаний із клінічними результатами у пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ порівняно з КІЗ. Отже, власне жорсткість артерій може мати додаткову прогностичну цінність [21].

За результатами досліджень із тривалішим періодом спостереження, показник к-ШПХ не був предиктором смертності від усіх причин у пацієнтів із фенотипом ХСН збер. ФВ ЛШ [20].

Наведено прогностичні дані щодо змін діастолічного індексу в пацієнтів похилого віку (середній вік – 81 рік), набраних з реєстру проспективного багаточентрового обсерваційного дослідження хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (PURSUIT HFpEF registry). Встановлено, що показник Ed/Ea є корисним прогностичним маркером передусім у пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ [19].

В іншому дослідженні S. Hoshida et al. встановили, що E/e' є валідованим предиктором повторної госпіталізації при серцевій недостатності (СН), але не смертності від усіх причин в одноваріантній моделі після епізоду декомпенсації ХСН. У пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ точка розподілу індексу Ed/Ea для кінцевої точки «смертність від усіх причин» становила майже 0,130, а для «повторної госпіталізації з приводу СН» – майже 0,100. Остання збігалася зі значенням у пацієнтів з артеріальною гіпертензією зі збереженою ФВ ЛШ без ознак СН (середнє значення Ed/Ea – 0,100 ± 0,030; середній вік пацієнтів – 80 років) [22].

За даними нашого дослідження, точка розподілу діастолічного індексу Ed/Ea для смертності від усіх причин у хворих із синусовим ритмом становила >0,0769 з чутливістю 62,5 %, специфічністю 76,5 %. Це майже вдвічі нижче для європейської популяції порівняно з японською. Середній вік когорти залучених пацієнтів становив 70,30 ± 10,16 року, що свідчить про відповідність даних, що одержали в нашому дослідженні, результатам, наведеним S. Hoshida et al. [22].

За даними N. Taniguchi et al. [23], ХСН збер. ФВ ЛШ є поширенішою в пацієнтів із фібриляцією передсердь, ніж ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (ХСН зн. ФВ ЛШ). ФП частіше виникає у пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ, ніж у хворих на ХСН зн. ФВ ЛШ. Крім того, ФП – сильний незалежний фактор ризику загострення СН. Результати дослідження E. Yang et al. [24] свідчать, що пацієнти з ХСН збер. ФВ ЛШ із ФП можуть отримати користь від більш ретельного амбулаторного спостереження та оцінювання прогностичних ризиків, оскільки мають значно вищий ризик повторного розвитку декомпенсованої СН. Встановлено, що E/e' ≥ 11,0 ум. од., отриманий методом тканинної доплерографії у пацієнтів із ФП та ХСН зі збереженою систолічною функцією, може прогнозувати виникнення діастолічної дисфункції з підвищеним тиском наповнення ЛШ з чутливістю 90 % [12,25].

У дослідженні B. Oeun et al. зробили висновок, що діастолічну дисфункцію можна вважати прогностичним маркером у пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ незалежно від наявності ФП [26]. Пацієнтам із ФП без ознак або симптомів СН рекомендовано здійснювати скринінг за

допомогою неінвазивних тестів, щоб виявити осіб із найбільшим ризиком розвитку ХСН збер. ФВ ЛШ. Також було б корисним провести ранню діагностику на початкових стадіях захворювання або втрутитися ще до виникнення ознак і симптомів СН. Це можливо лише за умови підвищеної уваги до пацієнтів із факторами схильності та здійснення цілеспрямованого скринінгу [27].

У дослідженні [11], що присвячене фібриляції передсердь, доведено: показник E/e' корелює з інвазивним тиском наповнення ЛШ і має адекватну відтворюваність навіть у пацієнтів із ФП. Оскільки інтервал R-R є нерегулярним при ФП, автори зауважили, що вимірювали середнє значення E/e' трьох скорочень у пацієнтів із ФП і нестабільним артеріальним тиском. Однак зміни показника E/e' можуть бути паралельними змінам артеріального тиску, і співвідношення E/e' до кров'яного тиску, тобто діастолічний індекс Ed/Ea, суттєво не відрізнятиметься в пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ з або без ФП до часу виписки зі стаціонара [11]. У цьому дослідженні точка розподілу діастолічного індексу Ed/Ea у хворих із ФП для кінцевої точки «смертність від усіх причин» становила майже 0,150 [11]. Автори наголосили, що інтегрований діастолічний індекс Ed/Ea (попри те, що відбиває перевантаження тиском лівого передсердя) дав менш важливу інформацію для оцінювання смертності від усіх причин у пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ із ФП порівняно з синусовим ритмом. Показник Ed/Ea вірогідно не відрізнявся в пацієнтів похилого віку з ХСН збер. ФВ ЛШ незалежно від наявності ФП.

Аналогічні результати отримали в нашому дослідженні. Точка розподілу індексу Ed/Ea для смертності від усіх причин у хворих на ХСН із ФП становила >0,0721, чутливість 100 %, специфічність 73,2 %, але не досягла статистичної значущості (p = 0,3466). Одержаний показник вдвічі нижчий за той, що отримали S. Hoshida et al. [11] у японській популяції. Поділяємо думку авторів щодо інтегрованого діастолічного індексу як параметра, що є менш значущим для оцінювання смертності від усіх причин у пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ із ФП порівняно з синусовим ритмом.

## Висновки

1. Показник діастолічної еластичності Ed/Ea був прогностично значущим у європейській популяції пацієнтів похилого віку (понад 70 років) із ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

2. Збільшення показника діастолічного індексу понад 0,0769 ум. од. асоціюється з вірогідним зростанням відносного ризику несприятливих кардіоваскулярних подій у 1,9 раза у хворих на ХСН збер. ФВ ЛШ із синусовим ритмом.

3. У хворих на ХСН збер. ФВ ЛШ із фібриляцією передсердь діастолічний індекс Ed/Ea не підтвердив свого прогностичного значення.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні прогностичного значення діастолічного індексу для різних стадій ХСН.

## Фінансування

Робота є фрагментом НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Діагностика, лікування та

прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (дисметаболічний синдром, порушення мозкового кровообігу)», держреєстрація № 0123U100222 (2022–2027).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 11.12.2023

Схвалено до друку / Accepted: 15.12.2023

### Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

Лисенко В. А., PhD, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7502-0127

### Information about the authors:

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

Lysenko V. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

### References

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GM, Coats AJ. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87. doi: 10.1093/cvr/cvac013
- Kosiborod MN, Verma S, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Jensen TJ, et al. Effects of Semaglutide on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity: A Prespecified Analysis of the STEP-HFpEF Trial. *Circulation.* 2023 Nov 12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067505
- Kolesnyk MY, Maistrovych YY. [Current diagnostic algorithms for chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Zaporozhye medical journal.* 2023;25(1):72-80. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2023.1.270044
- Obokata M, Reddy YN, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 2):245-57. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- Lysenko VA, Potapenko MS, Syvolap VV. [Features of structural and geometric remodeling of the heart and changes in the diastolic filling of the heart in patients with chronic heart failure of ischemic genesis with preserved left ventricular ejection fraction]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2021;14(1):93-102. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2021.1.226853
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumgartner H, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Mysiak A, Karolko B, Marwick TH. Contributions of Nondiastolic Factors to Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(6):659-70. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.096
- Basu S, Yu H, Murrow JR, Hallow KM. Understanding heterogeneous mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction through cardiorenal mathematical modeling. *PLoS Comput Biol.* 2023;19(11):e1011598. doi: 10.1371/journal.pcbi.1011598
- Hoshida S. Due Diligence of a Diastolic Index as a Prognostic Factor in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Clin Med.* 2023;12(20):6692. doi: 10.3390/jcm12206692
- Hoshida S, Shinoda Y, Tachibana K, Minamisaka T, Yamada T, Yasumura Y, et al. Impact of Afterload-Integrated Diastolic Index on Prognosis in Elderly Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with and without Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2021;13(5):2469. doi: 10.4022/jafib.2469
- Lysenko VA, Syvolap VV. [The impact of chronic heart failure on heart remodeling in patients with atrial fibrillation]. *Zaporozhye medical journal.* 2021;23(4):462-8. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2021.4.229002
- Horodinschi RN, Diaconu CC. Comorbidities Associated with One-Year Mortality in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Healthcare (Basel).* 2021;9(7):830. doi: 10.3390/healthcare9070830
- Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, Bernard A, Pierre B, Angoulvant D, et al. Causes of Death and Influencing Factors in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med.* 2016;129(12):1278-87. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.045
- Suna S, Hikoso S, Yamada T, Uematsu M, Yasumura Y, Nakagawa A, et al. Study protocol for the PURSUIT-HFpEF study: a Prospective, Multicenter, Observational Study of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *BMJ Open.* 2020;10(10):e038294. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038294
- Voronkov LH, Amosova KM, Dziak HV, Zharinov OY, Kovalenko VM, Korkushko OV, et al. [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany.* 2017;(1 Suppl 1):1-66. Ukrainian.
- Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular structural remodeling in health and disease: with special emphasis on volume, mass, and geometry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(17):1733-40. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.022
- Goroshi M, Chand D. Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart J.* 2016;68(1):83-7. doi: 10.1016/j.ihj.2015.06.022
- Hoshida S, Hikoso S, Shinoda Y, Tachibana K, Minamisaka T, Shunsuke T, et al. Time-sensitive prognostic performance of an afterload-integrated diastolic index in heart failure with preserved ejection fraction: a prospective multicentre observational study. *BMJ Open.* 2022;12(8):e059614. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059614
- Kim ED, Ballew SH, Tanaka H, Heiss G, Coresh J, Matsushita K. Short-Term Prognostic Impact of Arterial Stiffness in Older Adults Without Prevalent Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2019;74(6):1373-82. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13496
- Huang WM, Sung SH, Yu WC, Cheng HM, Huang CJ, Guo CY, et al. Perturbations of pulsatile hemodynamics and clinical outcomes in patients with acute heart failure and reduced, mid-range or preserved ejection fraction. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220183. doi: 10.1371/journal.pone.0220183
- Hoshida S, Tachibana K, Shinoda Y, Minamisaka T, Seo M, Yano M, et al. Relation of left atrial overload indices with prognostic endpoints in heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(3):1784-91. doi: 10.1002/ehf2.13865
- Taniguchi N, Miyasaka Y, Suwa Y, Harada S, Nakai E, Shiojima I. Heart Failure in Atrial Fibrillation – An Update on Clinical and Echocardiographic Implications. *Circ J.* 2020;84(8):1212-7. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0258
- Yang E, Vaishnav J, Song E, Lee J, Schulman S, Calkins H, et al. Atrial fibrillation is an independent risk factor for heart failure hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):2918-27. doi: 10.1002/ehf2.13836
- Adhikaree A, Malla R, Sah RK, Maskey A, Rajbhandari S, Sharma D, et al. Echocardiographic assessment of Diastolic Function in patients with Atrial Fibrillation. *Nepalese Heart J.* 2019;16(2):17-21. doi: 10.3126/njh.v16i2.26312
- Jeun B, Hikoso S, Nakatani D, Mizuno H, Suna S, Kitamura T, et al. Prognostic Impact of Echocardiographic Diastolic Dysfunction on Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction – Insights From the PURSUIT-HFpEF Registry. *Circ J.* 2021;86(1):23-33. doi: 10.1253/circj.CJ-21-0300
- Pagliaro BR, Mincione G, Taormina A, Ceriotti C, Poggio L, Cannata F, et al. Atrial arrhythmias and heart failure: A “modern view” of an old paradox. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2023;46(5):395-408. doi: 10.1111/pace.14697

# Залежність показників локальної жорсткості загальних сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу від наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні

А. О. Богун<sup>ORCID</sup>\*

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

**Мета роботи** – оцінити пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій (ЗагСА) у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії та порівняти їх у групах хворих зі стенозом <50 % сонних артерій (СА) та без нього.

**Матеріали і методи.** До дослідження залучили 48 пацієнтів із ГХ II стадії, середній вік – 55,9 року, 45,8 % чоловіків. Дослідили основні антропометричні дані, лабораторні показники ліпідного та вуглеводного обміну, креатинін, QIMT, показники локальної жорсткості: діаметр артерій, розтяжність, DC, CC, індекси жорсткості  $\alpha$ ,  $\beta$ , локальну PWV, тиск та індекс аугментації (з використанням технологій RF-QIMT, RF-QAS). Виконали статистичний аналіз; вірогідність відмінностей – на рівні  $p < 0,05$ .

**Результати.** Атерома СА зі стенозом до 50 % виявлена у 48 % обстежених, які старші за віком. У цих пацієнтів визначили збільшення діаметра судин на 4,6 %, індексу  $\alpha$  – на 28,0 %, індексу  $\beta$  – на 27,7 %, PWV – на 14,7 %, товщини комплексу інтима-медіа (КИМ) – на 12,5 %. Позитивний кореляційний зв'язок середньої сили встановлено для віку, товщини КИМ, рівня ліпопротеїдів високої щільності, рівня креатиніну та показників локальної жорсткості (розтяжність, CC, PWV, індекси  $\alpha$ ,  $\beta$ ). Наявність бляшки в СА асоціюється з граничними рівнями товщини КИМ лівої ЗагСА понад 698  $\mu\text{m}$  (чутливість 65,2 %, специфічність 86,6 %,  $p < 0,01$ ), для правої – понад 598  $\mu\text{m}$  (чутливість 73,9 %, специфічність 66,6 %,  $p < 0,01$ ). Втім, доведено більшу залежність від віку, ніж від наявності атероми. Разом із тим, відношення шансів наявності бляшки зростає в 2,99 раза ( $p = 0,0065$ ) зі збільшенням діаметра ЗагСА понад 7,94 мм, а в мультиваріантній моделі з включенням віку – в 2,6 раза ( $p = 0,036$ ), при цьому вік не має вірогідного ( $p = 0,301$ ) впливу на прогноз.

**Висновки.** В осіб із ГХ II стадії наявність атеросклерозу СА зі стенозами до 50 % асоціюється з достовірним збільшенням діаметра судин незалежно від віку. Товщина КИМ ЗагСА більше залежить від віку пацієнтів із ГХ.

**Ключові слова:**  
атеросклероз,  
жорсткість  
судинної стінки,  
атеросклеротична  
бляшка.

Запорізький  
медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 1(142).  
С. 11-18

\*E-mail:  
yaroshangelina@gmail.  
com

## Dependence of local carotid arterial stiffness on the presence of atherosclerotic plaque in the carotid basin in hypertensive patients

A. O. Bohun

**Aim.** To evaluate the viscoelastic properties of the common carotid arteries (CCA) in patients with stage II hypertension (HTN) and to compare these indicators between groups with and without carotid artery (CA) stenosis <50 %.

**Materials and methods.** The study included 48 patients with stage II HTN, mean age – 55.9 years, 45.8 % men. Basic anthropometric data, laboratory parameters of lipid and carbohydrate metabolism, creatinine, quality intima-media thickness (QIMT), local stiffness indicators: artery diameter, distensibility, distensibility coefficient (DC), compliance coefficient (CC), stiffness indices  $\alpha$ ,  $\beta$ , local pulse wave velocity (PWV), pressure and augmentation index (using RF-QIMT, RF-QAS technologies) were studied. Statistical analysis was performed,  $p$  values of  $< 0.05$  were considered statistically significant.

**Results.** CA atheromas with stenosis up to 50 % were found in 48 % of the examined, they were older with higher parameters of vessel diameter by 4.6 %, QIMT – by 12.5 %,  $\alpha$  index – by 28.0 %,  $\beta$  index – by 27.7 %, and PWV – by 14.7 %. A medium-strength positive correlation has been revealed for age, QIMT, HDL, creatinine level and local stiffness parameters (distensibility, CC, PWV, indices  $\alpha$ ,  $\beta$ ). The atherosclerotic plaque (ASP) presence in the CA was associated with the limit levels of the left CCA QIMT over 698  $\mu\text{m}$  (sensitivity 65.2 %, specificity 86.6 %,  $p < 0.01$ ), of the right – over 598  $\mu\text{m}$  (sensitivity 73.9 %, specificity 66.6 %,  $p < 0.01$ ). However, a greater dependence on age than on the presence of atheroma has been proven. At the same time, the odds ratio of the ASP presence was 2.99-fold higher ( $p = 0.0065$ ) with an increase in the CCA diameter of more than 7.94 mm, and in the multivariate model incorporating age – 2.6-fold higher ( $p = 0.036$ ), while age has not impacted significantly ( $p = 0.301$ ) the prognosis.

**Conclusions.** In individuals with stage II HTN, the presence of CA atherosclerosis with stenosis up to 50 % is associated with a significant increase in vessel diameter regardless of age. CCA intima media thickness depends more on the age of hypertensive patients.

**Keywords:**  
atherosclerosis,  
vascular wall  
stiffness,  
atherosclerotic  
plaque.

Zaporozhye  
medical journal.  
2024;26(1):11-18

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються першими в структурі смертності в більшості країн світу внаслідок свого повільного розвитку й часто безсимптомного прогресування. У науковій спільноті не вгасає інтерес до нових маркерів атеросклерозу, що допоможуть діагностувати ССЗ на ранніх стадіях і сприятимуть запобіганню майбутнім несприятливим серцево-судинним подіям [1,2,3].

Дослідити жорсткість артерій і товщину комплексу інтима-медіа (КИМ) можна на початкових фазах

природного перебігу серцево-судинних захворювань, що повільно розвиваються в напрямі утворення атеросклеротичних бляшок. Атеросклероз сонних артерій є основною причиною церебральних ішемічних інсультів, яким потенційно можна запобігти [4]. Атеросклеротичне ураження судин розпочинається у молодому віці, латентно прогресує роками до утворення бляшок [5]. Їх наявність у сонних артеріях – потужний предиктор кардіоваскулярних подій, але вони з'являються на більш пізніх стадіях захворювання, ніж потовщення КИМ і збіль-

шення показників артеріальної жорсткості. Показано, що останні параметри є неінвазивними біомаркерами атеросклеротичного ураження судин навіть на безсимптомних стадіях захворювання, що тісно пов'язані з ішемічним інсультом [6,7,8,9].

Ідентифікація осіб із субклінічним атеросклерозом, які переважно належать до груп проміжного або низького ризику, може бути використана для переоцінки серцево-судинного ризику та ранньої ефективної профілактики захворювань серцево-судинної системи [6,7,8,9], адже особи з низьким серцево-судинним ризиком можуть обмежитись модифікацією способу життя, а пацієнтам високого ризику обов'язково потрібне додаткове призначення медикаментозної терапії [10]. Однак цінність вимірювання показників жорсткості та товщини КІМ для покращення моделей оцінювання ризику серцево-судинних подій залишається дискусійною, і чинні рекомендації з первинної профілактики ССЗ досить обмежені щодо значущості цих показників [10].

Клінічне використання параметрів жорсткості обмежене відсутністю стандартизованих методів і контрольних значень для артерій, уражених атеросклерозом. За даними метааналізу 2015 року, незалежно від того, який показник жорсткості було використано, більшість досліджень показали, що підвищена жорсткість сонної артерії (або зниження розтяжності) пов'язана з наявністю каротидної бляшки, ступенем атеросклерозу та випадковим інсультом. Між тим, повідомляли про певну кількість досліджень, де показано незначний вплив атеросклеротичної бляшки на еластичність і жорсткість судин [11]. Тому актуальними залишаються дослідження, що мають на меті з'ясувати, чи передують погіршення локальних показників жорсткості утворенню бляшок. Чи можуть зміни показників розтяжності відбуватися ще до утворення явної атероми, що відповідає класичному визначенню бляшки, через інші активні процеси, як-от субклінічне запалення, кальцифікація, що прогресує, (наприклад, в осіб із хворобами нирок), і фрагментація еластину? Чи впливає атерома сонної артерії на швидкість пульсової хвилі (PWV) та індекси, розраховані за формою хвилі, отримані в клінічних умовах? На жаль, у доступній фаховій літературі бракує даних щодо цих питань.

## Мета роботи

Оцінити пружно-еластичні властивості загальних сонних артерій у пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії та порівняти їх у групах хворих зі стенозом <50 % сонних артерій та без нього.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 48 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії віком від 26 до 80 років (середній вік –  $55,9 \pm 11,2$  року); серед пацієнтів 45,8 % чоловіків. Критерії залучення включали ознаки ГХ II ступеня: наявність гіпертрофії лівого шлуночка та/або наявність атеросклеротичної бляшки зі стенозом <50 %, та/або пульсовий тиск >60 mmHg, та/або швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Діагностований цукровий діабет 2 типу – критерій виключення з дослідження.

Оцінювали 10-річний ризик серцево-судинної події за шкалою SCORE-2 та SCORE-2-OP (використовуючи офіційний додаток ESC), індекс маси тіла (ІМТ, за формулою: вага (кг) / зріст<sup>2</sup> (см)), обвід талії. З-поміж лабораторних показників вивчали глюкозу, ммоль/л; інсулін, мкМО/мл; індекс НОМА-ІR; загальний холестерин (ЗХ), ммоль/л; ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ммоль/л; ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ммоль/л; тригліцериди (ТГ), ммоль/л; креатинін, ммоль/л; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ, розраховано за формулою EPI), мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Дослідження сонних артерій (СА) виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) лінійним датчиком, використовуючи технології RF-QIMT, RF-QAS за загальноприйнятими правилами відповідно до консенсусного документа від 2012 року, Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004, 2006, 2011) [12]. Товщину КІМ і показники жорсткості виміряли в дистальному відділі загальної сонної артерії (ЗагСА) недалеко від місця біфуркації, відступивши принаймні 5 мм від неї, по дальній стінці в ділянці, вільній від атеросклеротичних бляшок. Бляшкою вважали вогнищеву структуру, що виступає в просвіт артерії щонайменше на 0,5 мм або на 50 % від навколишнього значення КІМ, або завтовшки >1,5 мм (значення від межі просвіт-інтима до межі медіа-адвентиція). Напівавтоматичне програмне забезпечення дало змогу зробити точні вимірювання КІМ на відрізьку стінки завдовжки 10 мм, генеруючи усереднене, стандартизоване значення (SD <20) – QIMT, μm.

За допомогою технології RF-QAS визначили параметри жорсткості загальної сонної артерії, виміряні в тій самій ділянці, де розраховано QIMT: D, мм – діаметр артерії в діастолу; розтяжність (ΔD); коефіцієнт розтяжності (DC), 1/кПа; коефіцієнт податливості (CC), мм<sup>2</sup>/кПа; індекс жорсткості α, безрозмірний; індекс жорсткості β, безрозмірний; локальна PWV, м/с – швидкість пульсової хвилі; LocPsys, LocPdia, mmHg – локальний систолічний / діастолічний артеріальний тиск; P(T1), mmHg – тиск у T1 – точці максимального тиску поверненої пульсової хвилі; AP – тиск аугментації, mmHg; індекс аугментації (Aix) [13,14].

Статистичний аналіз виконали за допомогою програми Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JРZ8041382130ARCN10-J) і MedCalc 10.2.0.0. Кількісні величини наведено як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD); якісні показники – як абсолютну частоту (n (%)). Для визначення методу аналізу кількісні показники перевірили на нормальність розподілу, використовуючи критерій Шапіро–Вілка. Згідно з цим критерієм, при значенні p < 0,05 розподіл визначено як такий, що відрізняється від нормального. Як дані з нормальним типом розподілу визначили вік (p = 0,79), зріст (p = 0,26), масу тіла (p = 0,08), обвід талії (p = 0,14), інсулін (p = 0,10), загальний холестерин (p = 0,59), ЛПНЩ (p = 0,55), креатинін (p = 0,06), ШКФ (p = 0,26), LQIMT (p = 0,97), RQIMT (p = 0,35), а також показники локального тиску: LocPsys (p = 0,45), LocPdia (p = 0,17) і P(T1) (p = 0,70). До показників з розподілом, що відрізнявся від нормального, належали SCORE (p = 0,026), ІМТ (p < 0,001), відсоток жиру (p = 0,005), кількість пачко-років куріння (p < 0,001), глюкоза крові (p < 0,001), індекс НОМА-ІR (p = 0,049), ЛПВЩ



( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p < 0,001$ ), а також локальні параметри жорсткості ( $\Delta D$ ,  $D$ ,  $DC$ ,  $CC$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $PWV$  –  $p < 0,001$ ) і тиску ( $AP$ ,  $Aix$  –  $p < 0,001$ ).

Різницю кількісних показників, що встановлені у групах дослідження, визначали методом непараметричної статистики для даних із розподілом, який відрізнявся від нормального, використовуючи критерій Mann–Whitney U test; для даних із нормальним розподілом застосували t-критерій Стьюдента. Кореляційний аналіз кількісних показників виконали, використавши параметри достовірності Спірмена для даних, що не відповідали нормальному розподілу, Пірсона – для параметрів із нормальним типом розподілу. Для виявлення оптимальної точки розподілу кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності) виконали ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Для оцінювання асоціації показників жорсткості судинної стінки з атерою в каротидному басейні здійснили логістичний регресійний аналіз із побудовою уніваріантних і мультіваріантних моделей прогнозу. Дані наведено як відношення шансів (ВШ) і довірчі інтервали (ДІ). Відмінності вважали вірогідними при значеннях  $p < 0,05$ .

## Результати

З-поміж 48 хворих на гіпертонічну хворобу 25 (52 %) осіб не мали атеросклеротичного ураження сонних артерій (без атером). У таблиці 1 наведено основні демографічні, антропометричні, лабораторні показники пацієнтів, яких поділили на групи залежно від наявності атеросклеротичної бляшки в сонних артеріях. Пацієнти з атеросклеротичними бляшками виявилися старшими (59,3 vs 52,3 року,  $p = 0,04$ ).

Порівняння параметрів жорсткості та товщини КІМ правої та лівої сонних артерій (табл. 2) не показало достовірної різниці між ними.

Для наступного аналізу використали найгірші показники жорсткості правої або лівої сонних артерій. У результаті кореляційного аналізу в групі хворих на ГХ ( $n = 48$ ) визначили достовірні зв'язки ( $p < 0,05$ ) віку та розтяжності ( $r = 0,37$ ),  $DC$  ( $r = 0,42$ ),  $CC$  ( $r = 0,39$ ),  $PWV$  ( $r = 0,46$ ), індексів  $\alpha$  ( $r = 0,52$ ),  $\beta$  ( $r = 0,54$ ),  $LocPdia$  ( $r = -0,4$ ). Кореляційний зв'язок між віком і діаметром артерії не виявлено.

Використовуючи метод кореляційного аналізу Спірмена, встановили такі кореляційні зв'язки між показниками жорсткості та антропометричними даними ( $p < 0,05$ ): балом SCORE та діаметром артерії ( $r = 0,33$ ),  $Aix$  ( $r = 0,38$ ),  $LQIMT$  ( $r = 0,49$ ); зростом і  $CC$  ( $r = 0,51$ ), індексом  $\alpha$  ( $r = -0,48$ ), індексом  $\beta$  ( $r = -0,46$ ),  $PWV$  ( $r = -0,43$ ),  $Aix$  ( $r = -0,34$ ); вагою та індексом  $\alpha$  ( $r = -0,31$ ),  $RQIMT$  ( $r = -0,30$ ); обводом талії та діаметром артерії ( $r = 0,30$ ). Під час аналізу кореляцій між показниками жорсткості та лабораторними даними ( $p < 0,05$ ) не виявлено значущого зв'язку між рівнем глюкози, рівнем загального холестерину, ЛПНЩ, ШКФ і параметрами жорсткості, товщиною КІМ ( $p < 0,05$ ). Втім, встановили вірогідні кореляції ( $p < 0,05$ ) рівня інсуліну та розтяжності ( $r = -0,58$ ),  $AP$  ( $r = -0,76$ ),  $Aix$  ( $r = -0,70$ ); індексу НОМА та розтяжності ( $r = -0,60$ ),  $AP$  ( $r = -0,73$ ),  $Aix$  ( $r = -0,65$ ); рівня ЛПВЩ і розтяжності ( $r = -0,47$ ),  $CC$  ( $r = -0,47$ ), індексу  $\alpha$  ( $r = 0,51$ ),

**Таблиця 1.** Загальна характеристика хворих на гіпертонічну хворобу II стадії в групах, розподілених за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на ГХ без каротидної атерому, n = 25	Група хворих на ГХ із каротидною атерою, n = 23	p
Вік, роки	52,8 ± 12,4	59,3 ± 8,8	0,04
Зріст, см	170,6 ± 12,2	170,6 ± 8,9	0,99
Вага, кг	88,7 ± 17,1	85,1 ± 12,3	0,47
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,5 ± 5,4	29,2 ± 3,3	0,48
Обвід талії, см	95,9 ± 12,4	95,4 ± 8,6	0,89
Бал SCORE	14,4 ± 10,3	15,0 ± 7,2	0,54
Глюкоза, ммоль/л	5,1 ± 1,1	5,9 ± 1,6	0,33
Інсулін, мкМО/мл	12,7 ± 1,6,0	13,6 ± 6,9	0,80
Індекс НОМА-IR	3,3 ± 1,7	3,6 ± 2,1	0,95
ЗХ, ммоль/л	6,0 ± 1,1	6,2 ± 1,7	0,82
ЛПНЩ, ммоль/л	3,4 ± 1,1	3,9 ± 1,5	0,47
ЛПВЩ, ммоль/л	1,9 ± 0,8	1,5 ± 0,4	0,40
ТГ, ммоль/л	2,2 ± 1,4	1,8 ± 1,6	0,25
Креатинін, ммоль/л	0,096 ± 0,024	0,096 ± 0,017	0,98
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	72,3 ± 21,6	68,4 ± 9,4	0,47

Дані сформовано з власних спостережень; для кількісних показників наведено середні значення ± SD (стандартне відхилення).

**Таблиця 2.** Порівняння параметрів QIMT і показників жорсткості лівої та правої сонних артерій в осіб із гіпертонічною хворобою II стадії

Показник, одиниці вимірювання	Права ЗагСА	Ліва ЗагСА	p
QIMT, $\mu m$	628,8 ± 118,3	620,6 ± 109,2	0,15
$\Delta D$ , $\mu m$	300,6 ± 141,3	300,5 ± 141,4	0,87
D, мм	7,9 ± 0,9	7,9 ± 0,9	0,66
DC, 1/кПа	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,64
CC, мм <sup>2</sup> /кПа	0,7 ± 0,4	0,7 ± 0,3	0,88
$\alpha$ , безрозмірний	6,8 ± 4,6	6,6 ± 4,0	0,77
$\beta$ , безрозмірний	13,8 ± 9,2	13,3 ± 8,0	0,75
PWV, м/с	8,9 ± 2,7	8,8 ± 2,5	0,61
LocPsys, mmHg	124,0 ± 18,8	124,2 ± 18,5	0,74
LocPdia, mmHg	80,8 ± 11,2	81,6 ± 10,2	0,74
P(T1), mmHg	117,6 ± 18,4	117,4 ± 18,3	0,42
AP, mmHg	3,5 ± 4,8	2,9 ± 3,4	0,70
Aix, %	3,2 ± 7,0	2,8 ± 6,6	0,86

Дані сформовано з власних спостережень; для кількісних показників наведено середні значення ± SD (стандартне відхилення).

індексу  $\beta$  ( $r = 0,52$ ),  $PWV$  ( $r = 0,41$ ),  $Aix$  ( $r = 0,44$ ); рівня креатиніну та розтяжності ( $r = -0,42$ ),  $DC$  ( $r = 0,35$ ),  $CC$  ( $r = 0,41$ ), індексу  $\alpha$  ( $r = -0,48$ ), індексу  $\beta$  ( $r = -0,47$ ),  $PWV$  ( $r = -0,41$ ),  $Aix$  ( $r = 0,44$ ). Показник QIMT мав достовірну кореляцію з показниками жорсткості ( $p < 0,05$ ): розтяжністю ( $r = -0,27$ ), діаметром ( $p = 0,34$ ),  $DC$  ( $r = 0, -0,39$ ),  $CC$  ( $r = -0,29$ ), індексом  $\alpha$  ( $r = 0,42$ ), індексом  $\beta$  ( $r = 0,42$ ),  $PWV$  ( $r = 0,42$ ), – але не мав кореляції з показниками тиску ( $AP$ ,  $Aix$ ) (таблиця 3).

За показниками QIMT і параметрами жорсткості порівняли артерії, в яких є атеросклеротична бляшка, та ті, що не уражені стенозуючим атеросклерозом. Використавши U-критерій Манна–Вітні, виявили вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ) у хворих на ГХ за п'ятьма показниками жорсткості ( $p < 0,05$ ). Так, показник QIMT вищий на артеріях із бляшкою на 12,5 % ( $p = 0,001$ ), визначили також більший діаметр ураженої артерії – на 4,6 % ( $p < 0,01$ ), більший індекс  $\alpha$  – на 28,0 % ( $p = 0,04$ ), індекс  $\beta$  – на 27,7 % ( $p = 0,04$ ),  $PWV$  – на 14,7 % ( $p = 0,03$ ) (табл. 4).

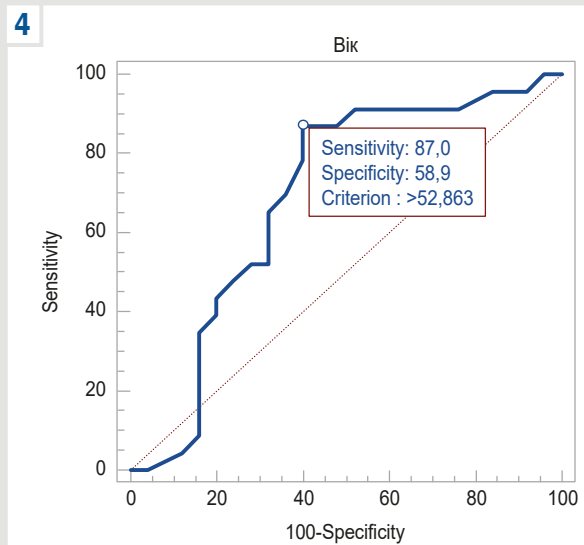
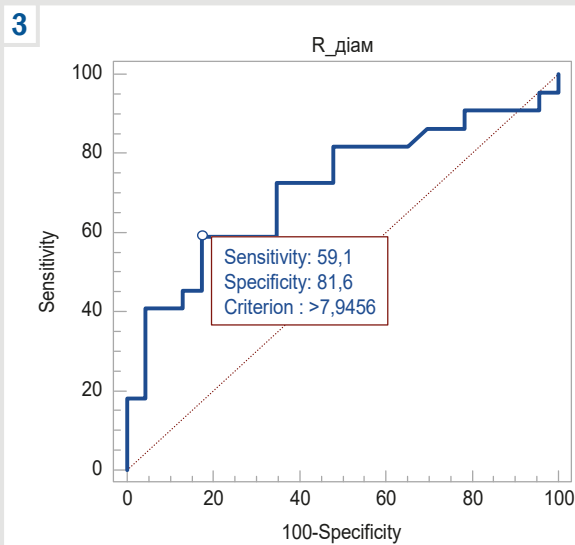
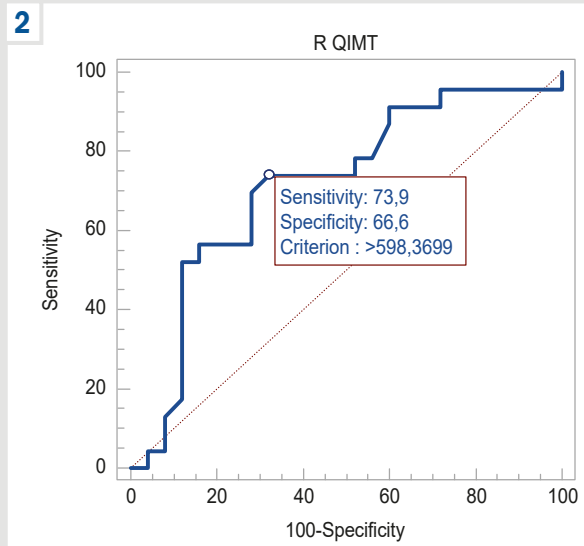
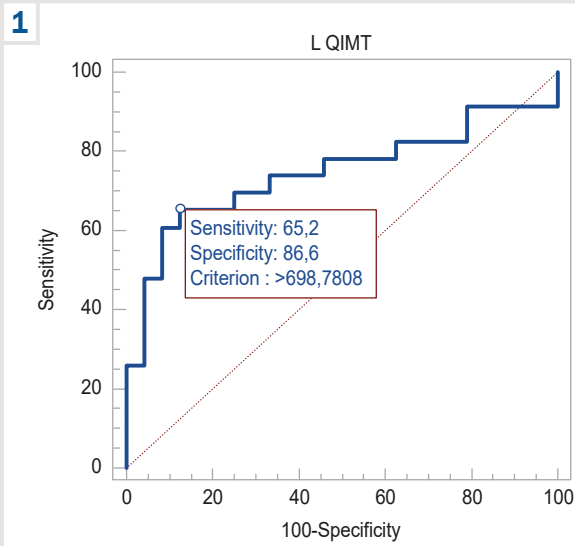


Рис. 1. Точка розподілу величини QIMT лівої сонної артерії за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки, за даними ROC-аналізу.

Рис. 2. Точка розподілу величини QIMT правої сонної артерії за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки, за даними ROC-аналізу.

Рис. 3. Точка розподілу величини діаметра правої сонної артерії за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки, за даними ROC-аналізу.

Рис. 4. Точка розподілу віку за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки, за даними ROC-аналізу.

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між показниками жорсткості та демографічними, антропометричними, лабораторними параметрами

Показник	Вік	SCORE	Зріст	Вага	Інсулін	Індекс НОМА	ЛПВЩ	Креатинін	QIMT
RQIMT	-	-	-	-0,30	-	-	-	-	-
LQIMT	-	0,49	-	-	-	-	-	-	-
ΔD	0,37	-	-	-	-0,58	-0,60	-0,47	-0,42	-0,27
D	-	0,33	-	-	-	-	-	-	0,34
DC	0,42	-	-	-	-	-	-	0,35	-0,39
CC	0,39	-	0,51	-	-	-	-0,47	0,41	-0,29
α	0,52	-	-0,48	-0,31	-	-	0,51	-0,48	0,42
β	0,54	-	-0,46	-	-	-	0,52	-0,47	0,42
PWV	0,46	-	-0,43	-	-	-	0,41	-0,41	0,42
AP	-	-	-	-	-0,76	-0,73	-	-	-
Aix	-	0,38	0,38	-	-0,70	-0,65	0,44	0,44	-

Дані сформовано з власних спостережень; наведена коефіцієнт кореляції, де  $p < 0,05$ .

Для пошуку точки розподілу для показника товщини КІМ залежно від наявності бляшки в ЗагСА виконали ROC-аналіз. Як граничний рівень товщини КІМ лівої сонної артерії у групі з атеросклеротичною бляшкою визначено величину понад 698  $\mu\text{m}$  (чутливість 65,2 %, специфічність 86,6 %,  $p < 0,01$ ), для правої сонної артерії – понад 598  $\mu\text{m}$  (чутливість 73,9 %, специфічність 66,6 %,  $p < 0,01$ ) (рис. 1, 2).

Визначили точки розподілу для діаметра загальної сонної артерії та віку залежно від наявності бляшки в каротидному басейні: для діаметра правої загальної сонної артерії у хворих з атеросклеротичною бляшкою – на рівні понад 7,94 мм (чутливість 59,1 %, специфічність 81,6 %,  $p = 0,005$ ) (рис. 3), для діаметра загальної сонної артерії зліва – дані недостовірні. Для віку критерій визначено на рівні понад 52,86 року (чутливість 87,0 %, специфічність 58,9 %,  $p = 0,01$ ) (рис. 4).

Надалі для оцінювання залежності показників локальної жорсткості загальних сонних артерій від наявності атерому в каротидному басейні побудували уніваріантні моделі. Результати наведено в таблиці 5.

У результаті логістичного регресійного аналізу не встановлено залежності між наявною бляшкою в загальній сонній артерії та локальною швидкістю кровообігу, індексами жорсткості  $\alpha$  і  $\beta$ , віком. Статистично значущими були зв'язки між наявною атерою та діаметром загальних сонних артерій, товщиною КІМ.

Для стандартизації показників товщини КІМ, діаметра ЗагСА за віком створено мультіваріантні моделі (табл. 6, 7). Доведено відсутність впливу віку на показник діаметра ЗагСА ( $p = 0,014$ ). Включення віку до мультіваріантної моделі наявності бляшки в загальній сонній артерії не зменшує прогностичного значення діаметра ЗагСА. Згідно з уніваріантною моделлю (без урахування віку), у разі перевищення діаметра правої ЗагСА понад 7,94 мм відношення шансів наявності каротидної атерому збільшується в 2,99 раза ( $p = 0,0065$ ), а в мультіваріантній моделі (табл. 6), що включала вік, – в 2,6 раза ( $p = 0,036$ ); при цьому вік не мав вірогідного впливу на прогноз ( $p = 0,301$ ).

У разі включення в мультіваріантну модель (табл. 7) показника QIMT правої сонної артерії, втрачається достовірність впливу товщини КІМ на наявність атерому. В уніваріантній моделі (без урахування віку) у разі перевищення QIMT справа понад 598  $\mu\text{m}$  відношення шансів наявності каротидної атерому збільшується в 1,0066 раза ( $p = 0,014$ ), а в мультіваріантній моделі, де враховано вік, відношення шансів не є достовірним (в 1,0053 раза,  $p = 0,09$ ).

## Обговорення

Ідентифікація осіб із субклінічним атеросклерозом потрібна для оцінювання необхідності раннього медикаментозного втручання щодо захисту судин. Хоча наявність атеросклеротичної бляшки є потужним предиктором кардіоваскулярного ризику, погіршення показників товщини КІМ і жорсткості артеріальної стінки можуть бути зафіксовані раніше. Тому їх можна визначити як новий важливий маркер каротидного атеросклерозу [3,15].

**Таблиця 4.** Порівняння товщини КІМ і параметрів локальної жорсткості судин у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії залежно від наявності атеросклеротичної бляшки

Показник, одиниці вимірювання	Група хворих на ГХ без каротидної атерому, n = 25	Група хворих на ГХ з каротидною атерою, n = 23	% різниці	p
QIMT, $\mu\text{m}$	618,8 $\pm$ 112,7	707,5 $\pm$ 161,1	12,5	0,001
$\Delta D$ , $\mu\text{m}$	303,3 $\pm$ 117,5	275,8 $\pm$ 135,7	10,0	0,192
D, мм	7,8 $\pm$ 1,3	8,2 $\pm$ 0,9	4,6	0,008
DC, 1/кПа	0,02 $\pm$ 0,01	0,01 $\pm$ 0,01	26,2	0,090
CC, мм <sup>2</sup> /кПа	0,7 $\pm$ 0,3	0,7 $\pm$ 0,4	9,0	0,161
$\alpha$ , безрозмірний	5,7 $\pm$ 3,4	8,0 $\pm$ 4,8	28,0	0,042
$\beta$ , безрозмірний	11,6 $\pm$ 6,8	16,1 $\pm$ 9,6	27,7	0,041
PWV, м/с	8,2 $\pm$ 2,0	9,7 $\pm$ 3,0	14,7	0,031
LocSys, mmHg	122,4 $\pm$ 17,1	123,8 $\pm$ 17,2	1,1	0,817
LocPdia, mmHg	81,4 $\pm$ 11,8	81,2 $\pm$ 11,8	0,3	0,781
P(T1), mmHg	116,7 $\pm$ 17,8	110,1 $\pm$ 12,5	6,1	0,140
AP, mmHg	3,3 $\pm$ 4,6	2,1 $\pm$ 2,1	58,9	0,596
Aix, %	3,4 $\pm$ 6,7	2,5 $\pm$ 4,4	38,1	0,532

Дані сформовано з власних спостережень; для кількісних показників наведено середні значення  $\pm$  SD (стандартне відхилення).

**Таблиця 5.** Показники уніваріантних моделей зв'язку товщини КІМ, параметрів жорсткості з наявністю атеросклеротичної бляшки в загальних сонних артеріях у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

Параметр	Відношення шансів	95 % ДІ	p
PWV зліва	1,1007	0,8483–1,4284	0,4702
PWV справа	1,2190	0,9544–1,5569	0,0910
D зліва	1,8033	0,8951–3,6334	0,0417
D справа	2,9918	1,2194–7,3408	0,0065
$\alpha$ зліва	1,0392	0,8797–1,2276	0,6496
$\alpha$ справа	1,1189	0,9622–1,3011	0,1144
$\beta$ зліва	1,0185	0,9374–1,1067	0,6634
$\beta$ справа	1,0573	0,9808–1,1397	0,1157
QIMT зліва	1,0062	1,0012–1,0112	0,0054
QIMT справа	1,0066	1,0009–1,0124	0,0141
Вік	1,0599	0,9999–1,1237	0,0506

Дані сформовано з власних спостережень; наведено показники відношення шансів зі значенням 95 % довірчого інтервалу та рівнем достовірності.

**Таблиця 6.** Мультіваріантна модель ( $p = 0,0141$ ) залежності діаметра ЗагСА від наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

Параметр	Відношення шансів	95 % ДІ	p
D справа	2,5997	1,0604–6,3738	0,03679
Вік	1,0343	0,97031,1025	0,3012

Дані сформовано з власних спостережень; наведено показники відношення шансів зі значенням 95 % довірчого інтервалу та рівнем достовірності.

**Таблиця 7.** Мультіваріантна модель ( $p = 0,0247$ ) залежності товщини КІМ ЗагСА від наявності атеросклеротичної бляшки каротидного басейну у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії

Параметр	Відношення шансів	95 % ДІ	p
QIMT справа	1,0053	0,9991–1,0115	0,09287
Вік	1,0388	0,9737–1,1083	0,2485

Дані сформовано з власних спостережень; наведено показники відношення шансів зі значенням 95 % довірчого інтервалу та рівнем достовірності.

Встановлено, що товщина КІМ дійсно пов'язана з майбутніми серцево-судинними подіями [16,17]. Втім, під час порівняння в популяції моделі класифікації індивідуального ризику за класичними факторами ризику з моделлю, що включала товщину КІМ, визначено: класифікація не призвела до значущого покращення у дослідженнях Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) та The Paroi Arterielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) [18,19]. Почасти це може бути пов'язано з тим, що ручне вимірювання в В-режимі демонструє вищу суб'єктивність оператора та не є достатньо точним, адже у здорових людей середня товщина КІМ становить 400–750  $\mu\text{m}$ , швидкість прогресування – 6–10  $\mu\text{m}$  на рік [20,21,22]. Тому висока точність є обов'язковою для вимірювання КІМ і, насамперед, його змін.

Один із механізмів стандартизації вимірювання показників КІМ та артеріальної жорсткості – використання новітніх автоматизованих методів складного аналізу судинної механіки. Напівавтоматичне програмне забезпечення дає змогу робити точні вимірювання на довжині 10 мм, генеруючи усереднене, стандартизоване значення із виконанням 150 вимірювань на сегменті ЗагСА завдовжки 10 мм; вимірювання відбувається миттєво за допомогою аналізу радіочастотного сигналу (RF). Кількість радіочастотних зразків при цьому вища (понад 400), ніж пікселів у відповідному відеозображенні (майже 50), а отже просторова роздільна здатність і точність системи на базі RF значно кращі. Саме такі стандартизовані вимірювання мають більшу точність, відтворюваність, легкість виконання, відповідатимуть більшості еталонних значень, що встановлені в світових дослідженнях [20,21].

У нашому дослідженні права та ліва сонні артерії достовірно не відрізнялися за показником QIMT, що вірогідно вищий в артеріях, які мають атеросклеротичну бляшку; визначені точки розподілу на рівні 598  $\mu\text{m}$  та 698  $\mu\text{m}$  відповідно з відношенням шансів щодо наявності атеросклеротичної бляшки для лівої СА – 1,00062 (95 % ДІ 1,0009–1,0124,  $p = 0,024$ ), для правої – 1,00066 (95 % ДІ 1,00012–1,0112,  $p = 0,014$ ). Це є значно меншою межею, ніж наведене в рекомендаціях European Society of Cardiology (ESC) guidelines значення 0,9 мм для патологічної товщини КІМ [10]. У систематичному огляді The Lancet Global Health за авторством P. Song et al. показано: 28 % осіб віком 30–79 років мають аномальну товщину КІМ – понад 1 мм [5]. Тому доречним буде використання номограм відповідно до статі та віку для індивідуального визначення межі підвищення показника QIMT; ці номограми створено на основі даних, що одержані у результаті RF-дослідження судинної стінки у 22 708 осіб [21,22].

Щодо використання показників каротидної жорсткості під час індивідуального оцінювання ризику та моніторингу лікування, встановлено обмеження – відсутність контрольних значень відповідно до віку, статі й артеріального тиску. Виявлено істотні відмінності процедур валідації та оцінювання відтворюваності різних методів вимірювання параметрів жорсткості, а також немає методу, що визначений як «золотий стандарт», для локального або регіонального вимірювання жорсткості артерій *in vivo*. Це ускладнює, а інколи й робить неможливим порівняння результатів різних досліджень, що виконані з використанням різного обладнання [11].

Тому необхідні нові дослідження для порівняння показників, що виміряні за стандартизованими методиками.

Підвищення жорсткості артерій – характерна ознака старіння, оскільки відбиває зміни механічних властивостей артеріальної стінки, спричинені віковою просторовою дезорганізацією та фрагментацією еластину, що прогресують, а також накопиченням і зміною структури колагену [23]. За даними нашого дослідження, більшість параметрів жорсткості (розтяжність, DC, CC, індекси  $\alpha$  і  $\beta$ , локальна PWV) мали позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з віком, але не виявили достовірної кореляції з діаметром артерій. Крім того, пацієнти з атеросклеротичною бляшкою вірогідно старші, ніж хворі, котрі не мали стенозуючого атеросклерозу.

У праці Lili Niu et al. показано, що параметри товщини каротидного КІМ і жорсткості, отримані за допомогою технології ультразвукового радіочастотного відстеження, мають значущу статистичну кореляцію з кількістю факторів ризику ССЗ у 160 безсимптомних осіб [24]. Отже, це також підтверджує, що названі анатомічні параметри потенційно можуть бути використані разом із критеріями QIMT для діагностики субклінічного атеросклерозу.

Метаболізм ліпідів має важливе значення в розвитку кардіоваскулярних ускладнень, і, за даними мета-аналізу [25], стандартні показники ліпідограми, а також нетрадиційні ліпідні маркери та співвідношення ліпідів пов'язані з жорсткістю артерій. Так, за даними авторів, тригліцериди мають найсильніші асоціації з жорсткістю артерій, часто пов'язані з ранніми стадіями ССЗ, особливо в пацієнтів із низьким рівнем ЛПНЩ. Встановлено також, що співвідношення ліпідів загалом краще, ніж будь-який із показників окремо, наприклад, співвідношення між жорсткістю артерій і відношенням ТГ/ЛПВЩ має найсильніші докази [26]. У нашому дослідженні встановлено кореляційний зв'язок помірної сили саме між параметрами жорсткості та ЛПВЩ, не виявлено – з іншими показниками ліпідограми.

Наявність артеріальної гіпертензії прискорює залежну від віку жорсткість судин через збільшення тиску розтягнення. Це спричиняє просторовий перерозподіл гладком'язових клітин судин і ремоделювання позаклітинного матриксу [15]. Показано, що жорсткість артерій впливає на прогноз серцево-судинної захворюваності та смертності [8], включаючи пацієнтів із гіпертонією, а антигіпертензивні препарати зменшують жорсткість артерій [27,28].

Група дослідників із Китаю здійснила когортне дослідження за участю осіб, старших за 40 років, без перенесеного інфаркту та інсульту, аритмій, атеросклеротичних бляшок. Автори застосовували таке саме апаратне забезпечення та технології, що використані в нашому дослідженні [29]. Встановили, що локальна PWV достовірно вища в обстежених із гіпертензією (9,9 м/с проти 9,2 м/с у тих, хто її не мав,  $p = 0,002$ ). Збільшення віку на кожні 10 років асоціювалося зі збільшенням діаметра на 0,27 мм, збільшенням PWV на 1,2 м/с, підвищенням індексу  $\alpha$  на 1,34,  $\beta$  – на 2,71. Підвищення систолічного артеріального тиску на кожні 10 мм рт. ст. пов'язане зі збільшенням діаметра на 0,15 мм, PWV – на 0,35 м/с,  $\alpha$  – на 0,13,  $\beta$  – на 0,15.

Інша група дослідників залучила 1847 здорових осіб для розроблення статистичних моделей індексів

жорсткості залежно від віку. Виявили, що вік зумовлював 53 % варіабельності модуля пружності, 39 % артеріальної податливості (СС), 47 % індексу жорсткості  $\beta$ , 56 % локальної швидкості пульсової хвилі загальної сонної артерії, а артеріальний тиск становив ще 7,5 % варіабельності [22]. Ці дані підтверджують необхідність використання номограм, де враховано вік, для індивідуального визначення межі підвищення не тільки QIMT, але й показників жорсткості.

У фаховій літературі описана значна варіабельність cut-off значень щодо індексу жорсткості  $\beta$ . Так, T. Wada et al. [30] досліджували загальні сонні артерії та виявили, що значення вище ніж 13 для цього показника розрізняє ступені атеросклерозу з чутливістю та специфічністю 80 %. У нашому дослідженні індекс  $\beta$  становив  $11,6 \pm 6,8$  в артеріях без бляшки,  $16,1 \pm 9,6$  – із бляшкою; це добре корелює із результатами названого дослідження [30]. Втім, M. Mokhtari-Dizaji et al. [31] повідомили про значно нижчі значення  $\beta$ -жорсткості сонної артерії: 6,12 – у групі контролю, 8,24 – при тяжкому каротидному атеросклерозі.

За даними H. Beaussier et al., C. Giannattasio et al., середнє систоло-діастолічне розтягнення сонної артерії становило 0,360–0,424 мм у бляшці, 0,451–0,507 мм – у прилеглій і контралатеральній стінках судин [32,33]. У нашому дослідженні не вимірювали показники розтягності в зоні стенозуючого атеросклеротичного ураження, вимірювання здійснили стандартизовано, відступивши 1 см від зони біфуркації, що не є типовою для формування бляшки. Проте і ці показники виявилися нижчими за наведені результати інших авторів ( $303,3 \pm 117,5$  для артерій без бляшки,  $275,8 \pm 135,7$  – із бляшкою).

Встановили кореляційний зв'язок середньої сили між QIMT та всіма дослідженими параметрами жорсткості, а наявність атеросклеротичної бляшки достовірно асоціювалася зі збільшенням діаметра артерії, підвищенням індексів  $\alpha$  та  $\beta$ , локальної PWV, але не мала достовірного зв'язку з розтягністю, показниками DC, CC. Параметри локального тиску (тиску аугментації, Aіx) не мали достовірного зв'язку ні з QIMT, ані з фактом наявності бляшки. Ці дані відповідають результатам багатьох досліджень, де також встановили, що розтягність сонної артерії суттєво пов'язана з наявністю і ступенем атеросклерозу [11,31,32,33]. Однак під час логістичного регресійного аналізу ми не встановили залежність між наявною бляшкою в загальній сонній артерії та локальною швидкістю кровообігу, індексами жорсткості  $\alpha$  і  $\beta$ , віком; у мультівариантному аналізі лише діаметр правої ЗагСА збільшує відношення шансів наявності каротидної атерому і не залежить від віку.

## Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії незалежно від віку граничними рівнями товщини КІМ лівої загальної сонної артерії слід вважати величину понад 698  $\mu\text{m}$  (чутливість 65,2 %, специфічність 86,6 %,  $p < 0,01$ ), для правої загальної сонної артерії – понад 598  $\mu\text{m}$  (чутливість 73,9 %, специфічність 66,6 %,  $p < 0,01$ ), з якими асоціюється наявність атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії відношення шансів наявності атеросклеротичної бляшки в

каротидному басейні зростає в 2,99 рази ( $p = 0,0065$ ) зі збільшенням діаметра загальної сонної артерії понад 7,94 мм і товщини КІМ (зліва – понад 698  $\mu\text{m}$ , справа – понад 598  $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,01$ ).

3. Сонним артеріям хворих на гіпертонічну хворобу в разі наявності атерому притаманні нижчі пружно-еластичні властивості внаслідок збільшення діаметра судини на 4,6 %, індексу  $\alpha$  – на 28,0 %, індексу  $\beta$  – на 27,7 %, PWV – на 14,7 %, а також товщини КІМ – на 12,5 %.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні пружно-еластичних властивостей сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом.

## Фінансування

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

## Конфлікт інтересів:

відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 19.12.2023

Схвалено до друку / Accepted: 26.12.2023

## Відомості про автора:

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

ORCID ID: 0009-0001-6998-1551

## Information about the author:



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

## References

1. Flore R, Ponziani FR, Tinelli G, Arena V, Fonnesu C, Nesci A, et al. New modalities of ultrasound-based intima-media thickness, arterial stiffness and non-coronary vascular calcifications detection to assess cardiovascular risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(8):1430-41.
2. Khan H, Shaikh F, Syed MH, Mamdani M, Saposnik G, Qadura M. Current Biomarkers for Carotid Artery Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. *Metabolites.* 2023;13(8):919. doi: 10.3390/metabo13080919
3. Fernández-Alvarez V, Linares Sánchez M, López Alvarez F, Suárez Nieto C, Mäkitie AA, Olsen KD, et al. Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis. *Cardiol Ther.* 2022;11(2):231-47. doi: 10.1007/s40119-022-00261-x
4. Messas E, Goudot G, Halliday A, Sitruk J, Mirault T, Khider L, et al. Management of carotid stenosis for primary and secondary prevention of stroke: state-of-the-art 2020: a critical review. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl M):M35-M42. doi: 10.1093/eurheartj/suaa162
5. Song P, Fang Z, Wang H, Cai Y, Rahimi K, Zhu Y, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(5):e721-9. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0
6. Zyriax BC, Dransfeld K, Windler E. Carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in healthy volunteers. *Ultrasound J.* 2021;13(1):17. doi: 10.1186/s13089-021-00218-6

7. Kurkowska-Jastrzebska I, Karlinski MA, Blazejewska-Hyzorek B, Sarzynska-Dlugosz I, Filipiak KJ, Czlonkowska A. Carotid intima media thickness and blood biomarkers of atherosclerosis in patients after stroke or myocardial infarction. *Croat Med J.* 2016;57(6):548-57. doi: [10.3325/cmj.2016.57.548](https://doi.org/10.3325/cmj.2016.57.548)
8. Georgianos PI, Vaios V, Eleftheriadis T, Zebekakis PE, Liakopoulos V. Pulse Wave Velocity Assessment for Cardiovascular Risk Prognostication in ESKD: Weighting Recent Evidence. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;19(1):4-11. doi: [10.2174/1570161118666200403142451](https://doi.org/10.2174/1570161118666200403142451)
9. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):1-11. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.025](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.025)
10. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(5):429. English, Spanish. doi: [10.1016/j.rec.2022.04.003](https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.003)
11. Boesen ME, Singh D, Menon BK, Frayne R. A systematic literature review of the effect of carotid atherosclerosis on local vessel stiffness and elasticity. *Atherosclerosis.* 2015;243(1):211-22. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.008](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.008)
12. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6. doi: [10.1159/000343145](https://doi.org/10.1159/000343145)
13. Meinders JM, Hoeks AP. Simultaneous assessment of diameter and pressure waveforms in the carotid artery. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(2):147-54. doi: [10.1016/j.ultrasmedbio.2003.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.10.014)
14. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation.* 1989;80(6):1652-9. doi: [10.1161/01.cir.80.6.1652](https://doi.org/10.1161/01.cir.80.6.1652)
15. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension.* 2018;72(4):796-805. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212)
16. Amato M, Veglia F, de Faire U, Giral P, Rauramaa R, Smit AJ, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis.* 2017;263:412-9. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.023](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.023)
17. Roumeliotis A, Roumeliotis S, Panagoutsos S, Theodoridis M, Argyriou C, Tavidou A, et al. Carotid intima-media thickness is an independent predictor of all-cause mortality and cardiovascular morbidity in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2019;41(1):131-8. doi: [10.1080/0886022X.2019.1585372](https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1585372)
18. Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, et al. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis.* 2007;192(2):363-9. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.017](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.017)
19. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J.* 2010;31(16):2041-8. doi: [10.1093/eurheartj/ehq189](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq189)
20. Willeit P, Tschiederer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation.* 2020;142(7):621-42. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361)
21. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J.* 2013;34(30):2368-80. doi: [10.1093/eurheartj/ehs380](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs380)
22. Uejima T, Dunstan FD, Arbustini E, Łoboz-Grudzień K, Hughes AD, Carerj S, et al. Age-specific reference values for carotid arterial stiffness estimated by ultrasonic wall tracking. *J Hum Hypertens.* 2020;34(3):214-22. doi: [10.1038/s41371-019-0228-5](https://doi.org/10.1038/s41371-019-0228-5)
23. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension.* 2009;54(1):3-10. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114)
24. Niu L, Zhang Y, Meng L, Xiao Y, Wong KK, Abbott D, et al. Detection of subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects using ultrasound radiofrequency-tracking technology. *PLoS One.* 2014;9(11):e111926. doi: [10.1371/journal.pone.0111926](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111926)
25. Baba M, Maris M, Jianu D, Luca CT, Stoian D, Mozos I. The Impact of the Blood Lipids Levels on Arterial Stiffness. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(3):127. doi: [10.3390/jcdd10030127](https://doi.org/10.3390/jcdd10030127)
26. Vallée A. Association Between Lipids and Arterial Stiffness for Primary Cardiovascular Prevention in a General Middle-Aged European Population. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:899841. doi: [10.3389/fcvm.2022.899841](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.899841)
27. Schettini IVG, Rios DRA, Figueiredo RC. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. *Curr Hypertens Rep.* 2023;25(5):61-70. doi: [10.1007/s11906-023-01238-4](https://doi.org/10.1007/s11906-023-01238-4)
28. Tufekci D, Sahutoglu T, Kara E. Investigating arterial stiffness in hypertensive individuals: Insights from ambulatory blood pressure monitoring and correlation with clinical and laboratory parameters [Internet]. Research Square. 2023. Available from: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-3079056/v1>
29. Wei Y, Wang M, Gui Y, Piao X, Sun C, Zhang X, et al. Carotid artery stiffness in rural adult Chinese: a cross-sectional analysis of the community-based China stroke cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(10):e036398. doi: [10.1136/bmjopen-2019-036398](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-036398)
30. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(3):479-82. doi: [10.1161/01.atv.14.3.479](https://doi.org/10.1161/01.atv.14.3.479)
31. Mokhtari-Dizaji M, Nikanjam N, Saberi H. Detection of initial symptoms of atherosclerosis using estimation of local static pressure by ultrasound. *Atherosclerosis.* 2005;178(1):123-8. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.008](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.008)
32. Beaussier H, Naggara O, Calvet D, Joannides R, Guegan-Massardier E, Gerardin E, et al. Mechanical and structural characteristics of carotid plaques by combined analysis with echotracking system and MR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(5):468-77. doi: [10.1016/j.jcmg.2011.01.017](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.01.017)
33. Giannattasio C, Faila M, Emanuelli G, Grappiolo A, Boffi L, Corsi D, Mancia G. Local effects of atherosclerotic plaque on arterial distensibility. *Hypertension.* 2001;38(5):1177-80. doi: [10.1161/hy1101.095994](https://doi.org/10.1161/hy1101.095994)

# Патоспецифічне оцінювання якості життя за протоколом ASTA після радіочастотної абляції передсердних тахіаритмій

А. В. Якушев  <sup>A,B,C,D,E</sup>, М. С. Подлужний  <sup>B,D,E,F</sup>

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

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

Передсердні тахіаритмії супроводжуються високою симптоматичністю і мають виражений негативний вплив на якість життя пацієнтів. У веденні таких пацієнтів дуже важливо враховувати не тільки об'єктивні показники, але й суб'єктивне самопочуття пацієнтів та їхнє повсякденне життя. Один зі спеціалізованих опитувальників для оцінювання якості життя у пацієнтів із суправентрикулярними тахікардіями – анкета ASTA.

**Мета роботи** – здійснити патоспецифічне оцінювання якості життя за протоколом ASTA після радіочастотної абляції (РЧА) передсердних тахіаритмій на прикладі проведеної РЧА cavo-трикуспідального перешийка (КТП) при типовому тріпотінні передсердь.

**Матеріали і методи.** У період із 2014 до 2021 року 135 пацієнтів, які перебували на лікуванні в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України», опитані згідно з анкетой ASTA перед РЧА КТП і під час двох контрольних візитів. Для оцінювання рівня симптоматичності та впливу аритмії на щоденне життя пацієнтів виконали статистичний аналіз відповідно до пункту 6 частини 2 та частини 3.

**Результати.** У результаті аналізу скарг виявили статистично значущі зміни в усіх аспектах порівняно з вихідним станом ( $p < 0,05$ ). Найпомітніші зміни – щодо рівня тривожності та проявів серцевої недостатності, зокрема задишки (при фізичному навантаженні та в спокої), загальної слабкості і швидкого виснаження ( $p < 0,0001$ ). Найменші, але також статистично значущі зміни, пов'язані з супутніми патологіями ( $p < 0,05$ ). Проаналізувавши третю частину, встановили: для всіх показників зафіксована позитивна динаміка протягом контрольного періоду спостереження, ці зміни статистично достовірні.

Результати свідчать, що завдяки РЧА пацієнти визначили покращення якості свого життя, зменшення почуття пригнічення, вони відновили фізичну активність ( $p < 0,0001$ ). Зареєстровано значне поліпшення соціального життя, оскільки більше не було обмежень у проведенні часу з родичами і друзями ( $p < 0,0001$ ). Крім того, спостерігали покращення у здатності концентруватися і зменшення обмеження працездатності під час роботи або навчання ( $p < 0,0001$ ).

**Висновки.** Передсердні тахіаритмії суттєво впливають на якість життя пацієнтів, а саме на їхній емоційний і фізичний стан, а також соціальну інтеграцію в суспільство. Суправентрикулярні тахікардії значно погіршували повсякденне життя учасників дослідження.

**Ключові слова:** суправентрикулярні тахіаритмії, якість життя, анкета ASTA, психоемоційний стан, коморбідність, тривожність, радіочастотна абляція, cavo-трикуспідальний істмус, симптом, скарги.

**Запорізький медичний журнал.** 2024. Т. 26, № 1(142). С. 19-26

\*E-mail: yakushevandriy@gmail.com

## Patho-specific assessment of the quality of life using the ASTA protocol after radiofrequency ablation for atrial tachyarrhythmias

A. V. Yakushev, M. S. Podluzhnyi

Atrial tachyarrhythmias cause highly symptomatic conditions and have a negative impact on the patients' quality of life (QoL). In the management of such patients, it is particularly important to consider not only objective indicators, but also the subjective well-being of patients and their everyday life. The patho-specific questionnaire for assessing the QoL is the ASTA symptom scale.

**The aim** of the work was to conduct a patho-specific assessment of the QoL using the ASTA protocol after radiofrequency ablation (RFA) for atrial tachyarrhythmias on the example of performed cavo-tricuspid isthmus (CTI) RFA among patients with typical atrial flutter.

**Materials and methods.** In total, 135 patients from the National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery were asked to complete the ASTA questionnaire before CTI RFA and during two follow-up visits in the period from 2014 to 2021. To assess the patients' QoL, a statistical analysis was performed in accordance with the 6th part of chapters 2 and 3.

**Results.** When analyzing complaints, statistically significant changes were found in all aspects compared to the initial state ( $p < 0.05$ ). The most noticeable changes were related to the anxiety level and heart failure manifestations, in particular, dyspnea on exertion and at rest, weakness and exhaustion ( $p < 0.0001$ ). The least but also statistically significant changes were associated with comorbid pathologies. Analyzing the third chapter, positive statistically significant dynamics were observed in all characteristics during the control period.

After RFA, the patients reported improvements in their QoL, decreased level of depression and restored physical activity ( $p < 0.0001$ ). There was also a significant improvement in social life, as there were no more restrictions in spending time with relatives and friends ( $p < 0.0001$ ). In addition, there was an improvement in the ability to concentrate and in the working capacity ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** Atrial tachyarrhythmias significantly affect the QoL of patients, including their emotional, physical state and social integration, worsening the daily lives of the study participants.

**Keywords:** supraventricular tachyarrhythmias, quality of life, ASTA questionnaire, psycho-emotional state, comorbidity, anxiety, radiofrequency ablation, cavo-tricuspid isthmus, symptom, subjective health complaint.

**Zaporozhye medical journal.** 2024;26(1):19-26

Передсердні тахіаритмії, особливо ті, що мають пароксизмальний перебіг із частими рецидивами, супроводжуються високою симптоматичністю і мають виражений негативний вплив на якість життя пацієнтів [1,2,3,4]. Під час ведення таких пацієнтів дуже важливо враховувати не тільки об'єктивні показники, як-от результати ЕКГ, зміни на ЕхоКГ, відсутність рецидивів, але й суб'єктивне самопочуття хворих і їхнє повсякденне життя [5,6,7,8].

Рівень симптоматики при передсердних тахіаритміях може істотно відрізнятись залежно від типу та тяжкості аритмії, загального стану пацієнта та наявності супутніх захворювань. Визначення ступеня симптоматичності аритмії – важливий етап для розуміння впливу цього захворювання на життя пацієнтів, може впливати на вибір методів лікування та стратегію ведення надалі.

Для оцінювання симптомів аритмії у пацієнтів часто використовують різні шкали та анкети, що допомагають визначити вираженість скарг і їхній вплив на якість життя. Проте розроблені інструменти не завжди адекватно враховують конкретні симптоми та їхні наслідки, частоту й тривалість епізодів, а також не враховують специфічні прояви.

Один із спеціалізованих опитувальників для оцінювання якості життя в пацієнтів із суправентрикулярними тахікардіями – анкета ASTA (Arrhythmia-specific questionnaire in tachycardia and arrhythmia). Вона містить запитання, спрямовані на оцінювання фізичного функціонування, загального стану здоров'я, побутової активності, емоційного стану та соціального функціонування. Ця анкета розроблена та верифікована в Швеції серед пацієнтів з різними видами аритмії [9]. ASTA перекладена кількома мовами, розроблено й україномовну версію [1,3,10]. Зауважимо, що українська версія анкети ASTA потребує верифікації для підтвердження її валідності.

## Мета роботи

Здійснити патоспецифічне оцінювання якості життя за протоколом ASTA після радіочастотної абляції передсердних тахіаритмії на прикладі проведеної радіочастотної абляції каво-трикуспідального перешийка при типовому тріпотінні передсердь.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження базується на аналізі результатів лікування 135 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Державній установі «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України» у період з 2014 до 2021 року.

Критерії залучення до дослідження – вік від 18 до 70 років, наявність стійкого типового тріпотіння передсердь на час здійснення радіочастотної абляції (РЧА). Критерії виключення з дослідження – синусовий ритм під час початку проведення РЧА, діагностовані інфекційні захворювання серця, інших систем та органів. Усі дослідження здійснили відповідно до принципів Гельсінської декларації. Публікація отриманих результатів схвалена комісією з біоетики ДУ «Національний інститут серце-

во-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України».

РЧА каво-трикуспідального істмусу (КТІ) виконали під контролем стаціонарного ангіографа Toshiba, Infinix CC (Японія). Для здійснення електрофізіологічного дослідження (ЕФД) використали установку Lab System Pro, Bard Electrophysiology (США). Для нанесення РЧ енергії застосували керовані електроди з кінчиком 4 мм з іригацією. Основний параметр для оцінювання успішності РЧА – досягнення двоспрямованої блокади проведення імпульсу через КТІ. Контрольний час для оцінювання гострого рецидиву становив 30 хвилин після останньої аплікації [11,12,13,14]. У випадку відновлення проведення через КТІ наносили додаткові аплікації, перезапускали контрольний час [15]. Пацієнтами здійснили три контрольних огляди: перед РЧА (n = 135), через 1 місяць (n = 122), через 1 рік (n = 81).

Усі пацієнти опитані за анкетой ASTA під час усіх контрольних візитів. Для оцінювання рівня симптоматичності та впливу аритмії на щоденне життя пацієнтів виконали статистичний аналіз відповідно до пункту 6 частини 2 та частини 3.

Для математичного опрацювання результатів створили базу даних у програмі Microsoft Excel. Під час статистичного аналізу використали програмний пакет Statistica 13.0 (Trial version). Для перевірки відповідності розподілу даних нормальному закону застосували Shapiro–Wilk test. Міжгрупові відмінності кількісних даних оцінили за допомогою Student's t-test. Статистично вірогідною вважали лише таку різницю, що досягала рівня значущості не менше ніж 95,0% (p < 0,05).

## Результати

На *рис. 1* наведено аналіз стану пацієнтів під час звернення відповідно до пункту 6 частини 2 анкети ASTA. Під час детального огляду вихідного стану пацієнтів визначили, що найпоширеніша та найвиразніша скарга – на тривожність. Її зауважили понад 90 % пацієнтів, а отже можна припустити, що на хворих із передсердними тахіаритміями лежить великий психоемоційний тягар. Такий високий рівень тривожності свідчить, що пацієнти переживають психологічні труднощі та емоційний дискомфорт.

Суб'єктивні прояви серцевої недостатності – друга за частотою виявлення група симптомів. Ці прояви включають загальну слабкість, яку зафіксували в понад 78 % випадків, швидке виснаження, визначене в 76 % опитаних, задишку, яку під час фізичної роботи відчували 63 % пацієнтів, у спокої – 65 %. Крім того, 48,1 % пацієнтів скаржилися епізодичне запаморочення. Понад 33 % опитаних повідомили, що запаморочення у них виникало під час пароксизмів порушення ритму. Зазначимо, що в обох групах пацієнтів не зафіксовано випадки втрати свідомості внаслідок аритмії.

Крім того, надшлуночкові порушення ритму суттєво впливали на щоденне життя пацієнтів. Цей вплив оцінили за допомогою частини 3 протоколу ASTA. Результати, що одержали, наведено на *рис. 2*. Визначили, що найпоширеніші скарги пов'язані з психоемоційним стресом. Усі пацієнти зауважили погіршення якості життя, 89,6 % осіб почувалися пригніченими, 84,6 % мали загальне



1

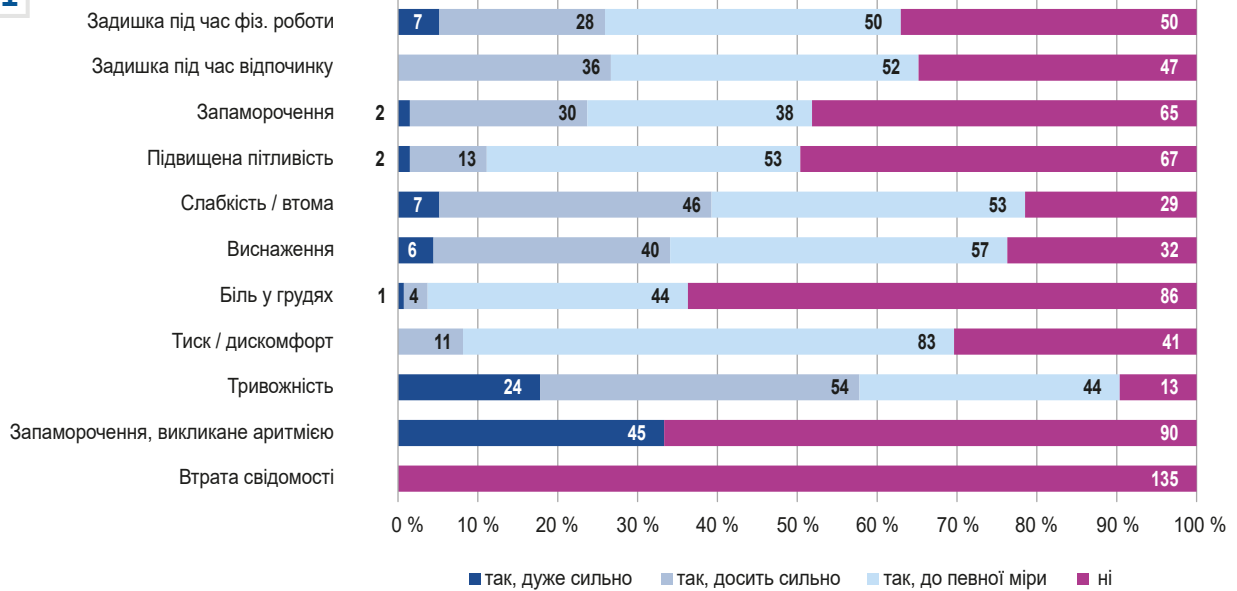


Рис. 1. Ступінь впливу проявів аритмії на якість життя під час першого звернення, згідно з анкетой ASTA пп. 2–6 (n = 135).

2

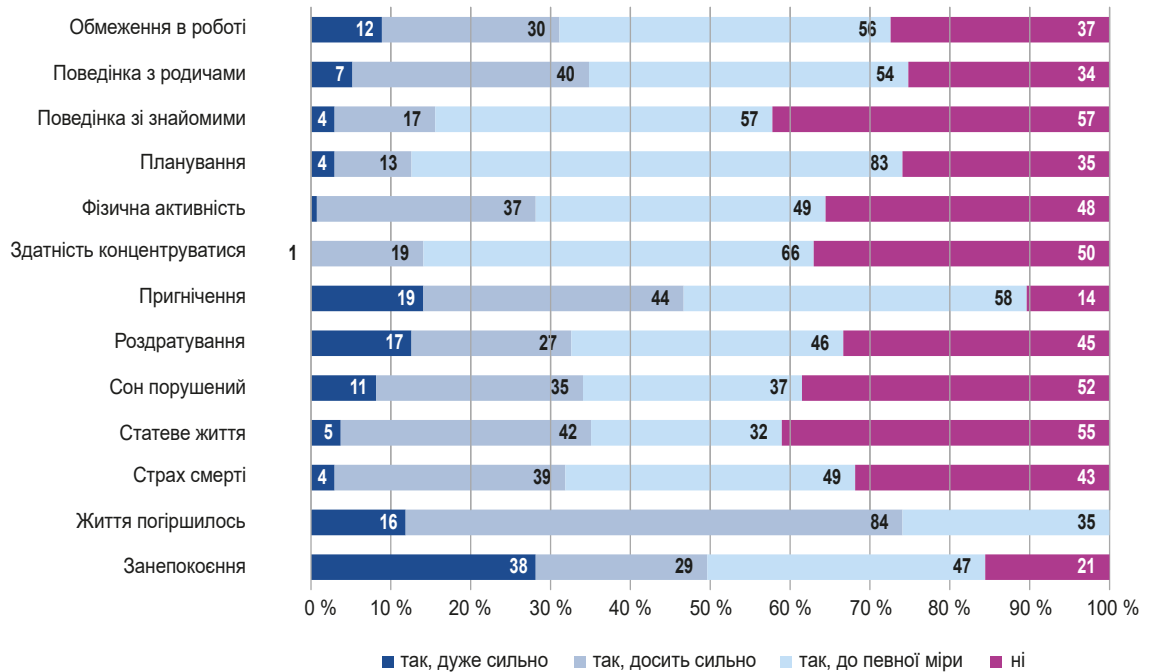


Рис. 2. Ступінь впливу проявів аритмії на якість життя під час першого звернення, згідно з опитувальником ASTA, ч. 3 (n = 135).

відчуття тривоги. Ба більше, 68,1 % хворих зазнали страху перед смертю через наявну аритмію. Аналіз результатів також показав вплив на соціальне життя опитаних, оскільки понад 74 % відчували обмеження в проведенні часу з родичами, а понад 57 % – із друзями.

У результаті аналізу анкет, заповнених пацієнтами через 1 місяць після РЧА (рис. 3, 4), виявили: тривожність залишалася майже на тому самому рівні, становлячи 86,9 %. Однак інші симптоми, пов'язані з проявами супутніх захворювань, значно зменшилися.

Наприклад, епізоди запаморочення, що не мали чіткої причини, більше не турбували понад 71,0 % пацієнтів, а запаморочення, викликані аритмією, не фіксували в 93,4 % випадків.

Під час оцінювання впливу аритмії на повсякденне життя, виявили: 88,5 % пацієнтів визначили поліпшення якості життя. Для 86,1 % із цих осіб покращилася також можливість займатися фізичною активністю. Пацієнти стали більше уваги приділяти родичам (понад 67 %) і друзям (понад 81 %). Однак рівень загального занепо-

3

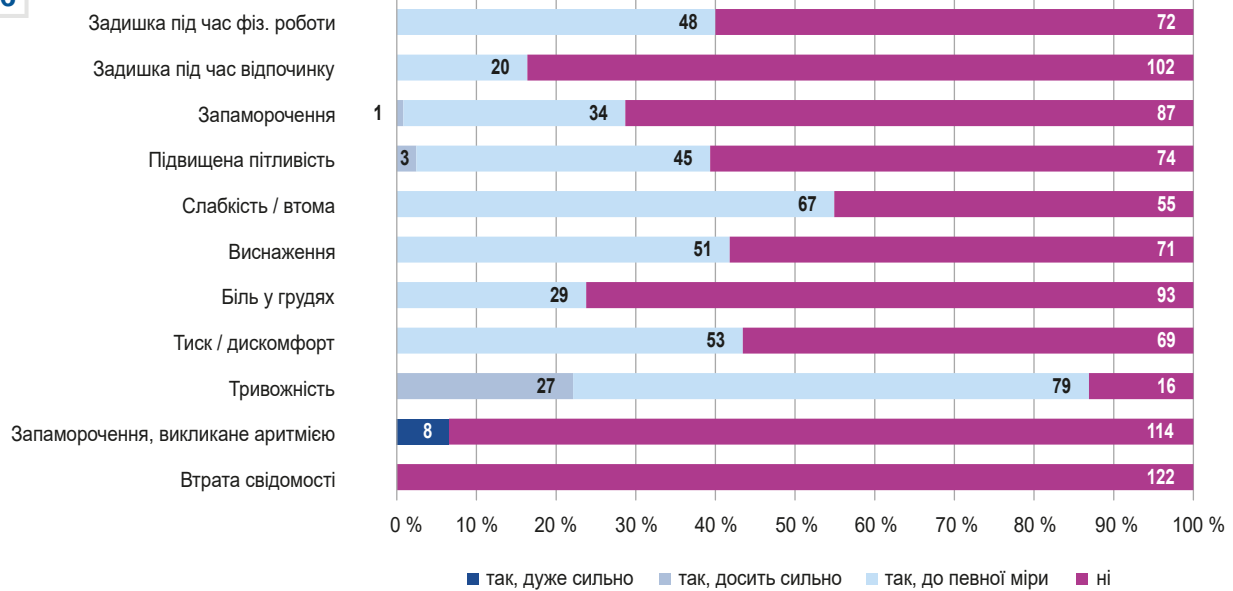


Рис. 3. Стан пацієнтів через 1 місяць, згідно з анкетною ASTA пп. 2–6 (n = 122).

4

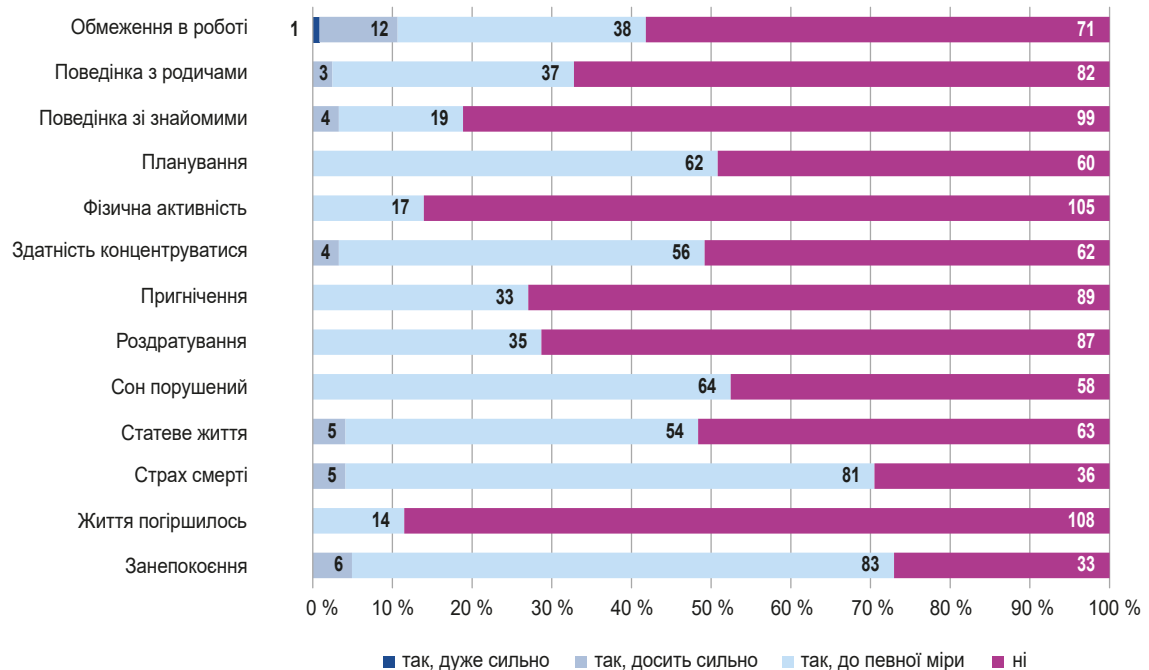


Рис. 4. Стан пацієнтів через 1 місяць, згідно з анкетною ASTA, ч. 3 (n = 122).

коєння залишався високим і становив 73,0 %, а страх перед смертю залишався відчутним для 70,5 % пацієнтів. Ці дані свідчать про істотний вплив пароксизмів передсердних тахіаритмій на фізичний стан і соціальні взаємини пацієнтів. Зауважимо, що психоемоційний стан не покращився протягом першого місяця після лікування.

На останньому контрольному візиті через 1 рік (рис. 5, 6) визначили істотне зниження рівня тривожності в пацієнтів, адже він становив лише 40,7 %. Тільки

24,7 % пацієнтів відчували задишку під час фізичного навантаження, у спокої – 9,9 %. Біль у грудях турбував 17,3 % хворих; імовірно, він пов'язаний із супутньою патологією коронарного русла. Запаморочення не зареєстровані у 84,0 % пацієнтів, а ті, що спричинені аритмією, – лише у 6,2 % випадків.

У повсякденному житті визначили аналогічну динаміку: понад 71 % пацієнтів не мали обмежень у роботі або навчанні, для понад 91 % фізична активність стала вільною. Крім того, більше ніж 91 % опитаних визначи-

5

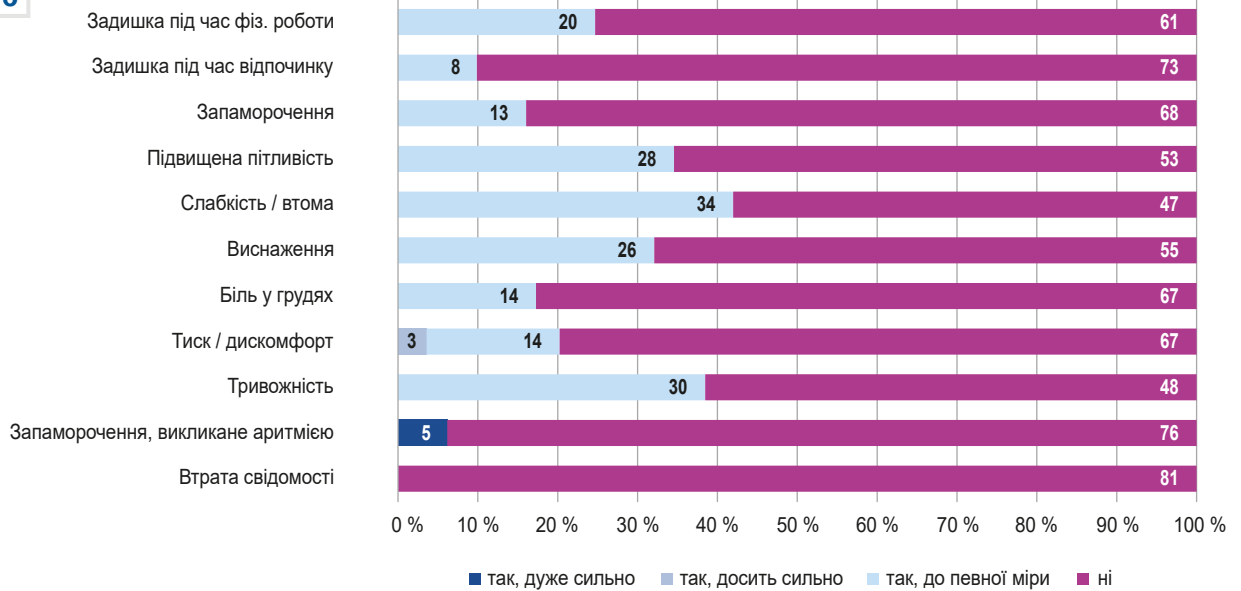


Рис. 5. Стан пацієнтів через 1 рік, згідно з анкетною ASTA пп. 2–6 (n = 81).

6

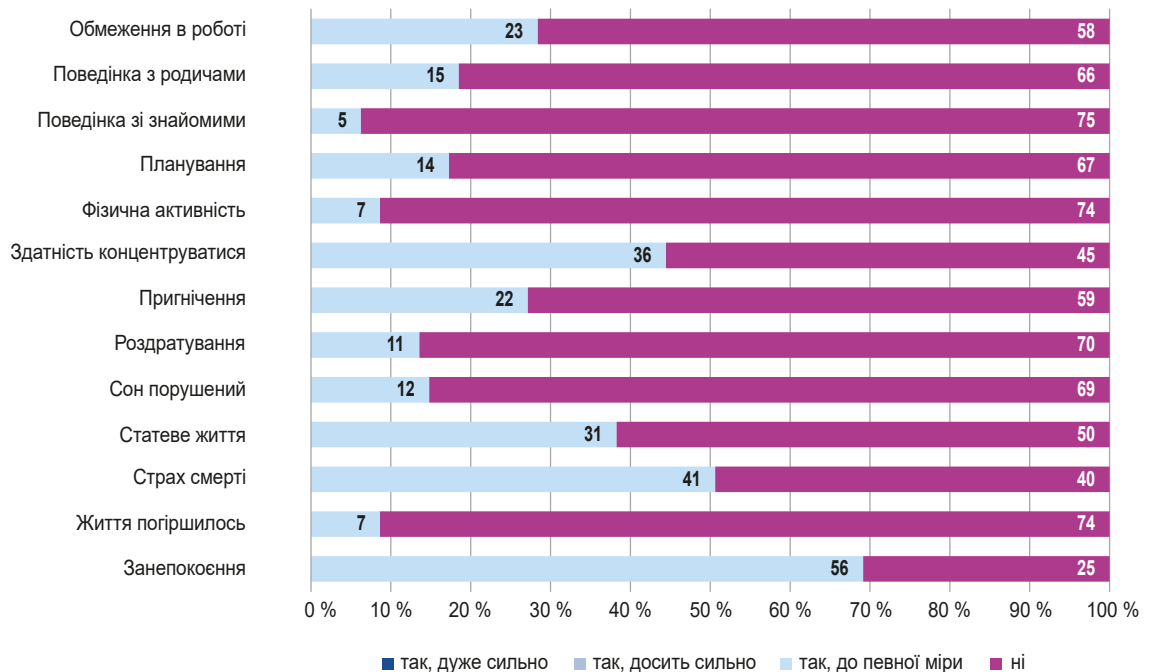


Рис. 6. Стан пацієнтів через 1 рік згідно анкети ASTA ч. III (n=81).

ли поліпшення якості життя, і 86,4 % повідомили про зменшення рівня роздратування. Проте рівень тривожності залишався високим, перевищуючи 69 %, а страх смерті визначили в 50,6 % випадків. Це може свідчити про тривалий вплив передсердних тахіаритмій на психологічний стан пацієнтів, підтверджує необхідність наступних візитів.

Графічно динаміку якості життя пацієнтів протягом періоду спостереження наведено на рис. 7 і 8. Детальний аналіз даних, що наведені на цих діаграмах, показав:

найбільші зміни зафіксовано щодо відповідей на запитання та стани, які спочатку були на найнижчому рівні та погіршувалися через порушення серцевого ритму. Виявлені патерни та тенденції можуть розкрити, які аспекти були найбільш вразливими до змін і за якими з них визначили поліпшення після лікування.

Під час аналізу скарг, які оцінили відповідно до протоколу ASTA протягом періоду спостереження, встановили статистично значущі зміни за всіма аспектами порівняно з вихідним станом ( $p < 0,05$ ). Найпомітніші

7

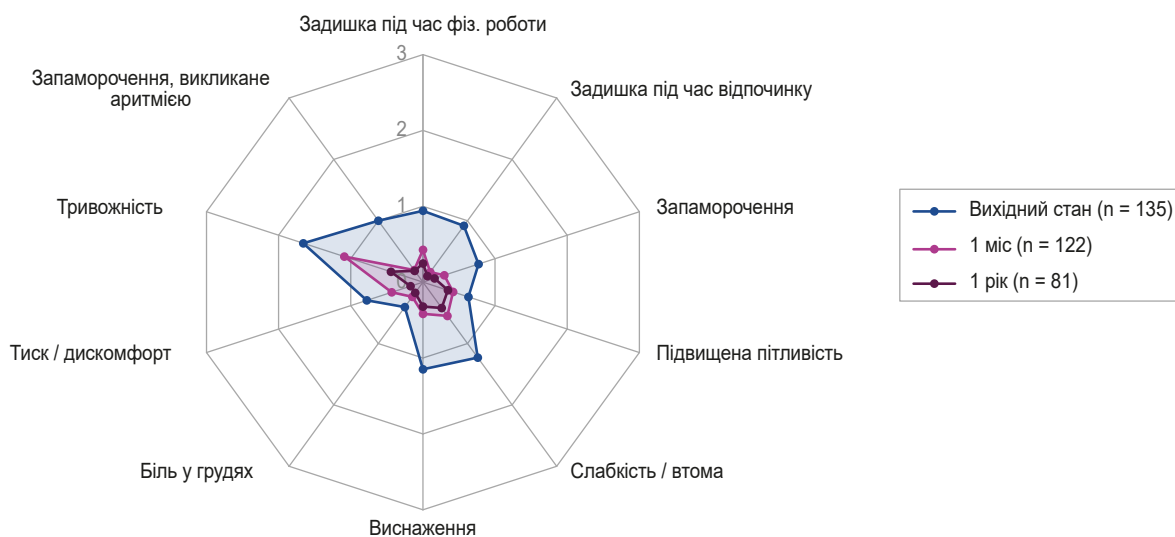


Рис. 7. Динаміка за опитувальником ASTA, пп. 2–6.

8



Рис. 8. Динаміка за опитувальником ASTA, ч. 3.

зміни – щодо рівня тривожності та проявів серцевої недостатності, зокрема задихки (при фізичному навантаженні та в спокої), загальної слабкості і швидкого виснаження ( $p < 0,0001$ ). Найменші, але також статистично значущі зміни, пов'язані з супутніми патологіями, як-от із хронічним коронарним синдромом, вони стосувалися найпоширенішого симптому, що визначають при цій патології, – болю в грудях ( $p = 0,004$ ).

Проаналізувавши третю частину анкети ASTA, встановили: за всіма показниками спостерігали позитивну динаміку протягом контрольного періоду спостереження; ці зміни статистично достовірні порівняно з вихідним станом (на першому візиті). Результати свідчать, що завдяки РЧА пацієнти відчували значне покращення якості життя загалом ( $p < 0,0001$ ), у них зменшилося загальне почуття пригнічення ( $p < 0,0001$ ), хворі відновили фізичну активність ( $p < 0,0001$ ). Крім того, спостерігали значне

покращення соціального компонента життя, оскільки більше не було обмежень у проведеному часі з родичами ( $p < 0,0001$ ) і друзями ( $p < 0,0001$ ). Зафіксували поліпшення здатності концентруватися ( $p < 0,0001$ ), і це позначилося на зменшенні обмеження працездатності під час роботи або навчання, що зафіксовані під час госпіталізації перед РЧА ( $p < 0,0001$ ). Виявили покращення сну ( $p < 0,0001$ ), зменшення розладів статевого життя ( $p < 0,0001$ ), які визначали пацієнти перед радикальним лікуванням.

### Обговорення

Загалом анкета ASTA показала високу надійність і валідність. Цей опитувальник розширює можливості виявлення найпоширеніших і типових симптомів, дає змогу досягти високої чутливості [16]. Незважаючи на

те, що в шкалу симптомів включено невелику кількість скарг, вона зберігає достатню специфічність для різних форм аритмій. Надто мало елементів може призвести до втрати важливої інформації, а забагато елементів може зробити анкету складною [17].

Це дослідження – одне з перших, де оцінювали психометричні характеристики української версії опитувальника ASTA. Результати показали, що опитувальник ASTA може бути використаний як інструмент для одновимірного оцінювання симптомів і якості життя.

Проте цей протокол має бути використаний відповідно до специфічної ситуації, адже окремі пацієнти не відчували явних симптомів, пов'язаних з аритмією, а отже не могли достовірно заповнити анкету. Так, у попередніх дослідженнях, де пацієнтів опитували про обмеження здатності до праці, деякі з них визначили труднощі через пенсійний статус [18].

Інвазивні втручання можуть повністю елімінувати аритмію або зменшувати симптоматичність із наступним медикаментозним лікуванням, іноді це може передбачати тривалу терапію для полегшення симптомів і покращення якості життя пацієнта [19]. Замість акценту тільки на результатах досліджень, головною метою має бути поліпшення добробуту пацієнта, полегшення або контроль симптомів. Питання полягає в тому, чи ми лікуємо пацієнта, а не лише ЕКГ [20]. Результати, одержані під час дослідження, показали: оцінювання суб'єктивного добробуту має важливе значення для вивчення тяжкості захворювання та визначення ефективності терапії. Ці дані доповнюють висновки інших досліджень [5,21].

## Висновки

1. Передсердні тахіаритмії суттєво впливають на якість життя пацієнтів, включаючи їхній емоційний і фізичний стан, а також соціальну інтеграцію в суспільство, оскільки майже всі пацієнти відчували хоча б один із симптомів, що наведені в анкеті.

2. Передсердні тахіаритмії значно погіршували повсякденне життя учасників дослідження. Це свідчить про значущий вплив надшлуночкових порушень ритму на якість життя. Найбільше поліпшення спостерігали за тими показниками, що були найпоширенішими в пацієнтів і найбільше їх турбували. Тому зробили висновок, що ці симптоми прямо пов'язані з пароксизмами передсердних тахіаритмій. Особливу увагу слід приділити психоемоційному стану, який особливо сильно впливав на пацієнтів.

3. Після РЧА зареєстровано істотне поліпшення та зменшення рівня психологічного навантаження.

**Перспективи подальших досліджень.** Основний напрям наступних досліджень – перевірка точності та надійності української версії анкети ASTA шляхом порівняння її результатів з даними, що одержані за іншими протоколами, визнаними й науково підтвердженими, для оцінювання якості життя пацієнтів. Серед таких протоколів варто наголосити на U22 та SF-36, що мають значний досвід застосування, широко визнані в медичній спільноті. Перевірка української версії ASTA на відповідність іншим протоколам дасть змогу отримати більш повне та об'єктивне уявлення про вплив

передсердних тахіаритмій на якість життя хворих. Ці порівняння можуть показати спільні й відмінні риси різних методів оцінювання, сприятимуть удосконаленню процесу діагностики та лікування. Такий підхід сприятиме підвищенню якості медичної допомоги та дасть точнішу інформацію для лікарів і науковців у галузі кардіології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 05.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 19.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 30.10.2023

## Відомості про авторів:

Якушев А. В., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії серця та магістральних судин, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-7888-1838

Подлужний М. С., лікар-інтерн, каф. терапії та ревматології, 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, Assistant of the Department of Heart and Great Vessel Surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Podluzhnyi M. S., MD, intern, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

## References

- Lomper K, Slawuta A, Dudek K, Mazur G, Walfridsson U, Jankowska-Polańska B. Psychometric evaluation of the Polish version of the Arrhythmia-Specific Questionnaire in Tachycardia and Arrhythmia: a new tool for symptom and health-related quality of life assessment. *Kardiol Pol.* 2019;77(5):541-52. doi: 10.5603/KP.a2019.0046
- Nordblom AK, Boysen GN, Berglund M, Kjellsdotter A. Health care centre and emergency department utilization by patients with episodes of tachycardia. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):124. doi: 10.1186/s12872-022-02568-y
- Cannavan PM, Cannavan FP, Walfridsson U, Lopes MH. Translation and Validation of the Arrhythmia-Specific Questionnaire in Tachycardia and Arrhythmia (ASTA) to the Brazilian Context: An Instrument Focusing on Arrhythmia Symptoms. *Cardiol Res Pract.* 2020;2020:1402916. doi: 10.1155/2020/1402916
- Wood KA, Drew BJ, Scheinman MM. Frequency of disabling symptoms in supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1997;79(2):145-9. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00701-1
- Cleeland CS. Symptom burden: multiple symptoms and their impact as patient-reported outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2007;(37):16-21. doi: 10.1093/jncimonographs/igm005
- Randolph TC, Simon DN, Thomas L, Allen LA, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Patient factors associated with quality of life in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2016;182:135-43. doi: 10.1016/j.ahj.2016.08.003
- Pequeno NP, Cabral NL, Marchioni DM, Lima SC, Lyra CO. Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):208. doi: 10.1186/s12955-020-01347-7
- Stridsman M, Strömberg A, Hendriks J, Walfridsson U. Patients' Experiences of Living with Atrial Fibrillation: A Mixed Methods Study. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:6590358. doi: 10.1155/2019/6590358
- Ulla W, Anna S, Arestedt K. Development and validation of an arrhythmia-specific scale in tachycardia and arrhythmia with focus on health-related quality of life. *J Cardiovasc Nurs.* 2015;30(2):98-108. doi: 10.1097/JCN.000000000000149
- Jankowska-Polańska B, Kaczan A, Lomper K, Nowakowski D, Dudek K. Symptoms, acceptance of illness and health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2018;17(3):262-72. doi: 10.1177/1474515117733731

11. Diamant MJ, Andrade JG, Virani SA, Jhund PS, Petrie MC, Hawkins NM. Heart failure and atrial flutter: a systematic review of current knowledge and practices. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4484-96. doi: [10.1002/ehf2.13526](https://doi.org/10.1002/ehf2.13526)
12. Li JH, Xie HY, Chen YQ, Cao ZJ, Tang QH, Guo XG, et al. Risk of New-Onset Atrial Fibrillation Post-cavotricuspid Isthmus Ablation in Typical Atrial Flutter Without History of Atrial Fibrillation. *Front Physiol.* 2021;12:763478. doi: [10.3389/fphys.2021.763478](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.763478)
13. Zahid S, Whyte KN, Schwarz EL, Blake RC 3rd, Boyle PM, Chrispin J, et al. Feasibility of using patient-specific models and the "minimum cut" algorithm to predict optimal ablation targets for left atrial flutter. *Heart Rhythm.* 2016;13(8):1687-98. doi: [10.1016/j.hrthm.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.04.009)
14. Cosío FG. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2017 Jun;6(2):55-62. doi: [10.15420/aer.2017.5.2](https://doi.org/10.15420/aer.2017.5.2)
15. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275-e444. doi: [10.1016/j.hrthm.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012)
16. Fayers PM, Machin D. *Quality of life : the assessment, analysis, and reporting of patient-reported outcomes.* Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2016.
17. Streiner DL, Norman G. *Health measurement scales: A practical guide to their development and use.* 3rd ed. London, England: Oxford University Press; 2003.
18. Härdén M, Nyström B, Kulich K, Carlsson J, Bengtson A, Edvardsson N. Validity and reliability of a new, short symptom rating scale in patients with persistent atrial fibrillation. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:65. doi: [10.1186/1477-7525-7-65](https://doi.org/10.1186/1477-7525-7-65)
19. Parameswaran R, Al-Kaisey AM, Kalman JM. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and evolving technologies. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):210-25. doi: [10.1038/s41569-020-00451-x](https://doi.org/10.1038/s41569-020-00451-x)
20. Vest BM, Quigley BM, Lillvis DF, Horrigan-Maurer C, Firth RS, Curtis AB, et al. Comparing Patient and Provider Experiences with Atrial Fibrillation to Highlight Gaps and Opportunities for Improving Care. *J Gen Intern Med.* 2022;37(12):3105-13. doi: [10.1007/s11606-021-07303-5](https://doi.org/10.1007/s11606-021-07303-5)
21. Darbar D, Roden DM. Symptomatic burden as an endpoint to evaluate interventions in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2005;2(5):544-9. doi: [10.1016/j.hrthm.2005.01.028](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2005.01.028)

## Періопераційне знеболювання в торакальній хірургії та побічні ефекти в ранньому післяопераційному періоді

Г. Б. Понятовська<sup>id \*B,D</sup>, С. О. Дубров<sup>id A,F</sup>, П. Л. Понятовський<sup>id B</sup>, С. О. Серeda<sup>id C</sup>,  
М. В. Денисюк<sup>id B,C</sup>, С. В. Черняєв<sup>id B,E</sup>, А. О. Котляр<sup>id E</sup>

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

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

**Мета роботи** – вивчення впливу різних методик періопераційного анестезіологічного забезпечення на частоту післяопераційних ускладнень у пацієнтів з онкологічним захворюванням легень після торакотомії.

**Матеріали і методи.** У дослідженні взяли участь 157 пацієнтів, яких поділили на 4 групи. Хворі з групи multimodal analgesia (MA), згідно з концепцією preemptive analgesia, отримували 1000 мг парацетамолу в/в за 1 годину до розрізу, а також їм в/в введено декскетопрофен 50 мг; у післяопераційному періоді декскетопрофен і парацетамол вводили кожні 8 годин; епідуральне знеболювання передбачало введення 40 мг 2 % розчину лідокаїну при встановленні катетера, в післяопераційному періоді – ропівакаїн 2 мг/мл (6–14 мл/год). Пацієнтам із групи thoracic epidural analgesia (TEA) здійснили епідуральне знеболювання – введено 40 мг 2 % розчину лідокаїну при встановленні катетера, в післяопераційному періоді – ропівакаїн 2 мг/мл (6–14 мл/год). Хворим із групи preemptive analgesia (PA), згідно з концепцією preemptive analgesia, введено 1000 мг парацетамолу в/в за 1 годину до розрізу, а також вони в/в отримали декскетопрофен 50 мг; у післяопераційному періоді декскетопрофен і парацетамол вводили кожні 8 годин. Пацієнти із групи control (C) для післяопераційного знеболювання одержували в/в декскетопрофен 50 мг. Якщо больовий синдром становив понад 50 мм за візуальною аналоговою шкалою, пацієнтам усіх груп призначали розчин морфіну 10 мг в/м. Дослідження передбачало реєстрацію побічних явищ у післяопераційному періоді.

**Результати.** У післяопераційному періоді ускладнення зафіксували у 61 (38,85 %) із 157 пацієнтів. Частота ускладнень у групі MA становила 10,8 % від загальної кількості пацієнтів, в групі TEA – 12,7 %, PA – 6,4 %, у групі C – 8,9 %. Найчастіша скарга в пацієнтів групи TEA – на свербіж у місці ін'єкції (13,5 %). У пацієнтів групи PA визначили достовірно меншу кількість ускладнень порівняно з групою TEA ( $p = 0,035$ ). Не встановили статистично значущої різниці за частотою проявів нудоти або затримки сечі в пацієнтів усіх груп ( $p > 0,05$ ). Не виявили також різниці за кількістю випадків легеневих ускладнень залежно від методу періопераційного знеболювання ( $p > 0,05$ ). У 31 пацієнта (75,6 %) із групи PA ускладнення не виявлені; це значення відрізняє цю групу від груп TEA ( $p = 0,021$ ) і MA ( $p = 0,039$ ).

**Висновки.** Використання комбінації парацетамолу та декскетопрофену в періопераційному періоді сприяє зменшенню ( $p = 0,035$ ) загальної кількості післяопераційних анестезіологічних ускладнень порівняно з застосуванням лише торакальної епідуральної аналгезії. Мультиmodalний підхід, що передбачає поєднання епідурального забезпечення та введення парацетамолу й декскетопрофену, не призводить до зменшення ( $p > 0,05$ ) загальної частоти ускладнень порівняно з пацієнтами без епідурального знеболювання.

### Ключові слова:

знеболювання, ускладнення, мультиmodalна аналгезія, епідуральне знеболювання, торакотомія.

Запорізький медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 1(142).  
С. 27-32

### \*E-mail:

slavuta.halyna@gmail.com

## Perioperative pain management in thoracic surgery and side effects in the early postoperative period

H. B. Poniatovska, S. O. Dubrov, P. L. Poniatovskiy, S. O. Sereda, M. V. Denysiuk,  
S. V. Cherniaiev, A. O. Kotliar

**Aim.** To study the impact of various methods of perioperative pain management on the frequency of postoperative complications in patients with lung cancer after thoracotomy.

**Materials and methods.** The study involved 157 patients who were divided into 4 groups. Multimodal analgesia (MA) group: according to the concept of preemptive analgesia, patients received 1000 mg paracetamol IV 1 hour before surgery and 50 mg dexketoprofen IV; in the postoperative period, dexketoprofen and paracetamol were administered every 8 hours as well as epidural analgesia: 40 mg of 2 % lidocaine solution after a catheter was placed and continuous ropivacaine infusion at a dose of 2 mg/ml (6–14 ml/h) in the postoperative period. Thoracic epidural analgesia (TEA) group: epidural analgesia: administration of 40 mg of 2 % lidocaine solution after catheter placement, continuous ropivacaine infusion in the postoperative period at a dose of 2 mg/ml (6–14 ml/h). Preemptive analgesia (PA) group: according to the concept of preemptive analgesia – 1000 mg IV paracetamol 1 hour before surgery as well as 50 mg IV dexketoprofen; in the postoperative period, dexketoprofen and paracetamol were administered every 8 hours. Control group (C): patients received 50 mg IV dexketoprofen for postoperative analgesia. If the severity of the pain syndrome was more than 50 mm according to the visual analogue scale (VAS), patients of all groups were given 10 mg IV morphine. The study involved the registration of side effects in the postoperative period.

**Results.** Among 157 patients, complications in the postoperative period were observed in 61 patients (38.85 %). The frequency of complications in MA group was 10.8 % of the total number of patients, in TEA group – 12.7 %, PA – 6.4 %, and in C group – 8.9 %. The most common complaint among TEA group patients was injection-site itching (13.5 %). PA group patients

### Keywords:

analgesia, complications, multimodal analgesia, epidural analgesia, thoracotomy.

Zaporozhye medical journal.  
2024;26(1);27-32

had a significantly lower number of complications compared to TEA group ( $p = 0.035$ ). There was no statistically significant difference in the frequency of nausea or urinary retention in patients of all groups ( $p > 0.05$ ). No difference was noted in the number of pulmonary complications depending on the method of perioperative analgesia ( $p > 0.05$ ). 31 patients (75.6 %) of PA group did not have any complications, that was significantly different from TEA ( $p = 0.021$ ) and MA ( $p = 0.039$ ) patient groups.

**Conclusions.** The use of paracetamol and dexketoprofen combination in the perioperative period allows to reduce ( $p = 0.035$ ) the total number of postoperative anesthetic complications compared to the use of only thoracic epidural analgesia. The use of a multimodal approach combining epidural analgesia and administration of paracetamol and dexketoprofen does not reduce ( $p > 0.05$ ) the overall frequency of complications compared to patients without epidural analgesia.

В Україні за 2021 рік зареєстровано понад 10 тисяч випадків злоякісних новоутворень (ЗН) трахеї, бронхів і легень; 53,8 % пацієнтів після встановлення діагнозу не прожили одного року [1]. ЗН трахеї, бронхів і легень посідають перше місце серед основних 5 нозологічних форм ЗН у чоловіків віком від 30 до 54 років, а також їм належить перше місце у структурі смертності чоловіків віком 30–74 роки [1]. Незважаючи на стрімкий розвиток методів діагностики та лікування онкологічних захворювань, передбачають, що у 2023 році в Сполучених Штатах Америки помруть понад 120 тисяч осіб саме внаслідок ЗН легень і бронхів [2]. У більшості пацієнтів (80–85 %) діагностують недрібноклітинний вид раку легень, майже 10–15 % – дрібноклітинний [3]. План лікування пацієнтів із недрібноклітинним раком легень залежить від стадії захворювання та локалізації пухлини, передбачає оперативне втручання в обсязі атипичної резекції, лоб(білоб)-ектомії або пунмонектомії.

Торакотомія – один із найбільш болючих хірургічних доступів, що часто спричиняє хронічний больовий синдром у пацієнтів після виписки зі стаціонара [4,5]. Зменшення інтенсивності больового синдрому в післяопераційному періоді в пацієнтів після торакотомії особливо важливе, оскільки збереження адекватного кашльового рефлексу та дихального об'єму сприяє зменшенню кількості найпоширеніших післяопераційних ускладнень (пневмонія, ателектаз), а також скорочує тривалість перебування пацієнта в стаціонарі [6,7,8].

Сучасні методи анестезіологічного забезпечення пацієнтів під час хірургічного втручання передбачають застосування протоколу швидкого відновлення після оперативного втручання (ERAS). Його основна мета – покращення результатів лікування, скорочення тривалості перебування хворого в стаціонарі та зменшення вартості лікування [9,10,11,12].

У клінічній практиці застосовують різні методи післяопераційного знеболювання пацієнтів: введення опіоїдів при больовому синдромі, епідуральна аналгезія, введення парацетамолу та/або нестероїдних протизапальних препаратів, здійснення провідникової аналгезії тощо. Втім, кожний із методів спричиняє ускладнення, а пошук найкращого та найбільш безпечного методу знеболювання досі триває.

## Мета роботи

Вивчення впливу різних методик періопераційного анестезіологічного забезпечення на частоту післяопераційних ускладнень у пацієнтів з онкологічним захворюванням легень після торакотомії.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на клінічній базі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця – в Комунальному некомерційному підприємстві «Київська міська клінічна лікарня № 17» у 2018–2021 рр. Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської декларації (2000), в якій наведено етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження, та стандартів належної клінічної практики (GCP). Протокол дослідження затверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця (№ 119 від 22.02.2019 р.).

На першому етапі в дослідження залучили 180 пацієнтів. Дизайн дослідження – відкрите проспективне, рандомізоване та контрольоване.

Критерії залучення – діагностоване онкологічне захворювання легень, потреба в оперативному втручанні, вік 30–80 років, відсутність супутніх захворювань або виявлені супутні патології в стадії стійкої ремісії (клас I–III за ASA), функціональний стан 0–1 за Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), наявність письмової інформованої згоди на участь. Крім того, у дослідження залучали жінок, які мають негативний тест на вагітність і використовують ефективні засоби контрацепції під час і протягом 3 тижнів після закінчення дослідження, а також жінок, які не можуть мати дітей (перенесли гістеректомію (видалення матки) або перев'язку маткових труб, мають клінічний діагноз безпліддя), або знаходяться в менопаузі понад 1 рік (відсутність менструації протягом як мінімум 12 місяців). Адекватними методами контрацепції вважали хірургічну стерилізацію, подвійний бар'єрний метод контрацепції, місцеву контрацепцію.

Критерії виключення – відмова від участі в дослідженні, вік менше ніж 30 або понад 80 років; підвищена чутливість до декскетпрофену, парацетамолу, ропівакаїну, лідокаїну; виявлені злоякісні новоутворення серця, перикарда та/або великих судин; рівень гемоглобіну  $<90$  г/л; будь-які інші соматичні захворювання в стадії декомпенсації, субкомпенсації або ті, що оцінені як тяжкі або середньої тяжкості (клас IV за ASA); участь у будь-якому іншому клінічному випробуванні; діагностована виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення з ризиком виникнення кровотечі в анамнезі; ниркова і печінкова недостатність; вагітність, лактація; масивна інтраопераційна крововтрата, що потребує переливання формених елементів крові; інтраопераційний перелом ребер; експлоративна торакотомія; цукровий діабет.

Із дослідження виключили 23 пацієнтів – у них зафіксували критерії виключення, що могли бути виявлені лише в інтраопераційному періоді.



1

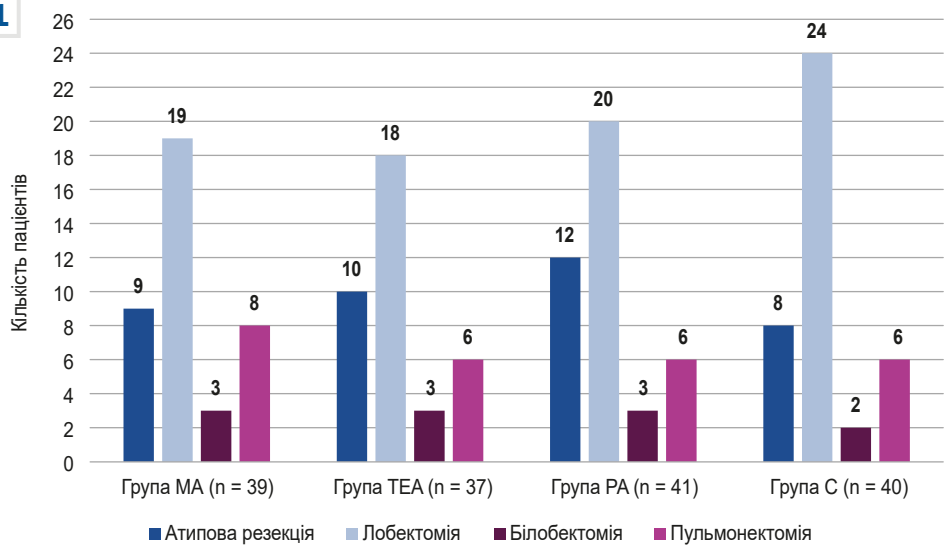


Рис. 1. Обсяг оперативного втручання у групах дослідження.

Згідно з дизайном дослідження, хворих поділили на 4 групи. Рандомізацію здійснили методом конвертів:

– група multimodal analgesia (МА). Згідно з концепцією preemptive analgesia, пацієнти отримували 1000 мг парацетамолу в/в за 1 годину до розрізу, а також їм в/в введено декскетопрофен 50 мг; у післяопераційному періоді декскетопрофен і парацетамол вводили кожні 8 годин; епідуральне знеболювання передбачало введення 40 мг 2 % розчину лідокаїну при встановленні катетера, в післяопераційному періоді – ропівакаїн 2 мг/мл (6–14 мл/год);

– група thoracic epidural analgesia (ТЕА). Епідуральне знеболювання передбачало введення 40 мг 2 % розчину лідокаїну при встановленні катетера, в післяопераційному періоді – ропівакаїн 2 мг/мл (6–14 мл/год);

– група preemptive analgesia (РА). Відповідно до концепції preemptive analgesia, пацієнтам введено 1000 мг парацетамолу в/в за 1 годину до розрізу, а також вони в/в отримали декскетопрофен 50 мг; у післяопераційному періоді декскетопрофен і парацетамол вводили кожні 8 годин;

– група control (С). Для післяопераційного знеболювання одержували в/в декскетопрофен 50 мг.

Якщо больовий синдром становив понад 50 мм за візуальною аналоговою шкалою, пацієнтам усіх груп призначали розчин морфіну 10 мг в/м.

Анестезіологічне забезпечення під час оперативного втручання в усіх групах не відрізнялося, включало загальну комбіновану анестезію зі штучною вентиляцією легень. Індукцію забезпечували розчином пропофолу (1,5–2,5 мг/кг), фентанілу (2–3 мкг/кг). Підтримку анестезії забезпечували інгаляційним анестетиком севофлуран, знеболювання – розчином фентанілу шляхом інтервального болюсного введення по 50–200 мкг кожні 10–20 хв.

Статистичний аналіз результатів здійснили за допомогою програми SPSS 19.0. Під час статистичного аналізу оцінювали кількісні та якісні змінні. Якісні дані наведено як абсолютні значення та відсотки. Оскільки розподіл кількісних даних відрізнявся від нормального, показники наведено як медіана (Ме) та міжквартильний інтервал [Q1; Q3].

## Результати

Загальна характеристика пацієнтів, які залучені в дослідження, наведена в таблиці 1. У результаті аналізу не виявили статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ) за статтю, віком, зростом, масою тіла пацієнтів, тривалістю оперативного втручання, крововтратою, довжиною розрізу.

Розподіл пацієнтів за обсягом оперативного втручання наведено на рис. 1.

У післяопераційному періоді ускладнення зафіксували у 61 (38,85 %) із 157 пацієнтів (таблиця 2). У групі МА (n = 39) загальна частота ускладнень становила 17 (43,6 %) випадків: прояви нудоти – 7,7 %, затримка сечі – 5,1 %, свербіж у місці встановлення епідурального катетера – 10,3 %, прояви гіпотензії – 5,1 %, частота легеневих ускладнень становила 15,4 %. Розрізняли ранні післяопераційні (кровотеча, згорнутий гемоторакс, набряк легень, ателектаз) і віддалені (пневмонія, бронхоплевральні нориці, емпієма плеври, хілоторакс) легеневі ускладнення.

У групі ТЕА (n = 37) частота післяопераційних ускладнень становила 20 (54,0 %) випадків. З-поміж них зафіксовано нудоту – у 10,8 % пацієнтів, затримку сечі – у 8,1 %, свербіж у місці ін'єкції – у 13,5 %, прояви гіпотензії – у 13,5 %, частота виникнення легеневих ускладнень – 13,5 % випадків.

У групі РА (n = 41) частота проявів ускладнень дорівнювала 10 (24,4 %) випадків: нудота – 7,3 %, затримка сечі – 2,4 %, легеневі ускладнення – 14,7 % хворих.

З-поміж пацієнтів четвертої групи (С, n = 40) у 14 (35,0 %) хворих виникли ускладнення. Так, частота проявів нудоти становила 10,0 %, затримки сечі – 2,5 %, проявів гіпотензії – 2,5 %, легеневих ускладнень – 20,0 %.

Загальна кількість пацієнтів, у яких виникли ускладнення в періопераційному періоді, становила 61 (38,8 %). Частота ускладнень у групі МА дорівнювала 10,8 % від загальної кількості пацієнтів, у групі ТЕА – 12,7 %, у групі РА – 6,4 %, у групі С – 8,9 % (рис. 2).

Найбільшу кількість ускладнень зафіксували в пацієнтів із групи ТЕА. Статистично значущу різницю за

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих із груп дослідження, Ме [Q1; Q3]

Показник, одиниці вимірювання	Вид періопераційного знеболювання (група дослідження)				Рівень значущості відмінностей, р
	МА (n = 39) <sup>1</sup>	ТЕА (n = 37) <sup>2</sup>	РА (n = 41) <sup>3</sup>	С (n = 40) <sup>4</sup>	
Вік, роки	59 [52; 64]	59 [48,5; 64,0]	61 [57,0; 66,5]	60 [51,0; 67,7]	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>
Зріст, см	171,0 [166,0; 176,0]	168,0 [164,0; 176,5]	169,0 [165,5; 174,0]	170,5 [162,0; 176,0]	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>
Маса тіла, кг	74,0 [63,0; 88,0]	78,0 [59,5; 84,0]	78,0 [70,0; 85,0]	78,5 [70,0; 87,7]	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>
Тривалість оперативного втручання, хв	175,0 [145,0; 215,0]	165,0 [122,5; 192,5]	180,0 [152,5; 235,0]	175 [125,0; 200,0]	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>
Крововтрата, мл	200 [100; 250]	200 [100; 200]	200 [100; 250]	200 [100; 200]	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>
Довжина торакалотомії, см	8 [8; 9]	8 [8; 8]	8 [8; 8]	8 [8; 8]	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>
Стать (ч/ж), (1/2)*	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>

\*: чоловіки позначені як 1, жінки – як 2.

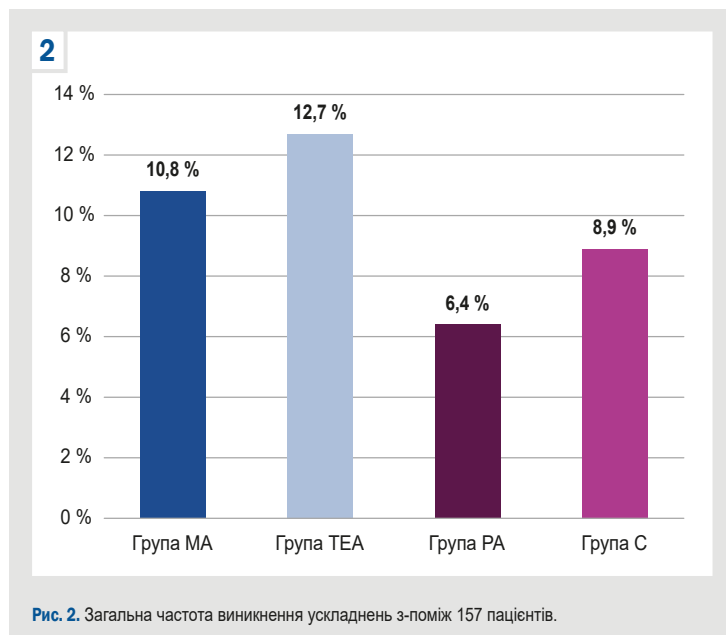


Рис. 2. Загальна частота виникнення ускладнень з-поміж 157 пацієнтів.

кількістю ускладнень встановили між групами ТЕА та РА ( $p = 0,035$ ), а також між групами ТЕА та С ( $p = 0,045$ ).

## Обговорення

Частота виникнення ускладнень у торакальній хірургії становить від 15,0 % до 37,5 % [13]. Будь-яке ускладнення у післяопераційному періоді є вкрай небажаним явищем, а всі дослідження та пошук альтернативних методів анестезіологічного забезпечення пацієнта спрямовані на мінімізацію їхньої кількості.

«Золотим стандартом» знеболювання в сучасній торакальній хірургії є мультимодальна анальгезія з ТЕА. Втім, зауважимо, що є потенційно вищий ризик виникнення певних ускладнень, спричинених цим методом анестезіологічного забезпечення: гіпотензії після встановлення катетера і введення тест-دوزи лідокаїну, появи свербіжів в місці ін'єкції, затримки сечі в післяопераційному періоді тощо [14,15,16].

У фаховій літературі опубліковано результати досліджень, де порівнювали ТЕА з проведенням параверте-

Таблиця 2. Частота та вид ускладнень у післяопераційному періоді, n (%)

Показник	Вид періопераційного знеболювання (група дослідження)				Рівень значущості відмінностей, p
	МА <sup>1</sup> (n = 39)	ТЕА <sup>2</sup> (n = 37)	РА <sup>3</sup> (n = 41)	С <sup>4</sup> (n = 40)	
Немає ускладнень	22 (56,4 %)	17 (45,9 %)	31 (75,6 %)	26 (65,0 %)	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,039 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,021 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>
Нудота	3 (7,7 %)	4 (10,8 %)	3 (7,3 %)	4 (10,0 %)	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>
Затримка сечі	2 (5,1 %)	3 (8,1 %)	1 (2,4 %)	1 (2,5 %)	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>
Свербіж у місці ін'єкції	4 (10,3 %)	5 (13,5 %)	–	–	>0,05 <sup>1-2</sup>
Гіпотензія	2 (5,1 %)	3 (8,1 %)	–	1 (2,5 %)	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-4</sup>
Легеневі ускладнення	6 (15,4 %)	5 (13,5 %)	6 (14,7 %)	8 (20,0 %)	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> >0,05 <sup>2-3</sup> >0,05 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>
Загалом ускладнень	n = 17 (43,6 %)	n = 20 (54,1 %)	n = 10 (24,4 %)	n = 14 (35,0 %)	>0,05 <sup>1-2</sup> >0,05 <sup>1-3</sup> >0,05 <sup>1-4</sup> 0,035 <sup>2-3</sup> 0,045 <sup>2-4</sup> >0,05 <sup>3-4</sup>

бральних блокад. Автори заявляють про еквівалентну ефективність цих методів і наголошують на необхідності нових досліджень, з оцінюванням доцільності ТЕА для знеболювання в торакальній хірургії [17, 18, 19, 20].

Здійснили також дослідження, під час яких встановили: використання трамадолу та лорноксикаму забезпечує ефективне післяопераційне знеболювання, дає змогу зменшити кількість ускладнень у пацієнтів після торакотомії. Тому ці препарати можна вважати альтернативою епідуральному знеболюванню. Разом із тим, автори акцентують на актуальності продовження вивчення методів, альтернативних до епідурального знеболювання [21].

У нашому дослідженні найбільший відсоток ускладнень визначили саме в групі, де пацієнти отримували торакальне епідуральне знеболювання. Зокрема, показник становив 12,7 % від загальної кількості ускладнень, що зафіксовані в 157 пацієнтів.

Істотне наукове та практичне значення має аналіз доступних методів анестезіологічного забезпечення, що дають змогу зменшити стресову відповідь організму на хірургічне втручання. Так, згідно з концепцією Fast Track (FT) Surgery, мультимодальний підхід до знеболювання сприяє ранній мобілізації, зменшенню кількості ускладнень та тривалості перебування пацієнта в стаціонарі [22, 23, 24, 25].

За результатами нашого дослідження, найменшу кількість ускладнень зафіксували в пацієнтів групи РА – 10 (6,3 %) випадків. Отже, введення парацетамолу та декскетпрофену планово, не чекаючи появи больових відчуттів, дало змогу суттєво зменшити кількість ускладнень у післяопераційному періоді. Зокрема, кількість

ускладнень у цій групі статистично значущо відрізнялась від відповідного показника групи ТЕА (p = 0,035).

Зазначимо, що у 7 (18,9 %) пацієнтів із групи ТЕА визначили міграцію епідурального катетера. Це спричинило підвищення показників болю внаслідок невідповідності рівня аналгезії, що необхідна для торакального профілю пацієнтів.

## Висновки

1. Під час торакотомії в пацієнтів з онкологічним захворюванням легень використання комбінації парацетамолу та декскетпрофену в періопераційному періоді сприяє зменшенню (p = 0,035) загальної кількості післяопераційних анестезіологічних ускладнень порівняно з застосуванням лише торакальної епідуральної аналгезії.

2. Мультимодальний підхід, що передбачає поєднання епідурального забезпечення та введення парацетамолу й декскетпрофену, не призводить до зменшення (p > 0,05) загальної частоти ускладнень порівняно з пацієнтами без епідурального знеболювання.

3. У результаті дослідження встановили вищу ймовірність того, що ускладнення не виникнуть у разі застосування лише парацетамолу та декскетпрофену, ніж поєднання цієї комбінації з торакальним епідуральним знеболюванням (p = 0,039).

**Перспективи подальших досліджень** полягають у визначенні впливу таких факторів, як вік і стать на частоту виникнення ускладнень після торакотомії при використанні різних методів періопераційного анестезіологічного забезпечення.

**Фінансування**

Дослідження виконане в рамках НДР  
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця:  
«Оптимізація комплексу періопераційного ведення пацієнтів  
у кардіо-торакальний хірургії», держреєстрація № 0120U100657  
(2020–2023).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.12.2023

Після доопрацювання / Revised: 26.12.2023

Схвалено до друку / Accepted: 09.01.2024

**Відомості про авторів:**

Понятовська Г. Б., аспірант каф. анестезіології та  
інтенсивної терапії, Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7224-4213

Дубров С. О., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології та  
інтенсивної терапії, Національний медичний університет імені  
О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2471-3377

Понятовський П. Л., аспірант каф. онкології, Національний  
медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0047-6928

Середа С. О., аспірант каф. анестезіології та інтенсивної терапії,  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,  
м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5625-5190

Денисюк М. В., аспірант каф. анестезіології та  
інтенсивної терапії, Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2811-8046

Черняв С. В., аспірант каф. анестезіології та  
інтенсивної терапії, Національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

ORCID ID: 0000-0002-2147-485X

Котляр А. О., асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії,  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,  
м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0003-9436-7582

**Information about the authors:**

Poniatovska H. B., MD, PhD student of the Department of  
Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical  
University, Kyiv, Ukraine.

Dubrov S. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of  
Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical  
University, Kyiv, Ukraine.

Poniatovskiy P. L., MD, PhD student of the Department of  
Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical  
University, Kyiv, Ukraine.

Sereda S. O., MD, PhD student of the Department of  
Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical  
University, Kyiv, Ukraine.

Denysuk M. V., MD, PhD student of the Department of  
Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical  
University, Kyiv, Ukraine.

Cherniav S. V., MD, PhD student of the Department of  
Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical  
University, Kyiv, Ukraine.

Kotliar A. O., MD, Assistant of the Department of Anesthesiology  
and Intensive Care, Bogomolets National Medical University, Kyiv,  
Ukraine.

**References**

1. Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2021-2022. Occupation, death, demonstration of oncological service]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2023;24. Ukrainian. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm)
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48. doi: [10.3322/caac.21763](https://doi.org/10.3322/caac.21763)
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta: American Cancer Society; 2023. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf>
4. Gerner P. Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiol Clin.* 2008;26(2):355-67, vii. doi: [10.1016/j.anclin.2008.01.007](https://doi.org/10.1016/j.anclin.2008.01.007)
5. Montes A, Roca G, Sabate S, Lao JI, Navarro A, Cantillo J, et al. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology.* 2015;122(5):1123-41. doi: [10.1097/ALN.0000000000000611](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000611)
6. Brioude G, Gust L, Thomas PA, D'Journo XB. Complications post-opératoires des exérèses pulmonaires [Postoperative complications after major lung resection]. *Rev Mal Respir.* 2019;36(6):720-37. French. doi: [10.1016/j.rmr.2018.09.004](https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.09.004)
7. Pu CY, Batarseh H, Zafron ML, Mador MJ, Yendamuri S, Ray AD. Effects of Preoperative Breathing Exercise on Postoperative Outcomes for Patients With Lung Cancer Undergoing Curative Intent Lung Resection: A Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2021;102(12):2416-2427.e4. doi: [10.1016/j.apmr.2021.03.028](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.03.028)
8. Rotman JA, Plodkowski AJ, Hayes SA, de Groot PM, Shepard JA, Munden RF, et al. Postoperative complications after thoracic surgery for lung cancer. *Clin Imaging.* 2015;39(5):735-49. doi: [10.1016/j.clinimag.2015.05.013](https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2015.05.013)
9. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):606-17. doi: [10.1093/bja/78.5.606](https://doi.org/10.1093/bja/78.5.606)
10. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002;183(6):630-41. doi: [10.1016/s0002-9610\(02\)00866-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(02)00866-8)
11. Senturk JC, Kristo G, Gold J, Bleday R, Whang E. The Development of Enhanced Recovery After Surgery Across Surgical Specialties. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(9):863-70. doi: [10.1089/lap.2017.0317](https://doi.org/10.1089/lap.2017.0317)
12. Ljungqvist O, Young-Fadok T, Demartines N. The History of Enhanced Recovery After Surgery and the ERAS Society. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017;27(9):860-2. doi: [10.1089/lap.2017.0350](https://doi.org/10.1089/lap.2017.0350)
13. Iyer A, Yadav S. Postoperative Care and Complications After Thoracic Surgery [Internet]. Principles and Practice of Cardiothoracic Surgery. InTech; 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/55351>
14. Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37(3):310-7. doi: [10.1097/AAP.0b013e31825735c6](https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e31825735c6)
15. Novak-Janković V, Marković-Božić J. Regional anaesthesia in thoracic and abdominal surgery. *Acta Clin Croat.* 2019;58(Suppl 1):96-100. doi: [10.20471/acc.2019.58.s1.14](https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.s1.14)
16. Listing H, Pöpping D. PRO: Epiduralanalgesie – Goldstandard bei abdominalen und thorakalen Eingriffen [Pro: Epidural Analgesia Remains the Gold Standard for Abdominal and Thoracic Surgery]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2018;53(4):237-44. German. doi: [10.1055/s-0043-104668](https://doi.org/10.1055/s-0043-104668)
17. D'Ercole F, Arora H, Kumar PA. Paravertebral Block for Thoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(2):915-27. doi: [10.1053/j.jvca.2017.10.003](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.10.003)
18. Harky A, Clarke CG, Kar A, Bashir M. Epidural analgesia versus paravertebral block in video-assisted thoracoscopic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2019;28(3):404-6. doi: [10.1093/icvts/ivy265](https://doi.org/10.1093/icvts/ivy265)
19. Lai J, Situ D, Xie M, Yu P, Wang J, Long H, et al. Continuous Paravertebral Analgesia versus Continuous Epidural Analgesia after Video-Assisted Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;27(5):297-303. doi: [10.5761/atcs.aa.20-00283](https://doi.org/10.5761/atcs.aa.20-00283)
20. Zengin M, Alagoz A. Comparison of Thoracic Epidural Analgesia and Thoracic Paravertebral Block Applications in the Treatment of Acute Pain After Thoracotomy in Geriatric Patients. *Cureus.* 2021;13(10):e18982. doi: [10.7759/cureus.18982](https://doi.org/10.7759/cureus.18982)
21. Jin J, Min S, Chen Q, Zhang D. Patient-controlled intravenous analgesia with tramadol and lornoxicam after thoracotomy: A comparison with patient-controlled epidural analgesia. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14538. doi: [10.1097/MD.00000000000014538](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014538)
22. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993;77(5):1048-56. doi: [10.1213/00000539-199311000-00030](https://doi.org/10.1213/00000539-199311000-00030)
23. Upp J, Kent M, Tighe PJ. The evolution and practice of acute pain medicine. *Pain Med.* 2013;14(1):124-44. doi: [10.1111/pme.12015](https://doi.org/10.1111/pme.12015)
24. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg.* 2008;248(2):189-98. doi: [10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a). PMID: 18650627.
25. Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br J Surg.* 2005;92(1):3-4. doi: [10.1002/bjs.4841](https://doi.org/10.1002/bjs.4841)

# Прогнозування періопераційних ускладнень і летальності у хворих з ускладненими формами раку ободової кишки

М. А. Кубрак<sup>id</sup>\*<sup>A,B,C,D,F</sup>, С. М. Завгородній<sup>id</sup><sup>A,F</sup>, М. Б. Данилюк<sup>id</sup><sup>E,F</sup>

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

Ускладнені форми раку ободової кишки спричиняють значну частку невідкладних операцій в умовах загальнохірургічних відділень, зумовлюють високу летальність і часті ускладнення. Оцінювання можливих ускладнень і смертності до операції – важливий аспект під час визначення тактики лікування таких пацієнтів.

**Мета роботи** – проаналізувати ризики ускладнень і летальності в періопераційному періоді у хворих з ускладненими формами колоректального раку, використовуючи прогностичну шкалу CR-POSSUM, а також визначити критичні рівні оцінок за CR-POSSUM шляхом ROC-аналізу.

**Матеріали і методи.** Проаналізували дані 71 (100 %) пацієнта, які перебували на лікуванні з приводу ускладнених форм колоректального раку. У групу дослідження залучили 36 (50,71 %) чоловіків і 35 (49,29 %) жінок, середній вік –  $67,97 \pm 12,71$  року. У післяопераційному періоді у 32 (45,07 %) пацієнтів виявили ускладнення, смертельних випадків – 8 (11,27 %).

**Результати.** Ризик летального наслідку на час госпіталізації хворих становив 6,40 (3,50; 19,10) %. Фактичний рівень смертності в групі дослідження – 8 (11,27 %) випадків. Це відповідає теоретично розрахованому ризику летальності згідно з CR-POSSUM,  $U = 234,0$ ,  $p = 0,739$ .

**Висновки.** Критичний рівень бальної оцінки, після якого визначали зростання рівня ускладнень –  $>20$  балів,  $AUC = 0,744$ ,  $p < 0,001$  (чутливість – 71,0 %, специфічність – 67,5 %). Критичний рівень зростання показника смертності –  $>22$  бали за CR-POSSUM,  $AUC = 0,781$ ,  $p = 0,005$  (чутливість – 75,0 %, специфічність – 74,6 %). Згідно з результатами ROC-аналізу, зростання смертності в групі дослідження залежить не від характеру та складності оперативного втручання ( $p = 0,159$ ), а від загального стану пацієнта на час надходження у стаціонар ( $p < 0,001$ ). Зростання рівня ускладнень у групі залежить і від характеру, складності оперативного втручання ( $p = 0,028$ ), і від загального стану здоров'я хворого на час госпіталізації в загальнохірургічне відділення ( $p < 0,001$ ).

## Ключові слова:

колоректальна хірургія, післяопераційні ускладнення, смертність, прогностичні фактори, ROC-аналіз.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 1(142). С. 33-37

\*E-mail: [bravorio@gmail.com](mailto:bravorio@gmail.com)

## Prediction of perioperative complications and mortality in patients with complicated forms of colon cancer

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

Complicated forms of colon cancer occupy a significant share of emergency operations in general surgical departments with high rates of mortality and complications. Assessment of possible complications and mortality before surgery is an important aspect in choosing treatment tactics for this group of patients.

**The aim of the study.** To analyze the risks of complications and mortality in the perioperative period in patients with complicated forms of colorectal cancer using the prognostic CR-POSSUM scoring system and to determine the critical levels of the CR-POSSUM score using ROC analysis.

**Materials and methods.** The data of 71 (100 %) patients who were treated for complicated forms of colorectal cancer were analyzed. The studied group included 36 (50.71 %) men and 35 (49.29 %) women aged  $67.97 \pm 12.71$  years. In the postoperative period, complications were found in 32 (45.07 %) patients, there were 8 (11.27 %) deaths.

**Results.** The mortality risk at the time of hospitalization was 6.40 (3.50; 19.10) %. The actual mortality rate in the studied group was 8 (11.27 %) patients, which corresponded to the CR-POSSUM theoretically calculated mortality risk,  $U = 234.0$ ,  $p = 0.739$ .

**Conclusions.** Increased level of complications was noted at the critical score  $>20$  points,  $AUC = 0.744$ ,  $p < 0.001$  (sensitivity – 71.0 %, specificity – 67.5 %) and the critical score of increasing the mortality rate was  $>22$  points,  $AUC = 0.781$ ,  $p = 0.005$  (sensitivity – 75.0 %, specificity – 74.6 %) as defined by CR-POSSUM. According to the ROC analysis, the increase in mortality in the studied group did not depend on the character and complexity of surgical interventions ( $p = 0.159$ ), but on the general patient condition at the time of hospital admission ( $p < 0.001$ ). At the same time, the increased level of complications in the group depended on both the character and complexity of the surgical intervention ( $p = 0.028$ ) and on the general patient health at the time of hospitalization to the general surgical department ( $p < 0.001$ ).

## Keywords:

colorectal surgery, postoperative complications, mortality, prognostic factor, ROC analysis.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(1):33-37

Ускладнені форми онкозахворювань товстого кишківника становлять значну частку ургентної хірургічної патології в загальнохірургічних відділеннях [1,2,3].

У разі ускладненого колоректального раку майже всім пацієнтам виконують невідкладні чи ургентні

оперативні втручання. Хірургічна тактика передбачає насамперед збереження життя пацієнта, тому більшість хворих оперують без належного лабораторного й інструментального обстеження [4]. Відсутність необхідних обстежень і недостатній рівень передопераційної

**Таблиця 1.** Структура післяопераційних ускладнень у пацієнтів, оперованих з приводу ускладнених форм раку ободової кишки (n = 71)

Післяопераційне ускладнення	Кількість пацієнтів, абс. (%)
Тромбоемболія легеневої артерії	1 (1,41 %)
Гостра серцева недостатність із набряком легенів	5 (7,04 %)
Післяопераційний гідроторакс різних ступенів	9 (12,68 %)
Ателектаз нижньої частки легені	1 (1,41 %)
Пневмонія	5 (7,04 %)
Нагноєння післяопераційної рани	4 (5,63 %)
Серома післяопераційної рани	1 (1,41 %)
Внутрішньочеревна кровотеча	2 (2,82 %)
Тривалий післяопераційний парез кишківника	1 (1,41 %)
Перфорація дивертикула дванадцятипалої кишки	1 (1,41 %)
Перфорація гострої виразки тонкого кишківника	1 (1,41 %)
Розходження швів післяопераційної рани	1 (1,41 %)

**Таблиця 2.** Стадіювання онкопроцесу за класифікацією TNM 8 перегляду UICC і AJCC 2017 у групі дослідження (n = 71)

TNM класифікація	Кількість хворих у групі, n	Частка хворих у групі, %	Стадіювання	Кількість хворих у групі, n	Частка хворих у групі, %
pT2N0M0	2	2,82	I	2	2,82
pT3N0M0	11	15,49	IIA	11	15,49
pT4aN0M0	2	2,82	IIB	2	2,82
pT2N1aM0	1	1,41	IIIA	4	5,62
pT2N1bM0	1	1,41			
pT2NxM0	2	2,82			
pT3N1aM0	7	9,86	IIIB	27	38,04
pT3N1bM0	8	11,26			
pT3N1M0	3	4,22			
pT3N2aM0	3	4,22			
pT3NxM0	5	7,05			
pT4aN1M0	1	1,41			
pT4bN2bM0	1	1,41	IIIC	1	1,41
pT3N0M1a	2	2,82	IVA	17	23,94
pT3N1aM1a	2	2,82			
pT3N1bM1a	2	2,82			
pT3N2aM1a	1	1,41			
pT3NxM1a	5	7,05			
pT4aN0M1a	1	1,41			
pT4bN2aM1a	1	1,41			
cT4NxMx	3	4,22			
pT3N1aM1b	1	1,41	IVB	2	2,82
pT3N1bM1b	1	1,41			
pT4aN1aM1c	1	1,41	IVC	5	7,04
pT3N0M1c	1	1,41			
cT4NxM1c	2	2,82			
pT4bN2aM1c	1	1,41			

підготовки пацієнтів призводить до зростання рівнів періопераційних ускладнень і смертності, що сягають, за даними ряду авторів, до 15,0–25,0 % [5,6].

Для розрахунку теоретичних ризиків можливих періопераційних ускладнень і летальності створено низку прогностичних моделей і шкал, що дають змогу визначити хворих із групи ризику з-поміж пацієнтів із високим шансом розвитку ускладнень і смертельного наслідку [7,8].

Застосування таких прогностичних шкал у пацієнтів з ускладненими формами раку товстого кишківника дасть змогу покращити результати їх лікування у ранньому післяопераційному періоді в умовах загальноклінічних стаціонарів.

## Мета роботи

Проаналізувати ризики ускладнень і летальності в періопераційному періоді у хворих з ускладненими формами колоректального раку, використовуючи прогностичну шкалу CR-POSSUM, а також визначити критичні рівні оцінок за CR-POSSUM шляхом ROC-аналізу.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідженні проаналізували дані 71 (100 %) пацієнта, які перебували на лікуванні на базі хірургічного відділення КНП «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» ЗМП (м. Запоріжжя) у період з 2018 до 2019 року з приводу ускладнених форм колоректального раку.

У групу дослідження залучили 36 (50,71 %) чоловіків і 35 (49,29 %) жінок, середній вік – 67,97 ± 12,71 року.

У 49 (69,01 %) хворих діагностовано пухлину ободової кишки з гострою кишковою непрохідністю, у 13 (18,31 %) – з перфорацією пухлини, у 3 (4,23 %) пацієнтів виявлена гостра кишкова кровотеча, у 4 (5,63 %) – поєднання гострої кишкової непрохідності з перфорацією пухлини товстої кишки, у 2 (2,82 %) – поєднання кишкової непрохідності з кровотечею.

Новоутворення сліпої кишки діагностовано у 8 (11,27 %) хворих, висхідної ободової кишки – у 8 (11,27 %), печінкового згину – у 5 (7,04 %) пацієнтів, поперечної ободової кишки – у 2 (2,82 %), селезінкового згину – у 1 (1,41 %), низхідної ободової кишки – у 8 (11,27 %), сигмоподібної – у 30 (42,25 %), ректосигмоїдного відділу – у 9 (12,68 %) оперованих [9].

Усіх хворих прооперували в термін 8,20 (5,00; 15,50) години після надходження в лікувальний заклад.

Середня тривалість госпіталізації становила 14,00 (11,00; 17,00) доби.

У післяопераційному періоді у 32 (45,07 %) пацієнтів із групи дослідження виявили післяопераційні ускладнення, зокрема нехірургічні – у 21 (65,63 %) хворого, хірургічні – в 11 (34,37 %) прооперованих.

В 1 (1,41 %) хворого діагностована ТЕЛА, у 5 (7,04 %) – гостра серцева недостатність із набряком легень, у 9 (12,68 %) – післяопераційний гідроторакс різних ступенів, в 1 (1,41 %) випадку – ателектаз нижньої частки легені, у 5 (7,04 %) – пневмонія, у 4 (5,63 %) – нагноєння, в 1 (1,41 %) пацієнта – серома післяопераційної рани, у 2 (2,82 %) – внутрішньочеревна кровотеча, 1 (1,41 %) прооперований мав тривалий післяопераційний парез кишківника, в 1 (1,41 %) виявлено перфорацію дивертикула дванадцятипалої кишки, ще в 1 (1,41 %) – перфорацію гострої виразки тонкої кишки, у 1 (1,41 %) – розходження швів післяопераційної рани (табл. 1).

Повторного оперативного втручання потребували 7 (21,86 %) пацієнтів із післяопераційними ускладненнями.

У групі дослідження зафіксовано 8 (11,27 %) смертельних випадків. У структурі летальності переважала нехірургічна патологія: гостра серцева недостатність із набряком легень – 5 (62,50 %) випадків, полісегментарна пневмонія – 2 (25,00 %), тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – 1 (12,50 %) прооперований [10].

Стадіювання онкопроцесу відбувалося згідно з класифікацією TNM 8 перегляду UICC і AJCC 2017, за

Таблиця 3. Шкала функціонального стану здоров'я хворих за CR-POSSUM

Показник, одиниці вимірювання	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали	8 балів
<b>Фізіологічна субшкала</b>					
Вік, роки	≤60		61–70	71–80	≥81
Серцева недостатність	немає або легка	середня	тяжка	–	–
Систолічний АТ, мм рт. ст.	100–170	>170 або 90–99	<90	–	–
ЧСС, ударів за хвилину	40–100	101–120 або 40–49	>120 або <40	–	–
Гемоглобін, г/л	130,0–160,0	100,0–129,0 або 161–180	<100 або >180	–	–
Сечовина, ммоль/л	≤10,0	10,1–15,0	>15,0	–	–
<b>Хірургічна субшкала</b>					
Тяжкість операції	мінімальна	–	середня	велика	велика комплексна
Перитонеальне забруднення	немає або серозне	гнійне місцево	дифузно гній або вміст порожнистих органів	–	–
Стадіювання злоякісної пухлини	немає або за Дюком А–В	за Дюком С	за Дюком D	–	–
Операція	планова	–	ургентна	–	екстрена (до 2 годин після госпіталізації)

результатами патоморфологічного дослідження та за даними додаткових методів діагностики, інтраопераційними знахідками (табл. 2).

Для прогнозування ризику періопераційної летальності в хворих із групи дослідження під час госпіталізації оцінювали стан здоров'я за шкалою CR-POSSUM (ColoRectal Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality, Copeland G. et al., 1991; Whiteley M. et al., 1996). Дані наведено в таблиці 3.

Ця шкала включає 6 показників стану здоров'я, – фізіологічна субшкала (ФС), та 4 показники, пов'язані з оперативним втручанням, – хірургічна субшкала (ХС).

Отримані бальні значення за субшкалами використовують для розрахунку ризику летальності за формулою:

$$1 / (1 + e^{(-R)}) \times 100 \%,$$

де  $e$  – основа натурального логарифму ( $\approx 2,718$ );  
 $R = (0,1692 \times \text{ФС}) + (0,1550 \times \text{ХС}) - 9,065$

Статистичне опрацювання результатів здійснили за допомогою комп'ютерних програм Statistica 13.0, TIBCO Software inc. (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404). Використали непараметричні методи аналізу (критерій Манна–Вітні (U) для непов'язаних груп) з визначенням ступеня достовірності (вірогідними вважали дані при  $p < 0,05$ ). Дані в тексті і таблицях наведено як  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартне відхилення) у разі нормального розподілу, Me (Q1; Q3), якщо розподіл відрізнявся від нормального.

Визначення критичних рівнів бальної оцінки за шкалою CR-POSSUM, після яких відбувається статистично достовірне зростання рівнів летальності та ускладнень, здійснили з використанням ROC-аналізу. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## Результати

За результатами аналізу стану здоров'я 71 (100 %) пацієнта з групи дослідження на етапі госпіталізації, середній бал за фізіологічною субшкалою CR-POSSUM становив  $10,62 \pm 3,04$  бала, за хірургічною субшкалою –  $10,82 \pm 2,78$  бала; загальна оцінка за шкалою в середньому становила  $21,43 \pm 4,52$  бала.

Ризик летального наслідку на час госпіталізації хворих з ускладненими формами колоректального раку становив 6,40 (3,50; 19,10) %.

Фактичний рівень смертності у групі дослідження – 8 (11,27 %) випадків. Це відповідає теоретично розрахованому ризику летальності за шкалою CR-POSSUM,  $U = 234,0$ ,  $p = 0,739$ .

У результаті ROC-аналізу виявили чітку залежність між оцінкою стану хворого за шкалою CR-POSSUM і рівнем летальності групі дослідження. Так, рівень смертності різко збільшувався в пацієнтів із загальною оцінкою за шкалою  $>22$  бали,  $AUC = 0,781$ ,  $p = 0,005$  (чутливість – 75,0 %, специфічність – 74,6 %), рис. 1.

Під час детальнішого аналізу виявили, що збільшення рівня смертності достовірно залежало від результатів оцінки стану хворого за ФС: летальність різко зростала при оцінці за ФС  $>11$  балів,  $AUC = 0,808$ ,  $p < 0,001$  (чутливість – 75,0 %, специфічність – 77,8 %). При цьому не встановили вірогідної залежності між зростанням летальності та оцінкою особливостей оперативного втручання за ХС:  $AUC = 0,686$ ,  $p = 0,159$  (чутливість – 50,0 %, специфічність – 92,1 %), рис. 2.

Отже, зростання летальності в групі дослідження залежить не від характеру та складності оперативного втручання, а від загального стану пацієнта на час надходження у стаціонар.

Відповідно до результатів ROC-аналізу, встановлено критичні значення загальної оцінки за CR-POSSUM, після яких відбувається різке збільшення кількості періопераційних ускладнень. Так, рівень ускладнень різко збільшувався в пацієнтів із загальною оцінкою  $>20$  балів,  $AUC = 0,744$ ,  $p < 0,001$  (чутливість – 71,0 %, специфічність – 67,5 %), рис. 3.

Встановили статистично достовірну залежність зростання рівня ускладнень та збільшення оцінки і за ФС, і за ХС CR-POSSUM: рівень ускладнень різко зростав при оцінці за ФС  $>10$  балів,  $AUC = 0,643$ ,  $p = 0,028$  (чутливість – 64,5 %, специфічність – 60,0 %) та при оцінці за ХС  $>11$  балів,  $AUC = 0,738$ ,  $p < 0,001$  (чутливість – 41,9 %, специфічність – 95,0 %), рис. 4.

Отже, збільшення кількості ускладнень у групі дослідження залежить і від характеру, складності оперативного втручання, і від загального стану здоров'я хворого на час госпіталізації в загальнохірургічне відділення.

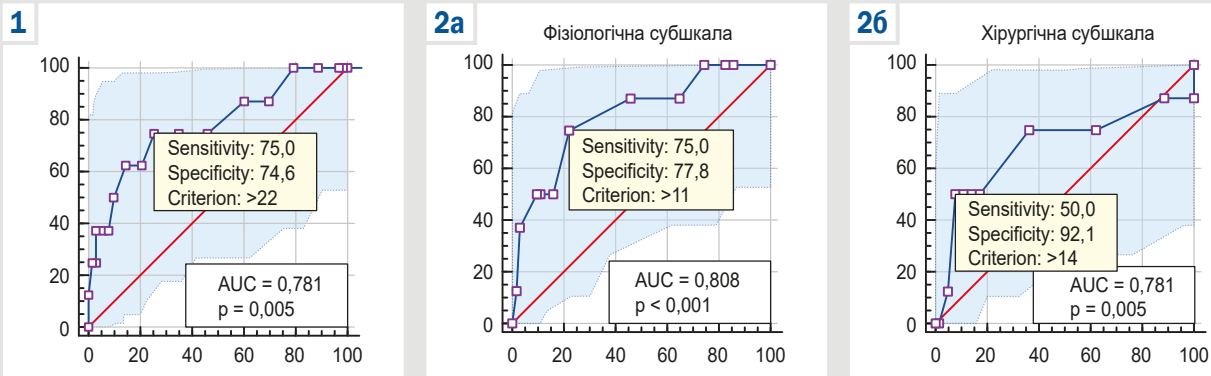


Рис. 1. ROC-аналіз залежності рівня летальності від загальної оцінки за шкалою CR-POSSUM (n = 71).

Рис. 2. ROC-аналіз залежності рівня летальності від оцінки за фізіологічною (а) та хірургічною (б) субшкалами CR-POSSUM (n = 71).

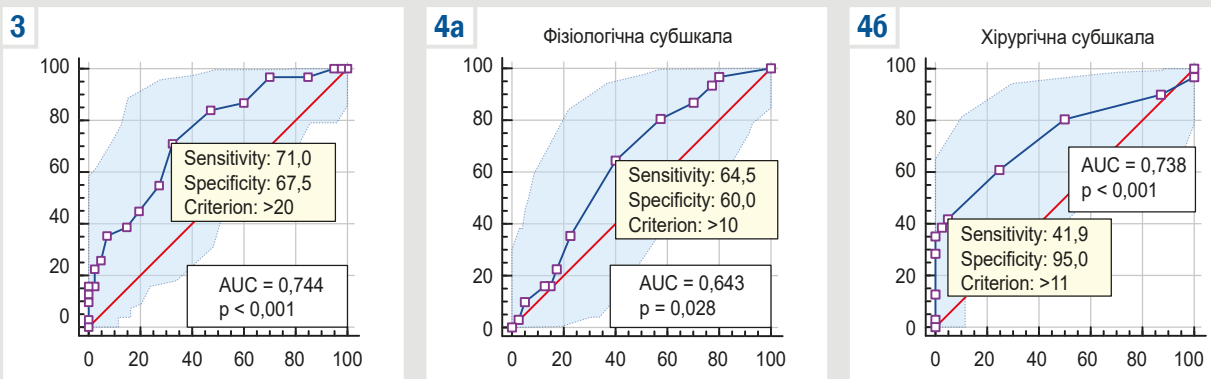


Рис. 3. ROC-аналіз залежності рівня ускладнень від загальної оцінки за CR-POSSUM (n = 71).

Рис. 4. ROC-аналіз залежності рівня ускладнень від оцінки за фізіологічною (а) та хірургічною (б) субшкалами CR-POSSUM (n = 71).

## Обговорення

Зарубіжні автори активно використовують шкали оцінювання функціонального стану організму для об'єктивізації стану здоров'я пацієнтів і прогнозування ризиків виникнення не смертельних ускладнень, настання летальних наслідків у періопераційному періоді [11, 12].

Численні порівняльні аналізи прогностичних шкал показали низку переваг під час їх застосування на практиці, але є також і певні недоліки. Низка шкал є доволі складними у використанні, потребують тривалого обстеження пацієнтів, а отже їх не можна застосовувати при невідкладних станах і коли немає змоги здійснити повноцінне дообстеження хворих [13].

Саме тому чимало авторів неодноразово наголошували на перевагах і простоті застосування таких шкал, як CR-POSSUM, P-POSSUM, AFC, IRCS. Їх використовують як моделі для прогнозування періопераційних ускладнень і смертності в ранньому та віддаленому (30 днів) післяопераційному періоді [14, 15].

Розрахований за шкалою CR-POSSUM теоретичний рівень летальності в ранньому післяопераційному періоді (11,60 (4,80; 21,20) %) зівставний із фактичним показником смертності в групі дослідження (11,27 %), підтверджуючи висновки попередніх досліджень. ROC-аналіз дає змогу, відповідно до бальної оцінки за

фізіологічною та хірургічною субшкалами CR-POSSUM, визначати пацієнтів із групи підвищеного ризику щодо виникнення періопераційних ускладнень і можливого настання летального наслідку.

## Висновки

1. У хворих з ускладненими формами колоректального раку рівень ризику летального наслідку, за даними CR-POSSUM, у ранньому післяопераційному періоді зівставний із фактичним показником смертності в групі (11,60 (4,80; 21,20) %) та 11,27 % відповідно),  $U = 234,0$ ,  $p = 0,739$ .

2. Критичний рівень бальної оцінки за шкалою CR-POSSUM, після якого відбувалося зростання рівня ускладнень, – >20 балів, AUC = 0,744,  $p < 0,001$  (чутливість – 71,0 %, специфічність – 67,5 %). Критичний рівень зростання показника смертності – >22 бали за CR-POSSUM, AUC = 0,781,  $p = 0,005$  (чутливість – 75,0 %, специфічність – 74,6 %).

3. ROC-аналіз залежності летальності у групі дослідження від бальної оцінки стану здоров'я хворого за шкалою CR-POSSUM показав: зростання смертності в групі дослідження залежить не від характеру та складності оперативного втручання ( $p = 0,159$ ), а від загального стану пацієнта на час надходження у стаціонар ( $p < 0,001$ ).



4. ROC-аналіз залежності ускладнень від оцінки стану здоров'я хворого за CR-POSSUM свідчить, що збільшення кількості ускладнень у групі дослідження залежить і від характеру, складності оперативного втручання ( $p = 0,028$ ), і від загального стану здоров'я хворого на час госпіталізації в загальнохірургічне відділення ( $p < 0,001$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Використання шкали CR-POSSUM у практичній діяльності дасть змогу з високим рівнем вірогідності прогнозувати ризики настання смертельного наслідку в пацієнтів з ускладненими формами онкозахворювань ободової кишки, а також дасть змогу визначити групу підвищеного ризику виникнення періопераційних ускладнень і можливого летального наслідку для оптимізації передопераційного обстеження, підготовки до операції та хірургічного втручання у цих хворих.

#### Фінансування

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 30.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 07.11.2023

#### Відомості про авторів:

Кубрак М. А., д-р філософії (PhD), доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Навчально-наукового інституту післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4051-9336

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Навчально-наукового інституту післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3082-3406

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

ORCID ID: 0000-0003-4515-7522

#### Information about the authors:

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

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

#### References

1. Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2018-2019. Occupation, death, demonstration of oncological service]. Bulletin of

National Cancer Registry of Ukraine. 2020;21. Ukrainian. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_21/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm)

- Kolesnik AP, Kolesnik IP, Kechedzhyev VV. [Survival analysis of elderly and senile patients with colon cancer of II-III stages. Modern medical technology. 2019;(1):60-5. Russian. doi: [10.34287/MMT.1\(40\).2019.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(40).2019.10)
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
- Biondo S, Gálvez A, Ramírez E, Frago R, Kreisler E. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. *Tech Coloproctol.* 2019;23(12):1141-61. doi: [10.1007/s10151-019-02110-x](https://doi.org/10.1007/s10151-019-02110-x)
- Peden CJ, Stephens T, Martin G, Kahan BC, Thomson A, Rivett K, et al. Effectiveness of a national quality improvement programme to improve survival after emergency abdominal surgery (EPOCH): a stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10187):2213-21. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32521-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32521-2)
- Philp MM, Pitt HA. Emergency general surgery: can we do better? *Lancet.* 2019;393(10187):2178-80. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32982-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32982-9)
- Swart M, Carlisle JB, Goddard J. Using predicted 30 day mortality to plan postoperative colorectal surgery care: a cohort study. *Br J Anaesth.* 2017;118(1):100-4. doi: [10.1093/bja/aew402](https://doi.org/10.1093/bja/aew402)
- Reilly JR, Gabbe BJ, Brown WA, Hodgson CL, Myles PS. Systematic review of perioperative mortality risk prediction models for adults undergoing inpatient non-cardiac surgery. *ANZ J Surg.* 2021;91(5):860-70. doi: [10.1111/ans.16255](https://doi.org/10.1111/ans.16255)
- Kubrak MA, Zavhorodnii SM, Danyliuk MB. [Problems of staging complicated forms of colon carcinoma in patients who were urgently operated in a general surgical hospital]. *Pathologia.* 2023;20(1):45-9. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2023.1.273868](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2023.1.273868)
- Kubrak MA, Zavhorodnii SM, Danyliuk MB. [Peculiarities of treatment of patients with complicated forms of the large bowel cancer in conditions of general clinical stationary]. *Klinichna khirurgiia.* 2022;89(7-8):9-13. Ukrainian. doi: [10.26779/2522-1396.2022.7-8.09](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2022.7-8.09)
- Vernooij JE, Koning NJ, Geurts JW, Holewijn S, Preckel B, Kalkman CJ, et al. Performance and usability of pre-operative prediction models for 30-day peri-operative mortality risk: a systematic review. *Anaesthesia.* 2023;78(5):607-19. doi: [10.1111/anae.15988](https://doi.org/10.1111/anae.15988)
- Choi B, Oh AR, Lee SH, Lee DY, Lee JH, Yang K, et al. Prediction Model for 30-Day Mortality after Non-Cardiac Surgery Using Machine-Learning Techniques Based on Preoperative Evaluation of Electronic Medical Records. *J Clin Med.* 2022;11(21):6487. doi: [10.3390/jcm11216487](https://doi.org/10.3390/jcm11216487)
- Chae D, Kim NY, Kim HJ, Kim TL, Kang SJ, Kim SY. A risk scoring system integrating postoperative factors for predicting early mortality after major non-cardiac surgery. *Clin Transl Sci.* 2022;15(9):2230-40. doi: [10.1111/cts.13356](https://doi.org/10.1111/cts.13356)
- Baré M, Alcantara MJ, Gil MJ, Collera P, Pont M, Escobar A, et al. Validity of the CR-POSSUM model in surgery for colorectal cancer in Spain (CCR-CARESS study) and comparison with other models to predict operative mortality. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):49. doi: [10.1186/s12913-018-2839-x](https://doi.org/10.1186/s12913-018-2839-x)
- Ozkan O, Guner A, Kaya U, Kece C, Reis E, Kesici S. Evaluation of CR-POSSUM, original ACPGIBI and new ACPGIBI scoring systems for colorectal cancer surgery. *Chirurgia (Bucur).* 2014;109(6):800-5.

# Prenatal identification of fetal growth restriction and risk of stillbirth

V. A. Puchkov<sup>1</sup>\*<sup>A-E</sup>, Yu. Ya. Krut<sup>1</sup><sup>E,F</sup>, O. V. Deinichenko<sup>1</sup><sup>C,D,E</sup>

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

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

**Keywords:**

antenatal diagnosis, fetal growth restriction, stillbirth, perinatal consequences.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(1):38-43

**\*E-mail:**

docpva1972@gmail.com

**The aim** of the work is to determine the frequency and impact of prenatal identification of fetal growth restriction (FGR) on obstetric and perinatal outcomes based on a retrospective analysis.**Materials and methods.** In total, 618 birth histories in singleton normal pregnancies complicated by FGR in the city of Zaporizhzhia were analyzed. Of these, in 546 cases of FGR, women gave birth to live infants (group I), and in 72 such cases, pregnancies ended up in a stillbirth (group II). The mean age of pregnant women in the studied groups was  $28.7 \pm 3.1$  and  $31.7 \pm 3.1$  years and it was significantly greater in group II ( $p < 0.0001$ ). In all the cases, the gestational age was  $\geq 22$  weeks, and the fetal weight was less than the 10th percentile for the relevant gestational age according to the current Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1718 dated 02.10.2023. Growth restriction in newborns was determined according to the criteria of the Consensus Definition (2018) including birth weight the  $< 3^{\text{rd}}$  percentile, or a combination of three of the following criteria: birth weight the  $< 10^{\text{th}}$  percentile; head circumference the  $< 10^{\text{th}}$  percentile; prenatal diagnosis of FGR; prenatal risk factors associated with FGR. A stillbirth was defined as death of a fetus after 22 weeks of gestation without any signs of life. Exclusion criteria from the study were: multiple pregnancy, the presence of a chromosomal abnormality in a fetus, an undetermined gestational age in the 1<sup>st</sup> trimester.**Results.** A significant proportion of fetuses with FGR signs has been revealed in group II, which was 17 times more than that in group I. The study data have demonstrated a rather low level of prenatal FGR identification in both groups (35.6 %), while in group II, the diagnosis of FGR was made before delivery only in every fifth case ( $p < 0.05$ ). Data analysis has shown a higher percentage of preterm births among pregnant women in group II ( $p < 0.0001$ ) with the maximum number of births in this group at 28- and 36-weeks' gestation. The average weight percentile was significantly higher in group II, namely 4.12 compared to 3.77 ( $p < 0.0001$ ), however, the number of fetuses with a weight the  $< 1^{\text{st}}$  percentile occurred significantly more often in group I ( $p < 0.05$ ). The frequency of fetal distress in group I was greater among fetuses with the birth weight 10<sup>th</sup> percentile than among those with fetal weight less than the 3<sup>rd</sup> percentile.**Conclusions.** The conducted study results have shown a large percentage of FGR fetuses in the structure of stillbirths with no downward trend. A low level of FGR prenatal identification has been found in both groups (35.6 %), while in the group of stillbirths, the indicator was significantly lower and amounted to 22.22 %. The presence of FGR has resulted in a significant increase in the relative risk of stillbirth – 28.4, 95 % CI [21.2; 38.3]. Besides, the additional risk was increased (11.0, 95 % CI [8.7; 13.8]) if FGR was not diagnosed during pregnancy. At the same time, the odds ratio was 32.1, 95 % CI [23.3; 44.1].**Ключові слова:**

антенатальна діагностика, затримка росту плода, мертвонародження, перинатальні наслідки.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 1(142). С. 38-43

**Пренатальна ідентифікація затримки росту плода та ризику мертвонародження**

В. А. Пучков, Ю. Я. Круть, О. В. Дейніченко

**Мета роботи** – на підставі ретроспективного аналізу визначити частоту а також вплив допологової ідентифікації затримки росту плода (ЗРП) на акушерські та перинатальні наслідки.**Матеріали і методи.** Проаналізували 618 історій пологів з одноплідними, не аномальними вагітностями, які були ускладнені ЗРП, в м. Запоріжжі. З них у 546 випадках ЗРП жінки народили живу дитину (I група), а в 72 випадках вагітність завершилася мертвонародженням (II група). Середній вік вагітних у групах дослідження становив  $28,7 \pm 3,1$  та  $31,7 \pm 3,1$  року відповідно; достовірно більший – у II групі ( $p < 0,0001$ ). У всіх випадках термін вагітності становив  $\geq 22$  тижні, а маса плода – менша за 10 перцентиль для відповідного терміну гестації, згідно з чинним наказом МОЗ України від 29.12.2005 № 782. Затримку росту в новонароджених діагностували відповідно до критеріїв Консенсусного визначення (2018), що включає вагу дитини при народженні  $< 3$  процентиля або комбінацію трьох критеріїв: вага при народженні  $< 10$  процентиля; обвід голови  $< 10$  процентиля; допологовий діагноз ЗРП; пренатальні фактори ризику, пов'язані із ЗРП. Як мертвонароджену визначали дитину, яка народилася після 22 тижня вагітності та не мала ознак життя. Критерії виключення з дослідження – багатоплідна вагітність, наявність хромосомної аномалії плода, невизначений термін гестації в I триместрі.**Результати.** У II групі визначили істотну частку плодів з ознаками ЗРП: у 17 разів більше щодо відповідного показника в I групі. Результати дослідження показали доволі низький рівень допологової ідентифікації ЗРП в обох групах (35,6 %). Зазначимо, що в II групі діагноз ЗРП до часу пологів встановлено лише в кожному п'ятому випадку ( $p < 0,05$ ). Аналіз даних показав вищий відсоток передчасних пологів у вагітних II групи ( $p < 0,0001$ ) з максимальною кількістю пологів у цій групі в термінах 28 і 36 тижнів гестації. Середній процентиль ваги достовірно більший у II групі – 4,12 проти 3,77 у I групі ( $p < 0,0001$ ), але кількість плодів із масою  $< 1$  процентиль вірогідно більша в I групі ( $p < 0,05$ ). Частота дистресу плодів у I групі більша в дитей із 10 процентилям ваги, ніж у плодів із вагою, що менша за 3 процентиля.**Висновки.** Результати дослідження показали значну частку плодів із ЗРП у структурі мертвонароджених, що не має тенденції до зниження. Встановлено низький рівень допологової ідентифікації ЗРП в обох групах (35,6 %), у групі мертвонароджень цей показник становив 22,22 %. Статистичний аналіз свідчить, що наявність ЗРП призводить до значного підвищення відносного ризику (RR) мертвонародження – 28,4, 95 % ДІ [21,2; 38,3]. Крім того, якщо ЗРП не була діагностована під час вагітності, додатковий ризик зростає на 11,0, 95 % ДІ [8,7; 13,8]. Відношення шансів (OR) при цьому становить 32,1, 95 % ДІ [23,3; 44,1].

Improvement of perinatal outcomes is one of the main directions both in obstetrics and perinatology and the State as a whole. The most unacceptable complication of pregnancy is stillbirth. Although stillbirth rates have declined in many countries, these declines have been less pronounced than infant mortality rates [1,2]. At the same time, antepartum fetal death occurs in more than 80% [3].

A number of recent studies have focused on the impact of stillbirth on women's health and social consequences [4,5,6]. The main cause of stillbirth, neonatal mortality, short-term and long-term neonatal morbidity is fetal growth restriction (FGR), which refers to a common complication of pregnancy worldwide [7,8,9] and is defined as a fetus failing to realize its growth potential due to a pathological factor, most often placental dysfunction [10,11,12].

Recent studies have shown that the global prevalence of FGR in the world is about 20.5% [12]. This points to the importance of timely diagnosis and management of FGR cases, which has a key role to play in reducing infant mortality and morbidity. However, in practice, more than 50% of FGR cases remain undiagnosed even in high-income countries [13], and more than 70% of infant death cases associated with FGR were not diagnosed before birth [14]. Such a low percentage of fetal growth abnormality detection significantly increases the risk of adverse perinatal outcomes and stillbirths, and therefore many cases of stillbirths, which can be prevented, are related precisely to undetected antenatally FGR [12,14].

The prevalence of FGR varies in different countries and rises with increasing gestational age [15,16,17]. In high-income countries such as the United States and Australia, the incidence of FGR was approximately 11%, but in low- and middle-income countries, approximately 32.5 million infants were born with FGR, and the majority of these infants (53% – 16.8 million) were born in South Asia [17,18]. The FGR level is currently the highest in the world for the past 20 years and it is likely to continue rising [19].

According to the Human Capital Index 2020, Ukraine was among the worst rates for quality-of-life scores in Europe [20,21]. It has not changed significantly over the past eight years, on the contrary, there has been an increase in the frequency of perinatal losses. The negative trend of the past ten years has been the annual decrease in the number of births in Ukraine [30]. Based on the State Statistics of Ukraine, the number of births decreased almost twice, from 565,900 to 258,813, in 2021 compared to 2014.

At the same time, the level of perinatal losses during this time period increased from 8.72‰ to 9.21‰, respectively. In Ukraine, the number of births decreased in absolute terms by 307,087 people in 2021 compared to 2014 [22]. Attention is drawn to an increased frequency of low birth weight and preterm birth, which are characterized by a high risk of neonatal morbidity and mortality. In addition, an increase in the perinatal mortality rate amid a declined birth rate is causing concern. In the Zaporizhzhia region, during that period, the same dynamics of changes in the structure of the decreased birth rates has been observed (by an average of 1,100 births per year), while the rates of perinatal losses were increased even more significantly (from 8.58‰ in 2014 to 10.46‰ in 2021). Thus, prenatal care, aimed at identifying fetuses with impaired growth

rates, could become an effective strategy for preventing stillbirth [1], allowing a pregnant woman at a high risk of fetal death to give birth timely and thus to improve perinatal outcomes.

## Aim

The purpose of the study is to determine the frequency and impact of prenatal identification of FGR on obstetric and perinatal outcomes based on a retrospective analysis.

## Materials and methods

According to the purpose, 618 birth histories of singleton normal pregnancies, complicated by FGR, were analyzed in the city of Zaporizhzhia. Of these, in 546 cases, women gave birth to live infants (group I), and in 72 such cases, pregnancies ended up in a stillbirth (group II). In all the cases, the gestational age was  $\geq 22$  weeks, and the fetal weight was less than the 10<sup>th</sup> percentile for the relevant gestational age according to the current Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1718 dated 02.10.2023. The mean age of the pregnant women was  $28.7 \pm 6.8$  years and  $31.1 \pm 7.4$  years, ranged from 18 to 36 years, being significantly higher in the group II women ( $p < 0.0001$ ).

Growth restriction in newborns was determined according to the criteria of the Consensus Definition (2018) including birth weight the  $< 3^{\text{rd}}$  percentile, or a combination of three of the following criteria:

1. birth weight the  $< 10^{\text{th}}$  percentile;
2. head circumference the  $< 10^{\text{th}}$  percentile;
3. prenatal diagnosis of FGR;
4. prenatal risk factors associated with FGR [23].

Stillbirth was defined as intrauterine fetal death after 22 weeks of gestation without any signs of life [24]. Stillborn gestational age was adjusted by subtracting two days from the gestational age at birth to correct an assumed average delay of 48 hours between intrauterine death and delivery [25].

Exclusion criteria from the study were: multiple pregnancy, the presence of a chromosomal abnormality in a fetus, an undetermined gestational age in the 1st trimester. Data on maternal and obstetric history, childbirth course, short-term neonatal outcomes, and detailed information about hospitalization of newborns were retrieved. The study was carried out in accordance with the current requirements of moral and ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki (1964), the Conference of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, as well as in the provisions of legislative acts of Ukraine.

The chosen study trend is related to the plan of research work of the Department of Obstetrics and Gynecology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University. Statistical processing of the results was carried out using licensed standard packages of multivariate statistical analysis application programs Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J). Data were presented as  $M \pm SD$  (mean  $\pm$  standard deviation) or  $n/\%$ . The Student's test was used in the testing of hypothesis for comparison of means between the groups. Differences were considered statistically significant at a level of  $p < 0.05$ .

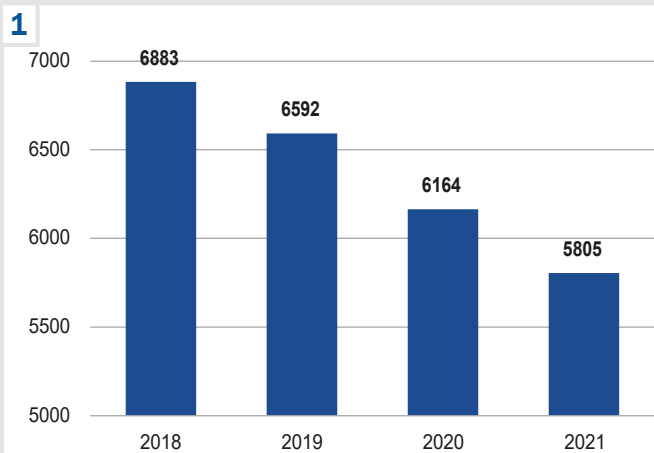


Fig. 1. The number of births in the city of Zaporizhzhia in 2018–2021.

Table 1. The analysis of the course of pregnancy and childbirth, n, (%)

Parameter	Group I (n = 546)	Group II (n = 72)	p
Gestational age at detection (weeks)	31.1 ± 2.1	30.2 ± 2.5	<0.0001
Cardio-vascular disorder	83 (15.2)	23 (31.94)	<0.0001
Chronic hypertension	6 (1.10)	10 (13.89)	<0.0001
Gestational hypertension	17 (3.1)	0 (0.0)	>0.05
Preeclampsia	31 (5.68)	4 (5.56)	>0.05
Severe preeclampsia	14 (2.56)	2 (2.78)	>0.05
Placental abruption	7 (1.28)	5 (6.94)	<0.001
Preterm birth	83 (15.2)	55 (76.4)	<0.0001
FGR detected	204 (37.36)	16 (22.22)	<0.01

Table 2. Neonatal outcomes in women of the studied groups, absolute percentage (%)

Parameter	Group I (n = 546)	Group II (n = 72)	p
Gestational age at birth (weeks)	35.5 ± 3.1	31.4 ± 2.8	<0.0001
Female sex	233 (42.7)	41 (56.9)	<0.05
Birth weight (g)	2360 (2180; 2630)	1130 (700; 1980)	<0.0001
Birth weight < 1000,0 g	7 (1.3)	16 (22.2)	<0.0001
Birth weight (percentile)	3.77 ± 0.21	4.12 ± 0.38	<0.0001
<1 <sup>st</sup> percentile	209 (38.3)	19 (26.4)	<0.05
Birth weight (10 <sup>th</sup> percentile)			
In all	82 (15.8)	17 (23.6)	<0.0001
<32 weeks	1 (1.2)	12 (16.7)	<0.0001
>32 weeks	81 (98.8)	5 (6.9)	<0.0001
Fetal distress*			
<3 <sup>rd</sup> percentile	166/437 (38.0 %)	–	–
3–10 <sup>th</sup> percentile	35/80 (43.8 %)	–	–

\*: among group I fetuses.

## Results

In the period from 2018 to 2021, there were 25,394 births at gestational ages of more than 22 weeks in the city of Zaporizhzhia. Of these, 71 cases were multiple births, 29 cases were detected with developmental anomalies, and 4 instances of an undetermined gestational age in the 1st trimester. The number of births in dynamics during the relevant period, both in Ukraine and the Zaporizhzhia region, has demonstrated a downward trend over four years (Fig. 1).

Of the 25,290 studied births in the city of Zaporizhzhia from 2018 to 2021, 546 live-birth newborns (group I) showed signs of FGR, which was 2.38 % of total births. 196 (0.77 %) stillbirths were recorded over this period, including 176 (0.7 %) singleton pregnancies without fetal structural anomalies. The number of fetuses with FGR signs among stillborn (II group) was 72 (40.91 %) cases, which was 16 times more than those in group I.

The relative risk (RR) of stillbirth in the FGR presence was 28.4, 95 % CI [21.2; 38.3]. Additional risk was 11.0, 95 % CI [8.7; 13.8]. The odds ratio (OR) was 32.1, 95 % CI [23.3; 44.1].

The analysis of the stillbirth number throughout the period reviewed has shown an overall downward trend from 7.69 in 2018 to 6.84 in 2021 per 1,000 births, meanwhile, there was a rise in the percentage of fetuses with FGR signs in the structure of stillbirths, from 35.1 % to 50.0 %, respectively, over this period.

The analysis of the clinical and anamnestic characteristics (Fig. 2) has shown that the mothers of both studied groups were more often housewives with no statistically significant differences in the level of education, profession, and marital status ( $p > 0.05$ ).

Every third woman in both groups smoked during pregnancy. The group I women gave the first birth more often – 307 (56.2 %) as compared to those in group II – 32 (43.4 %) ( $p < 0.001$ ). Somatic pathology occurred in every fourth case in group II – 18 (25.0 %), which was statistically higher compared to the group I women – 89 (16.3 %) ( $p < 0.0001$ ). Hypertensive disorders prevailed among somatic pathologies in group II – in 10 (13.9 %) women versus 6 (1.1 %) women in group I, in which kidney disease, anemia, obesity, and thyroid disease were more common (Fig. 3).

In addition, traditional risk factors for FGR (chronic arterial hypertension, kidney disease, autoimmune diseases, stillbirth in anamnesis) were also more often detected in the group II women – 19 (26.4 %) versus 13 (2.4 %) in group I ( $p < 0.0001$ ).

The analysis of the course of pregnancy and childbirth, presented in Table 1, has demonstrated that the mean gestational period at the time of diagnosis was between  $31.7 \pm 2$  weeks in group I and  $30.2 \pm 2$  weeks in group II ( $p < 0.001$ ).

In the group II women, cardiovascular diseases (chronic arterial hypertension, varicose disease, somatomorphic disorders) were almost twice higher, but the incidence of preeclampsia was higher in the group I women. It is worth noting that preterm birth occurred in 22.33 % in both groups. Meanwhile, it was 5 times higher in group II (76.4 %) compared to group I (15.2 %) ( $p < 0.0001$ ). A fairly low level of FGR antenatal diagnosis has to be noticed in both groups (35.6 %) with FGR diagnosis only in every fifth case by the time of birth ( $p < 0.05$ ) in group II.

The mean gestational age at birth was statistically greater in the group I women – 35.5 weeks versus 31.4 weeks in group II ( $p < 0.0001$ ). The analysis of the number of newborns depending on the gestational age has shown that the majority of births occurred at 38–40 weeks' gestation in group I. At the same time, two peaks of the maximum birth number were observed in group II, namely, at 28–36 weeks' gestation (Fig. 4). The majority of stillbirth cases were diagnosed at these particular

2

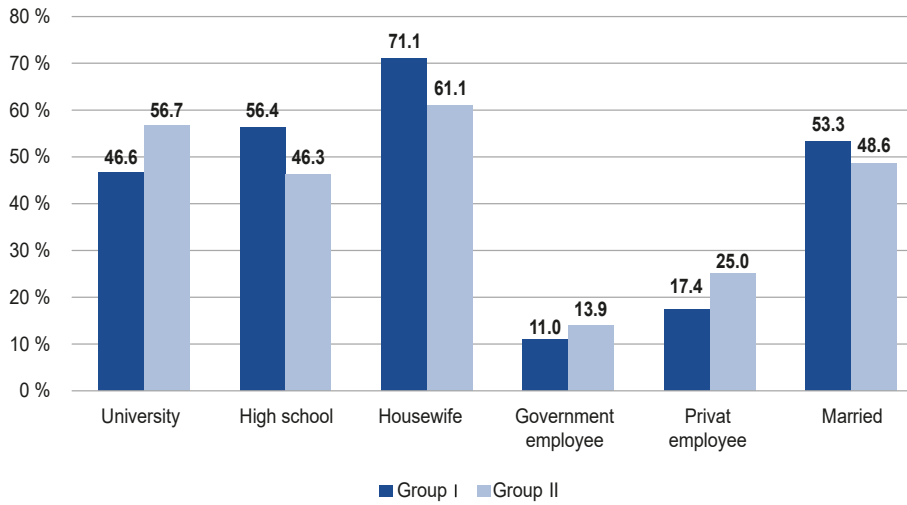
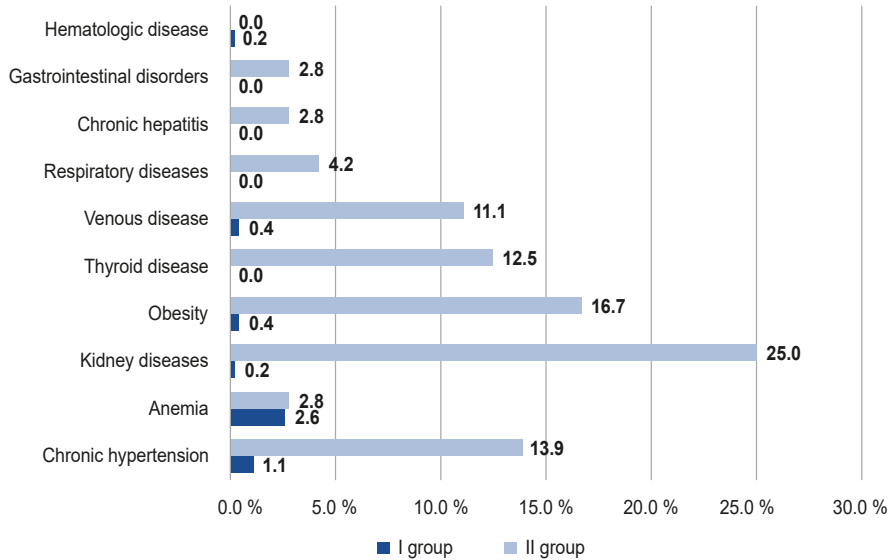


Fig. 2. Clinical and anamnesic characteristics of the studied groups.

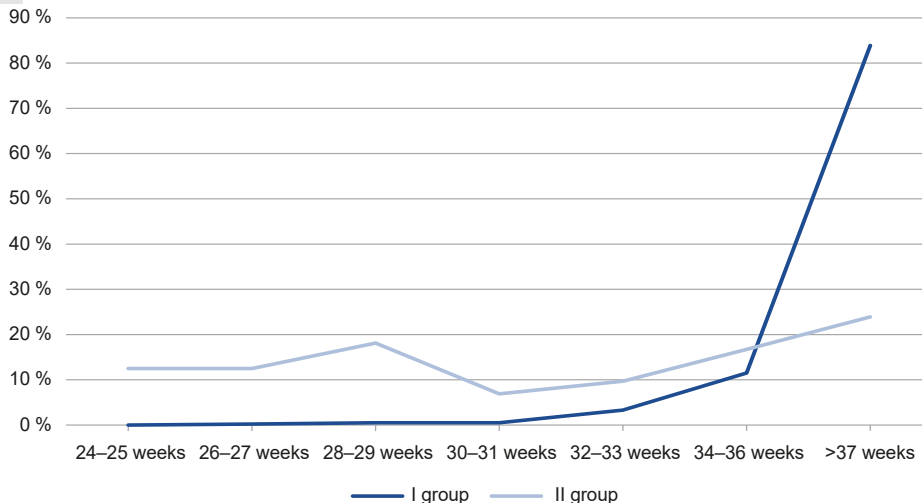
Fig. 3. Somatic pathology in the studied groups (%).

Fig. 4. Percentage of newborns by weeks of gestation in the studied groups (%).

3



4



gestational periods, in which FGR was not identified before the moment of birth.

Notably, the number of infants born before 28 weeks of gestation was 4 times higher in group II and amounted to 25 %.

From the data presented in *Table 2*, it can be seen that there were significantly more female fetuses in group I, 57.23 % versus 43.77 % in group II ( $p < 0.001$ ).

The mean weight of newborns in group I was 2360 [2180; 2630] g and 1130 [700; 1980] – in group II ( $p < 0.0001$ ). Although fetuses with a birth weight of less than 1000 g predominated in group II due to the higher number of preterm births therein, the mean weight percentile was significantly greater in group II, namely 4.12 compared to 3.77 ( $p < 0.0001$ ). However, the number of fetuses with a birth weight <1<sup>st</sup> percentile was significantly more in group I ( $p < 0.05$ ). Distribution analysis of fetuses with the 10<sup>th</sup> percentile of birth weight in group II has revealed gestational age before 32 weeks in 16.7 % of cases and after 32 weeks – only in 6.9 % of cases, in contrast, group I fetuses with the 10<sup>th</sup> percentile of birth weight after 32 weeks' gestation accounted for 98.8 % ( $p < 0.0001$ ). Regarding the frequency of fetal distress among group I fetuses, it was detected in 43.8 % (35/80) of fetuses with the 10<sup>th</sup> percentile of birth weight, and, accordingly, in 38.0 % (166/437) of fetuses with a birth weight of less than the 3<sup>rd</sup> percentile.

## Discussion

The study results have found the prevalence of fetuses with FGR signs in the structure of stillbirths (40.9 %) over recent years. This indicator is higher compared to our earlier study of 2014–2018, where it was 38 % [26], as well as to the data of recently conducted studies in France and Japan (24.9 % and 34.4 %, respectively) [1,2]. Noteworthy is also the rate of FGR prenatal identification in these fetuses, which was only 22 %, being significantly lower than in European countries, where this rate varies from 31.0 % to 53.3 % [1], and in our earlier study, when this indicator amounted to 32.6 % [26]. The findings have indicated an increase in severe placental lesions in the structure of fetuses with growth restriction, resulting in early pathological process manifestations and progressive deterioration of the fetal condition, as evidenced by the lower mean gestational age in group II at the time of diagnosis, as well as the mean gestational age at the time of childbirth diagnosis ( $p < 0.0001$ ). Meanwhile, with regard to live births, the indicators of prenatal diagnosis were almost the same when compared with the results of other studies [1], as the rate was 37.36 % in our study and 36.20 % in the French.

The majority of infants were full-term in group I, while two peaks of the maximum number of births were observed at 28- and 36-weeks' gestation in group II. Most cases of stillbirth occurred at these gestational periods, when FGR was not diagnosed prior to death. The mean body weight percentile was significantly higher in group II. The higher percentage of fetuses with the 10<sup>th</sup> percentile of body weight in group II, especially in terms of gestation before 32 weeks, has also been pointed out. The significantly greater number of fetuses with a body weight <1<sup>st</sup> percentile was also found in group I, which is consistent with the data of other studies [1,2,27,28,29,30].

It is worth giving a mention to the fact that the frequency of fetal distress in group I fetuses with the 10<sup>th</sup> percentile of body weight was significantly higher than in those with a body weight <1<sup>st</sup> percentile. The data presented indicate that FGR prenatal diagnosis based only on ultrasound assessment of fetal weight is better if the latter is more than 1000 g (28 weeks), but it is not adequate at gestational ages close to full-term pregnancy.

## Conclusions

1. The conducted study results have shown a large percentage of FGR fetuses in the structure of stillbirths (40.9 %) with no downward trend.
2. Cardiovascular diseases take an important place in the structure of somatic pathology among women who experienced a stillbirth.
3. The childbirth results have indicated a significant predominance of preterm births among women of the stillbirth group compared to the group of women with a live birth.
4. A low level of FGR prenatal identification has been found in both groups (35.6 %), while in the group of stillbirths, the indicator was significantly lower and amounted to 22.22 %.
5. Statistical analysis has revealed that the presence of FGR resulted in a significant increase in the relative risk of stillbirth – 28.4, 95 % CI [21.2; 38.3]. Besides, the additional risk was increased (11.0, 95 % CI [8.7; 13.8]) if FGR was not diagnosed during pregnancy. At the same time, the odds ratio was 32.1, 95 % CI [23.3; 44.1].

## Funding

The research was carried out as part of the planned research work of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University on topic: "Prediction and prevention of gestation complications in women with comorbid states", state registration No. 0121U112325 (2021–2025).

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

Надійшла до редакції / Received: 25.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 16.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 29.12.2023

## Information about the authors:

Puchkov V. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4393-5079

Krut Yu. Ya., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-0501-6752

Deinichenko O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-8932-230X

## Відомості про авторів:

Пучков В. А., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Круть Ю. Я., д-р мед. наук, професор каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Дейніченко О. В., PhD, асистент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

## References

- Ego A, Monier I, Skaare K, Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):613-20. doi: [10.1002/uog.20414](https://doi.org/10.1002/uog.20414)
- Tokoro S, Koshida S, Tsuji S, Katsura D, Ono T, Murakami T, et al. Insufficient antenatal identification of fetal growth restriction leading to intrauterine fetal death: a regional population-based study in Japan. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023;36(1):2167075. doi: [10.1080/14767058.2023.2167075](https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2167075)
- Hirst JE, Villar J, Victora CG, Papageorgiou AT, Finkton D, Barros FC, et al. The antepartum stillbirth syndrome: risk factors and pregnancy conditions identified from the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG.* 2018;125(9):1145-53. doi: [10.1111/1471-0528.14463](https://doi.org/10.1111/1471-0528.14463)
- Siassakos D, Silver R, Dudley D, Flenady V, Erwich JJ, Joseph KS. Stillbirth: understand, standardise, educate – time to end preventable harm. *BJOG.* 2018;125(2):99. doi: [10.1111/1471-0528.15028](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15028)
- Reinebrant HE, Leisher SH, Coory M, Henry S, Wojcieszek AM, Gardener G, et al. Making stillbirths visible: a systematic review of globally reported causes of stillbirth. *BJOG.* 2018;125(2):212-24. doi: [10.1111/1471-0528.14971](https://doi.org/10.1111/1471-0528.14971)
- Nuzum D, Meaney S, O'Donoghue K. The public awareness of stillbirth: an Irish population study. *BJOG.* 2018;125(2):246-52. doi: [10.1111/1471-0528.14939](https://doi.org/10.1111/1471-0528.14939)
- Dall'Asta A, Stampalija T, Mecacci F, Minopoli M, Schera GBL, Cagninelli G, et al. Ultrasound prediction of adverse perinatal outcome at diagnosis of late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(3):342-9. doi: [10.1002/uog.23714](https://doi.org/10.1002/uog.23714)
- Fung C, Zinkhan E. Short- and Long-Term Implications of Small for Gestational Age. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(2):311-23. doi: [10.1016/j.ogc.2021.02.004](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.02.004)
- Dudink I, Hüppi PS, Sizonenko SV, Castillo-Melendez M, Sutherland AE, Allison BJ, et al. Altered trajectory of neurodevelopment associated with fetal growth restriction. *Exp Neurol.* 2022;347:113885. doi: [10.1016/j.expneurol.2021.113885](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113885)
- Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57. doi: [10.1002/ijgo.13522](https://doi.org/10.1002/ijgo.13522)
- Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021;137(2):e16-e28. doi: [10.1097/AOG.0000000000004251](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004251)
- Blencowe H, Krasevec J, de Onis M, Black RE, An X, Stevens GA, et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(7):e849-e860. doi: [10.1016/S2214-109X\(18\)30565-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30565-5)
- McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S855-S868. doi: [10.1016/j.ajog.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004)
- Pacora P, Romero R, Jung E, Gudicha DW, Hernandez-Andrade E, Musilova I, et al. Reduced fetal growth velocity precedes antepartum fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(6):942-52. doi: [10.1002/uog.23111](https://doi.org/10.1002/uog.23111)
- Leite DFB, Cecatti JG. Fetal Growth Restriction Prediction: How to Move beyond. *ScientificWorldJournal.* 2019;2019:1519048. doi: [10.1155/2019/1519048](https://doi.org/10.1155/2019/1519048)
- Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):153-66. doi: [10.1111/aogs.13702](https://doi.org/10.1111/aogs.13702)
- Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, Rozance PJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr.* 2018;196:71-76.e1. doi: [10.1016/j.jpeds.2017.12.059](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.059)
- Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21<sup>st</sup> standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ.* 2017;358:j3677. doi: [10.1136/bmj.j3677](https://doi.org/10.1136/bmj.j3677)
- Korkalainen N, Räsänen J, Kaukola T, Kallankari H, Hallman M, Mäkilä K. Fetal hemodynamics and adverse outcome in primary school-aged children with fetal growth restriction: a prospective longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(1):69-77. doi: [10.1111/aogs.13052](https://doi.org/10.1111/aogs.13052)
- Marzouk A, Filipovic-Pierucci A, Baud O, Tsatsaris V, Ego A, Charles MA, et al. Prenatal and post-natal cost of small for gestational age infants: a national study. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):221. doi: [10.1186/s12913-017-2155-x](https://doi.org/10.1186/s12913-017-2155-x)
- Antypkin YG, Marushko RV, Dudina OO, Bondarenko NY. Modern features of the injury of children of the first year of life: regional aspects. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022;5(5):50-9. doi: [10.15574/SP2022.125.50](https://doi.org/10.15574/SP2022.125.50)
- Zabolotko VM, editor. *Monitoryng yakosti nadannia medychnykh posluh pid chas reformuvannya akushersko-pediatrychnoi dopomohy naselenniu Ukrainy u zakladakh okhorony zdorovia, shcho perebuviuut u sferi upravlinnia MOZ Ukrainy* [Monitoring the quality of health care delivery during the reform of obstetric and pediatric care to the population of Ukraine in healthcare facilities under the management of the Ministry of Health of Ukraine]. Kyiv: Center for Medical Statistics of the MoH of Ukraine; 2022. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXXI.html>
- Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, Rozance PJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr.* 2018;196:71-76.e1. doi: [10.1016/j.jpeds.2017.12.059](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.059)
- Ministry of Health of Ukraine. [On approval of the Instructions for determining the criteria for the perinatal period, live births and stillbirths, the Procedure for registering live births and stillbirths]. Order dated 2006 Mar 29, No. 179, revision on 2022 May 10 [Internet]. 2006 [cited 2023 Dec 21]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0427-06#Text>
- Puchkov VA, Krut YY. Intrauterine growth restriction in the structure of perinatal losses. *Ukrainian journal of perinatology and pediatrics.* 2020;(1):34-7. doi: [10.15574/PP.2020.81.34](https://doi.org/10.15574/PP.2020.81.34)
- Tolu LB, Ararso R, Abdulkadir A, Feyissa GT, Worku Y. Perinatal outcome of growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery Doppler waveforms compared to growth restricted fetuses with normal umbilical artery Doppler waveforms at a tertiary referral hospital in urban Ethiopia. *PLoS One.* 2020;15(6):e0234810. doi: [10.1371/journal.pone.0234810](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234810)
- Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:55. doi: [10.3389/fendo.2019.00055](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00055)
- McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S855-S868. doi: [10.1016/j.ajog.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004)
- Fantasia I, Zamagni G, Lees C, Mylrea-Foley B, Monasta L, Mullins E, et al. Current practice in the diagnosis and management of fetal growth restriction: An international survey. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(12):1431-9. doi: [10.1111/aogs.14466](https://doi.org/10.1111/aogs.14466)
- Deinichenko OV, Krut YY. Factors of angiogenesis and placental hormones in pregnant women with arterial hypertension. *Pathologia.* 2019;16(3):368-72. doi: [10.14739/2310-1237.2019.3.188891](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.3.188891)

# Ultrafine industrial aerosol as a risk factor for the health of smelting shop workers at a machine-building enterprise

L. P. Sharavara<sup>1</sup>\*, A. B. C. D., N. M. Dmytrukha<sup>2</sup>, A. C. E. F., I. M. Andrusyshyna<sup>2</sup>, A. C. E. F.

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, <sup>2</sup>State Institution "Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

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

## Keywords:

nanoparticles, suspended particles of ultrafine aerosol, working environment, occupational exposure, workplace studies.

Zaporozhye  
medical journal.  
2024;26(1):44-52

\*E-mail:  
saravalarisa@gmail.  
com

**Aim.** To evaluate the amount and physicochemical properties of ultrafine industrial aerosol (UIA) in the work zone air (WZA) of smelting shop workers at a machine-building enterprise during various technological processes (melting, welding, and metal machining).

**Materials and methods.** The physical properties of UIA particles were evaluated with NanoScan 3910 scanning spectrometer: the number of particles (number/cm<sup>3</sup>), particle surface volume (nm<sup>3</sup>/cm<sup>3</sup>), particle surface area (nm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>), and nanoparticle mass concentration (µg/cm<sup>3</sup>) in the WZA of a furnace operator (n = 416), a welder (n = 315), a cutter (n = 286), a grinder (n = 78), and workers of the control group (n = 315). The chemical composition of the air samples was determined by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) using an Optima 2100 DV device.

**Results.** It has been found that the highest concentration of UIA nanoparticles was recorded during metal melting at the workplaces (WP) of furnace operators (4.28 × 10<sup>4</sup> to 2.41 × 10<sup>5</sup> particles/cm<sup>3</sup>) and welders (3.01 × 10<sup>4</sup> to 3.34 × 10<sup>5</sup> particles/cm<sup>3</sup>). During mechanical metal processing, a much smaller number of nanoparticles was produced (for grinders, the number varied from 9.81 × 10<sup>4</sup> to 1.44 × 10<sup>5</sup> particles/cm<sup>3</sup>; for cutters, it varied from 2.71 × 10<sup>4</sup> to 1.94 × 10<sup>5</sup> particles/cm<sup>3</sup>). Indicators of surface area, surface volume and mass concentration at the WPs of furnace operators, welders, grinders and cutters exceeded the corresponding indicators of the control group for almost all sizes of suspended particles with statistically significant differences (p ≤ 0.05). It has been estimated that such metals as Al, Cu, Mg, Mo, Fe, and Ni were present in the workers' WZA but their content did not exceed the current maximum permissible concentrations.

**Conclusions.** The presence of suspended particles of UIA with a maximum concentration in the range from 20 nm to 70 nm has been confirmed in the WZA during melting, welding of metals and machining. Indicators of concentration, surface area, surface volume, and mass concentration at the workplaces of smelting shop workers at the machine-building enterprise significantly exceeded the corresponding indicators in the control group without dust formation processes, showing statistically significant differences (p ≤ 0.05). The evidence of metals in the WZA has suggested their presence in the form of nanoparticles, which are more active and dangerous, thus increasing the risk of their adverse effects on the workers.

## Ключові слова:

наночастинки, зважені частинки ультрадисперсного аерозолу, робоче середовище, професійний вплив, дослідження на робочому місці.

Запорізький  
медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 1(142).  
С. 44-52

## Ультрадисперсний промисловий аерозоль як фактор ризику для здоров'я працівників плавильного цеху машинобудівного підприємства

Л. П. Шаравара, Н. М. Дмитруха, І. М. Андрусишина

**Мета роботи** – оцінити фізико-хімічні характеристики ультрадисперсного промислового аерозолу (УПА) повітря робочої зони (ПРЗ) працівників плавильного цеху машинобудівного підприємства.

**Матеріали і методи.** Оцінили фізичні властивості частинок УПА за допомогою скануючого спектрометра NanoScan 3910: число частинок (кількість/см<sup>3</sup>), об'єм поверхні частинок (нм<sup>3</sup>/см<sup>3</sup>), площу поверхні частинок (нм<sup>2</sup>/см<sup>2</sup>) та масову концентрацію наночастинок (мкг/см<sup>3</sup>) у ПРЗ плавильника металу (n = 416), зварювальника (n = 315), обрубувача (n = 286), шліфувальника (n = 78) та працівників контрольної групи (n = 315). Хімічний склад проб повітря визначали методом оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (ОЕС-ІЗП) за допомогою приладу Optima 2100 DV.

**Результати.** Встановили, що найбільша кількісна концентрація наночастинок УПА зареєстрована під час плавлення металу на робочому місці (РМ) плавильника (4,28 × 10<sup>4</sup> до 2,41 × 10<sup>5</sup> частинок/см<sup>3</sup>) та зварювальника (3,01 × 10<sup>4</sup> до 3,34 × 10<sup>5</sup> частинок/см<sup>3</sup>). Під час механічної обробки металу утворюється значно менша кількість наночастинок (шліфувальник – від 9,81 × 10<sup>4</sup> до 1,44 × 10<sup>5</sup> частинок/см<sup>3</sup>, обрубувач – від 2,71 × 10<sup>4</sup> до 1,94 × 10<sup>5</sup> частинок/см<sup>3</sup>).

Показники площі поверхні, об'єму поверхні та масової концентрації на РМ плавильника металу, зварювальника, шліфувальника та обрубувача перевищували відповідні показники в контрольній групі майже за всіма розмірами зважених частинок і мали статистично вірогідні відмінності (p ≤ 0,05). Визначили, що у ПРЗ працівників наявні метали: Al, Cu, Mg, Mo, Fe та Ni, – але їхній вміст не перевищував встановлених гранично допустимих концентрацій.

**Висновки.** Підтверджено наявність у ПРЗ під час плавлення, зварювання металів і механічної обробки деталей зважених частинок УПА з максимальною кількісною концентрацією у діапазоні від 20 нм до 70 нм. Показники кількісної концентрації, площі поверхні, об'єму поверхні та масової концентрації на робочих місцях працівників плавильного цеху машинобудівного підприємства значно перевищували відповідні показники в контрольній групі, де не зафіксовано процеси пилоутворення, мали статистично вірогідні відмінності (p ≤ 0,05). Визначені наночастинки і метали у ПРЗ дають підстави припустити наявність цих металів у формі наночастинок, що є більш активними і небезпечними; це підвищує ризик їхнього несприятливого впливу на організм працівників.



In recent years, scientists from different countries have demonstrated increased interest in assessing the content of respirable dust fractions in atmospheric air and work zone air (WZA), namely ultrafine particles or suspended particles smaller than 100 nm (nanoparticles). This interest is due to the risk of their negative impact on the health of workers and the population. Today it is known that nanoparticles have completely different physical and chemical properties that cause different toxic and biological effects compared to larger ones. The ultra-small size and large surface area enable the penetration of nanoparticles deep into the lungs and the blood flow overcoming biobarriers (hematoencephalic, histohematological, placental), their translocation to target organs, as well as access to intracellular structures such as mitochondria and nucleus, etc. [1,2,3,4,5,6]. It is believed that workers' contact with nanoparticles can cause specific adverse health effects, namely the development of oxidative stress and inflammatory processes, damage to organelles and DNA, as well as apoptosis in cells and tissue necrosis [5,7,8,9,10].

While conducting hygienic studies of working conditions in Ukraine, only suspended particles of large dust fractions ( $PM_{4}$ ,  $PM_{10}$ ) are currently identified and evaluated in the WZA. In contrast, particles of the ultrafine range (nanoparticles) are neither monitored nor considered as a high-risk factor that may impact workers' health. At the same time, it is the nanoparticles formed during various technological processes [11] can contribute to various negative health effects on workers, depending on their physical and chemical properties. According to modern studies, when assessing the hazards from exposure to ultra-dispersed particles of industrial aerosol, NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) suggests considering the following physical characteristics: size, shape, chemical composition, mass concentration and surface area of suspended particles [10,12]. Today, many scientists confirm that suspended nanoscale particles have the greatest toxic effect due to their larger surface area, which allows them to actively adsorb and transfer harmful chemicals, increasing their degree of toxicity depending on the adsorbed material [11,12,13,14,15,16,17].

According to scientific sources, more than 6 million employees worldwide who work in the field of nanotechnology are exposed to nanoparticles. Employees in other industries may also be exposed to them, provided they are generated during various technological processes [1,18]. High-temperature processes, namely, solid fuel combustion, melting and welding, as well as high-speed mechanical machining processes, various procedures in the construction industry, operation of motor vehicle engines, numerous technological processes in the service industry, etc. present the greatest risks [5,10,15,19].

Detailed research data on the number of industrial aerosol (IA) particles, their physical and chemical properties (surface area and volume, mass concentration, and chemical composition) in the WZA of certain occupational groups (metal melting, welding, high-speed machining) are missing in most sources. Therefore, these data are important for risk assessment and identification of effective preventive measures against their negative impact on the health of workers.

## Aim

The study aims to evaluate the amount and physicochemical properties of ultrafine particles (nanoparticles) in the composition of IA in the WZA of smelting shop workers at a machine-building enterprise during various technological processes (melting, welding, and metal machining).

## Materials and methods

The content of nanoparticles was determined and their physical properties in the WZA were estimated with a portable scanning spectrometer NanoScan 3910 (USA), which measures particles in the range from 10 nm to 400 nm in 13 channels depending on the particle size, with a maximum ability to measure the total concentration of up to 1,000,000 particles per  $cm^3$ .

For each range of nanoparticle sizes, the number (number/ $cm^3$ ), surface volume ( $nm^3/cm^3$ ), surface area ( $nm^2/cm^2$ ), and mass concentration ( $\mu g/cm^3$ ) in the WZA were determined. The content of nanoparticles in the air was examined at the workplace of smelting shop workers of the machine-building enterprise during various technological operations accompanied by the formation of condensation aerosol (such occupations as furnace operator ( $n = 416$ ) and welder ( $n = 315$ )) and disintegration aerosol (such occupations as cutter ( $n = 286$ ) and grinder ( $n = 78$ )). The resulting measurements were compared with the control data taken from the workplaces of the factory managerial staff ( $n = 315$ ).

The study results were calculated mathematically on a PC using the licensed software Statistica version 13<sup>®</sup> (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. License No. JPZ8041382130ARCN10-J). Quantitative traits were analyzed for normality by the Shapiro–Wilk test. The studied parameters that were not normally distributed, were presented using descriptive statistics in the form of median with an interquartile range –  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ . Statistical differences between the compared values were defined with the Mann–Whitney test.  $p \leq 0.05$  was considered to indicate statistical significance.

The chemical composition of the air samples was analyzed by inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) using an Optima 2100 DV device (Perkin Elmer, USA) [NIOSH, 2001, National State Standard ISO 15202-2008]. The wavelength for each element was chosen from the WinLab32 library for the Optima 2100 DV device (provided by the manufacturer), and the most sensitive wavelengths for each element were selected.

The measurement bound (LOC,  $\mu g/l$ ) for the method was defined as the minimum value that the device can detect in a control sample consisting of a 2.0 % nitric acid solution ( $HNO_3$ ) and distilled water.

The concentration measurement convergence for each element in two parallel samples was 2.5–3.0 % according to the requirement for measuring by the OEC-IMS method. The convergence of two parallel samples showed that the measurements of toxic metals and essential trace elements were carried out by the metrological requirements for the Optima 2100 DV device and were correct (Table 1).

Obtained results were mathematically proceeded using the software of the OES-ISP WinLab32 device in the Windows XP Prof OS. As a control, the values of maximum permissible concentrations (MPC) for the WZA (based

**Table 1.** Metrological parameters for the detection of toxic metals and essential trace elements (according to the manufacturer data)

Chemical element	Wavelength, nm (for UES-ISP)	Measurement bound for the method (LOC, µg/l)	Measurement convergence of 2 parallel samples, %
Cd (Cadmium)	228.802	0.00016	0.56
Cu (Cuprum)	324.752	0.00020	1.50
Mn (Manganese)	257.610	0.00010	2.21
Mg (Magnesium)	279.077	0.003	0.57
Ni (Nickel)	231.604	0.002	2.23
Se (Selenium)	196.026	0.006	2.69
Pb (Lead)	220.353	0.002	2.10
Zn (Zinc)	206.200	0.002	1.99

**Table 2.** Analysis of the ultrafine particle content in the working zone air of smelting shop workers, number/cm<sup>3</sup>, (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>))

Size	Furnace operator, n = 416	Welder, n = 315	Cutter, n = 286	Grinder, n = 78	Control, n = 315
11.5	5746.52 (4075.40; 11625.00)*	1451.35 (1018.72; 1918.16)*	1078.04 (726.84; 1383.96)*	755.60 (615.35; 5256.14)*	207.66 (164.91; 229.03)
15.4	9511.97 (7669.24; 15143.00)*	2713.41 (2363.41; 3222.91)*	1998.54 (1577.94; 2578.08)*	3930.64 (3160.06; 11944.00)*	497.46 (401.80; 566.05)
20.5	7027.01 (5854.19; 12501.00)*	2771.61 (2467.39; 3241.32)*	2442.06 (1975.50; 2923.17)*	6905.10 (5039.93; 10731.00)*	674.78 (510.63; 749.84)
27.4	11401.00 (8478.59; 16689.00)*	4446.65 (3522.09; 5341.48)*	4327.67 (3515.82; 5257.43)*	9408.30 (7878.54; 12310.00)*	953.85 (818.36; 1247.74)
36.5	12945.00 (11031.00; 17648.00)*	6036.16 (3553.84; 7558.79)*	6079.39 (3862.60; 7177.88)*	8686.83 (8091.96; 12424.00)*	1126.61 (870.56; 1404.61)
48.7	12798.00 (8131.85; 18767.00)*	7593.90 (3960.55; 9409.54)*	6599.98 (3608.83; 8048.77)*	6167.46 (6065.93; 11411.00)*	1106.87 (776.58; 1506.07)
64.9	10850.50 (5498.70; 183360.00)*	8782.33 (4655.01; 10980.00)*	4177.24 (3494.95; 8216.99)*	3830.84 (3246.35; 10241.00)*	968.95 (651.66; 1671.42)
86.6	9214.22 (5212.11; 15655.00)*	8547.74 (4862.49; 9974.80)*	3967.53 (3272.28; 8168.40)*	2460.51 (1833.83; 9346.73)*	823.56 (546.08; 1814.52)
115.5	6675.17 (4339.40; 12824.00)*	6863.47 (4114.32; 7968.00)*	3385.65 (3049.21; 7272.36)*	1717.02 (1301.71; 7475.20)*	610.92 (424.73; 1693.21)
154	5093.25 (2616.06; 9633.80)*	4183.51 (2626.30; 5248.78)*	2902.49 (2155.07; 4676.73)*	1149.08 (991.65; 4649.61)	376.34 (303.95; 1267.91)
205.4	3222.42 (1650.81; 5598.27)*	1884.42 (1557.42; 2661.63)*	1786.89 (966.88; 2009.44)*	717.76 (677.07; 1227.10)	246.26 (215.19; 788.57)
273.8	1283.50 (379.66; 3376.47)*	264.40 (64.97; 1101.07)	267.59 (174.96; 365.14)	349.08 (269.20; 446.28)	176.91 (145.44; 441.11)
365.2	694.23 (150.71; 1919.31)*	180.16 (0.00; 747.93)	146.21 (21.99; 289.37)	299.97 (51.45; 400.45)	146.80 (117.07; 277.91)

\*: statistically significant differences compared to the control group ( $p \leq 0.05$ ).

on oxides; in some cases, considering condensation and disintegration aerosol) were used.

## Results

The hygienic examination has found a high dust content at the workplace to be the main harmful factor of the production environment at the machine-building enterprise. The dust present in the WZA of smelter workers was divided into condensation aerosol and disintegration aerosol by a dusting mechanism. Condensation aerosol was produced from metal melting. As a result, a molten metal evaporated from the surface under the influence of high temperatures, rose into the air, and cooling, generated suspended particles of various diameters. Employees of the machine-building enterprise exposed to condensation aerosol were furnace operators and manual welders who, by their profession character, performed technological operations of melting and welding metals with different elemental compositions.

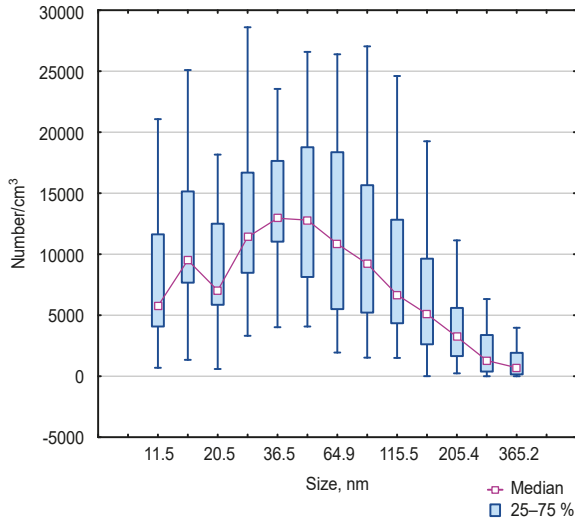
During various types of metal components machining in the smelting shop to shape and size them as needed, workers (grinders, cutters) were exposed to disintegration aerosol containing irregularly shaped particles of various sizes, originated from such technological operations as grinding, cutting, and drilling.

When determining the concentration of ultrafine nanoparticles in the air of the smelting shop, it has been found that their number at the furnace operator workplaces during metal melting ranged from  $4.28 \times 10^4$  to  $2.41 \times 10^5$  particles/cm<sup>3</sup>; welder workplaces – from  $3.01 \times 10^4$  to  $3.34 \times 10^5$  particles/cm<sup>3</sup>, grinder workplaces – from  $9.81 \times 10^4$  to  $1.44 \times 10^5$  particles/cm<sup>3</sup>, and at cutter workplaces – from  $2.71 \times 10^4$  to  $1.94 \times 10^5$  particles/cm<sup>3</sup>.

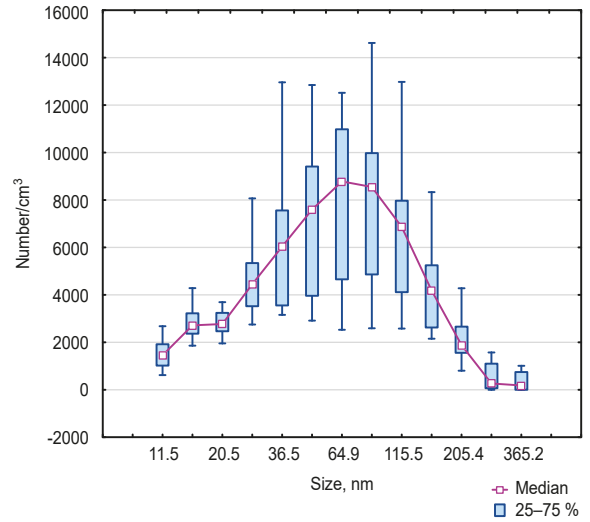
The concentration of nanoparticles with various sizes at the furnace operator workplaces has been revealed to be significantly different from that at the workplaces of the control group employees. So, compared to the control group workplaces, the number of particles was higher by 27.8 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 11.5 nm, by 19.1 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 15.4 nm, by 10.4 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 20.5 nm, by 12.0 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 27.4 nm, by 11.5 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 36.5 nm, by 11.6 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 48.7 nm, by 11.2 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 64.9 nm, by 11.2 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 86.6 nm, by 11.0 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 115.5 nm, by 13.5 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 154 nm, by 13.1 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 205.4 nm, by 7.3 times ( $p < 0.001$ ) with a size of 273.8 nm, and by 4.7 times ( $p = 0.002$ ) with a size of 365.2 nm. By comparing the data on the nanometer-sized particle concentration in condensation and disintegration aerosols at all workplaces of furnace operators, the authors have found that it was statistically significantly higher compared to the control group data ( $p \leq 0.05$ ) (Table 2).

A higher concentration of nanoparticles during metal melting was observed for particles ranging in size from 27.4 nm to 48.7 nm with a peak concentration of 36.5 nm particles – 12945.00 (11031.00; 17648.00) particles/cm<sup>3</sup>, that was 11.5 times higher than in the control group (Fig. 1a). At workplaces of welders, the maximum concentration was detected for larger particles ranging from 48.7 nm to 86.6 nm in size, with a peak concentration of 64.9 nm – 8782.33 (4655.01; 10980.00) particles/cm<sup>3</sup>, that was 7.8 times higher than in the control group (Fig. 1b). At the workplaces of workers engaged in machining parts, smaller particles prevailed in terms of concentration. At the workplaces of grinders,

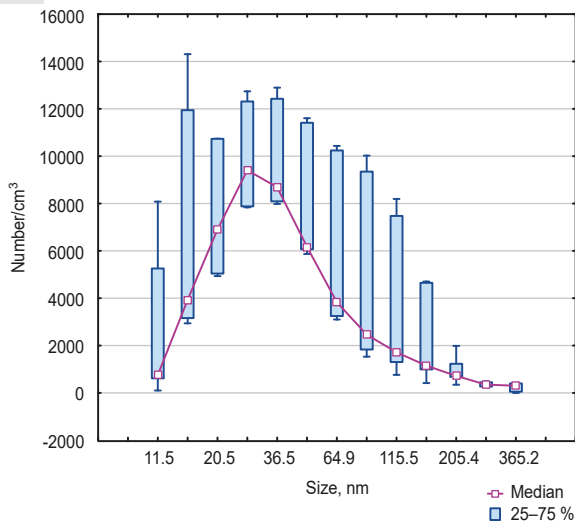
1a



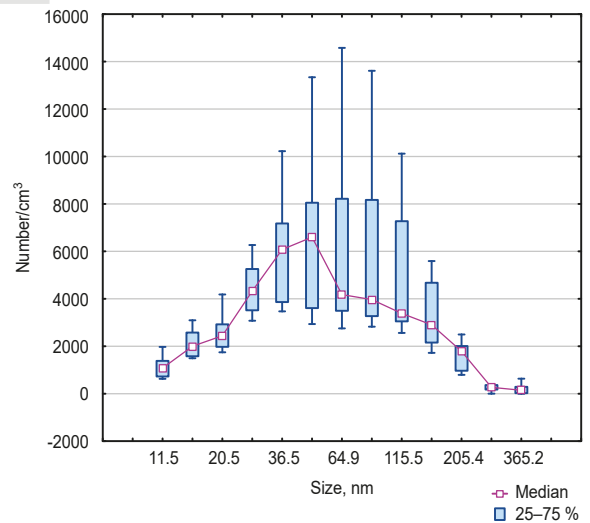
1b



1c



1d



1e

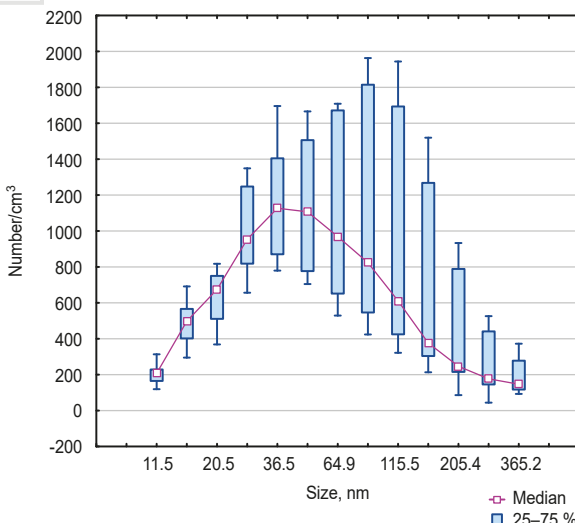
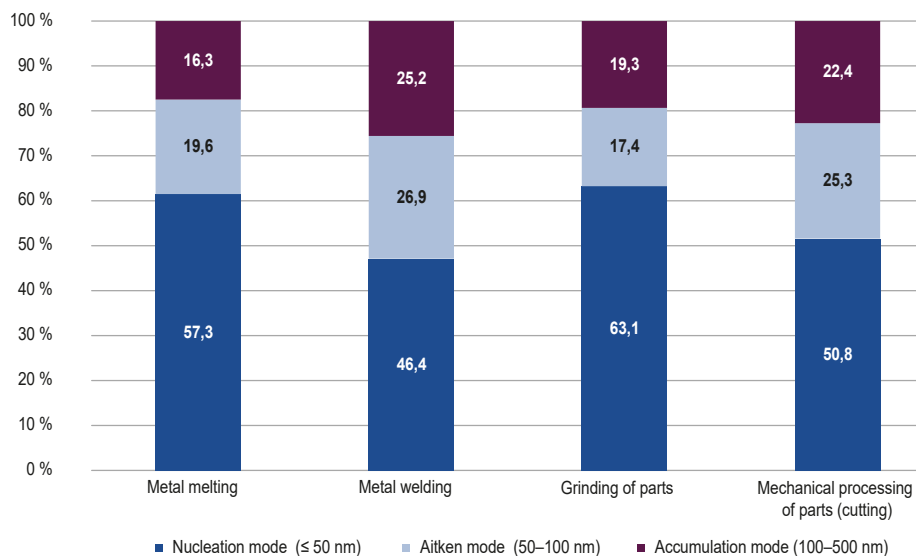


Fig. 1. Concentration of ultrafine IA particles (number/cm<sup>3</sup>) in the WZA of furnace operators (a), welders (b), grinders (c), cutters (d), and the control group employees (e). Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>).

2



**Fig. 2.** Proportion of the nucleation mode, Aitken mode and accumulation mode depending on nanoparticle sizes in different technological processes, %.

the maximum number of particles was recorded in the size range from 20.5 nm to 36.5 nm, with a peak concentration of 27.4 nm particles – 9408.30 (7878.54; 12310.00) particles/cm<sup>3</sup>, that was 8.4 times higher than in the control group (Fig. 1c); at the chopper's workplaces, particles ranged in size from 27.4 nm to 64.9 nm with a peak concentration of 48.7 nm – 6599.98 (3608.83; 8048.77) particles/cm<sup>3</sup>, that was 5.9 times higher than in the control group (Fig. 1d).

At the workplaces of control employees, the concentration of nanoparticles was significantly lower, and the maximal amount was recorded for particles sized from 27.4 nm to 64.9 nm with a peak concentration of 36.5 nm – 1126.61 (870.56; 1404.61) particles/cm<sup>3</sup> (Fig. 1e).

Depending on the particle size, the ultrafine aerosol was divided into the nucleation mode (suspended particles ≤ 50 nm), the Aitken mode (suspended particles sized 50–100 nm) and the accumulation mode (suspended particles ≥ 100 nm). The analyzed data on the IA concentration have shown that half of the studied aerosol had particles of the nucleation mode, i. e., particles with a diameter of less than 50 nm at all workplaces (Fig. 2).

As a rule, the accumulation mode particles contributed to the mass concentration of ultrafine aerosol, while the nucleation mode particles did not contribute much to this indicator but had a greater influence on the UIA concentration. The studies have shown the prevalence of the nucleation process, i. e., the formation of a considerable number of nanoparticles with a size of less than 50 nm in all technological procedures.

Since nanoparticles have a larger surface area, which increases their biological activity, we studied the surface area of UIA particles at the workers' workplaces.

It has been found that the total surface area of nano-scale particles at the workplaces of furnace operators ranged from  $9.26 \times 10^8$  to  $3.08 \times 10^9$  nm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>; welders – from  $7.24 \times 10^8$  to  $5.56 \times 10^9$  nm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>; grinders – from  $1.43 \times 10^9$  to  $1.57 \times 10^9$  nm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>; cutters – from  $4.91 \times 10^8$  to  $1.95 \times 10^9$  nm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>. At the workplaces of workers, the surface area of suspended particles of different sizes with the formation of condensation aerosol (Fig. 3) and disintegration aerosol (Fig. 4) statistically significantly ( $p \leq 0.05$ ) exceeded

the respective values of the control group workers, except for the surface area of suspended particles sized 273.8 nm and 365.2 nm at the workplaces of welders and cutters, as well as suspended particles ranging in size from 154 nm to 400 nm at the workplaces of grinders, but without statistically significant differences from the control group.

It has been estimated that the surface area of nano-sized particles (≤ 100 nm) at the workplaces of furnace operators was 34.6 % of the total surface area of the entire studied aerosol; 37.7 % – at the workplaces of welders, 33.5 % – at the workplaces of grinders; 45.4 % – at the workplaces of cutters; 26.7 % – at the control group workplaces.

The total surface area of nano-sized particles at the workplaces of furnace operators ranged  $3.14 \times 10^{10}$  –  $6.12 \times 10^{10}$  nm<sup>3</sup>/cm<sup>3</sup>; welders –  $1.68 \times 10^{11}$  –  $2.38 \times 10^{11}$  nm<sup>3</sup>/cm<sup>3</sup>. At workplaces where disintegration aerosol was formed, this indicator was in the range of  $2.73 \times 10^{10}$  –  $3.46 \times 10^{10}$  nm<sup>3</sup>/cm<sup>3</sup> for grinders and  $9.76 \times 10^9$  –  $1.27 \times 10^{11}$  nm<sup>3</sup>/cm<sup>3</sup> for cutters. The surface volume of ultrafine particles of different sizes at the workplaces, where condensation (Fig. 5) and disintegration aerosols (Fig. 6) were formed, demonstrated similar trends in the surface area as compared to the control group workplaces, except for furnace operators, as the difference for all sizes of particles was statistically significant ( $p \leq 0.001$ ).

The mass concentration of UIA nanoparticles in the WZA of furnace operators ranged from 37.70 μg/m<sup>3</sup> to 73.49 μg/m<sup>3</sup>; welders – from 20.18 μg/m<sup>3</sup> to 285.37 μg/m<sup>3</sup>; grinders – from 32.78 μg/m<sup>3</sup> to 41.51 μg/m<sup>3</sup>; cutters – from 11.71 μg/m<sup>3</sup> to 151.96 μg/m<sup>3</sup>. Mass concentration parameters at the workplaces of the smelting shop and the control group employees are presented in Table 3.

The study results on the content of chemical elements at the machine-building enterprise are presented in Table 4. Chemical elements, Al, Cu, Mg, Mo, Fe, Ni, have been found to be present in the WZA of furnace operators engaged in various technological processes. Although their content did not exceed the current MPC levels, it can still be assumed that these nanoscale metal particles could have an adverse effect on the workers.

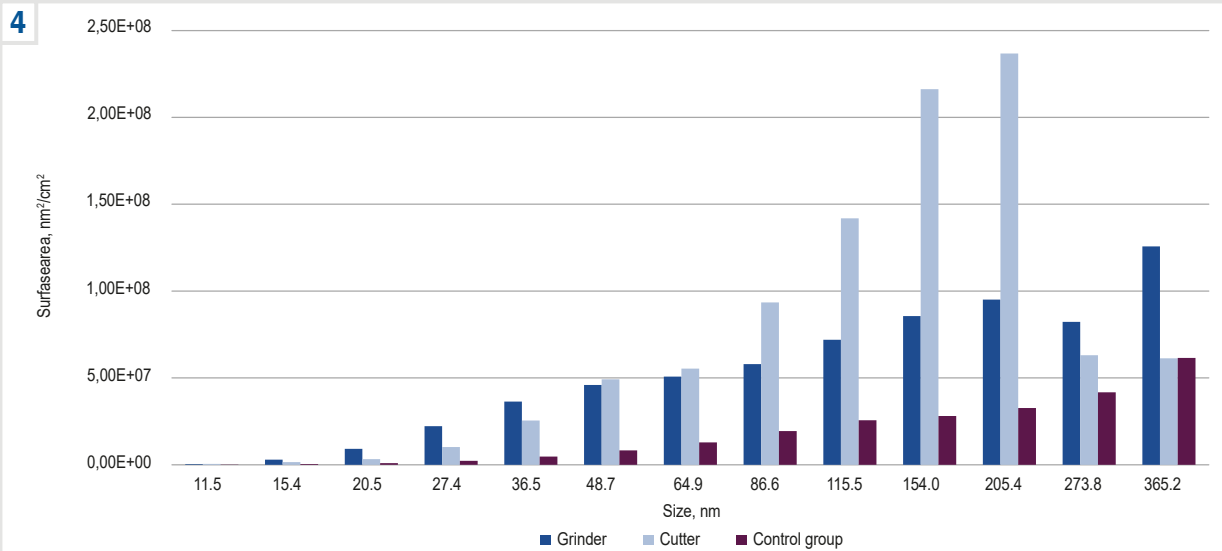
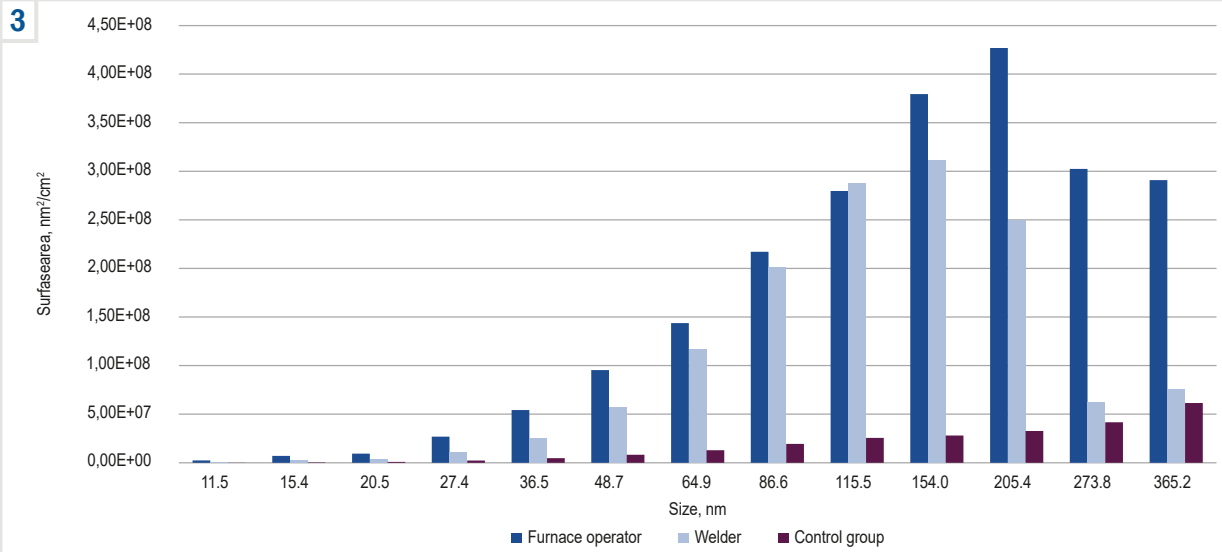


Fig. 3. Surface area of suspended condensation aerosol particles depending on size, nm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>.

Fig. 4. Surface area of suspended disintegration aerosol particles depending on size, nm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>.

Table 3. Mass concentration of ultrafine particles in the working zone air of smelting shop workers, µg/m<sup>3</sup> (Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>))

Size	Condensation aerosol		Disintegration aerosol		Control, n = 315
	Furnace operator, n = 416	Welder, n = 315	Cutter, n = 286	Grinder, n = 78	
11.5	0.006 (0.004; 0.011)*	0.0014 (0.0010; 0.0019)*	0.001 (0.001; 0.001)*	0.0008 (0.0006; 0.0051)*	0.0002 (0.0002; 0.0002)
15.4	0.022 (0.018; 0.035)*	0.0062 (0.0054; 0.0074)*	0.005 (0.004; 0.006)*	0.0091 (0.0073; 0.0274)*	0.0011 (0.0009; 0.0013)
20.5	0.038 (0.032; 0.068)*	0.0151 (0.0134; 0.0176)*	0.013 (0.011; 0.016)*	0.0376 (0.0274; 0.0584)*	0.0037 (0.0028; 0.0041)
27.4	0.147 (0.109; 0.215)*	0.0574 (0.0454; 0.0689)*	0.056 (0.046; 0.068)*	0.1214 (0.1017; 0.1588)*	0.0123 (0.0106; 0.0161)
36.5	0.396 (0.338; 0.540)*	0.1847 (0.1087; 0.2313)*	0.186 (0.118; 0.220)*	0.2658 (0.2476; 0.3801)*	0.0345 (0.0266; 0.0430)
48.7	0.929 (0.590; 1.362)*	0.5510 (0.2874; 0.6827)*	0.479 (0.262; 0.584)*	0.4475 (0.4401; 0.8279)*	0.0803 (0.0563; 0.1093)
64.9	1.887 (0.946; 3.159)*	1.5111 (0.8009; 1.8893)*	0.719 (0.601; 1.414)*	0.6592 (0.5586; 1.7620)*	0.1667 (0.1121; 0.2876)
86.6	3.760 (2.127; 6.388)*	3.4877 (1.9840; 4.0699)*	1.619 (1.335; 3.333)*	1.0040 (0.7482; 3.8136)*	0.3360 (0.2228; 0.7404)
115.5	6.459 (4.199; 12.408)*	6.6409 (3.9809; 7.7095)*	3.276 (2.950; 7.037)*	1.6613 (1.2595; 7.2327)*	0.5911 (0.4110; 1.6383)
154	11.686 (6.002; 22.104)*	9.5989 (6.0259; 12.0431)*	6.660 (4.945; 10.731)*	2.6365 (2.2753; 10.6683)	0.8635 (0.6974; 2.9092)
205.4	17.533 (8.982; 30.460)*	10.2532 (8.4740; 14.4820)*	9.722 (5.261; 10.933)*	3.9054 (3.6839; 6.6767)	1.3399 (1.1709; 4.2906)
273.8	16.561 (4.899; 43.566)*	3.4115 (0.8383; 14.2068)	3.453 (2.257; 4.711)	4.5041 (3.4734; 5.7582)	2.2826 (1.8765; 5.6914)
365.2	21.242 (4.611; 58.725)*	5.5125 (0.0000; 22.8845)	4.474 (0.673; 8.854)	9.1781 (1.5741; 12.2526)	4.4918 (3.5819; 8.5032)

\*: statistically significant differences compared to the control group (p ≤ 0.001).

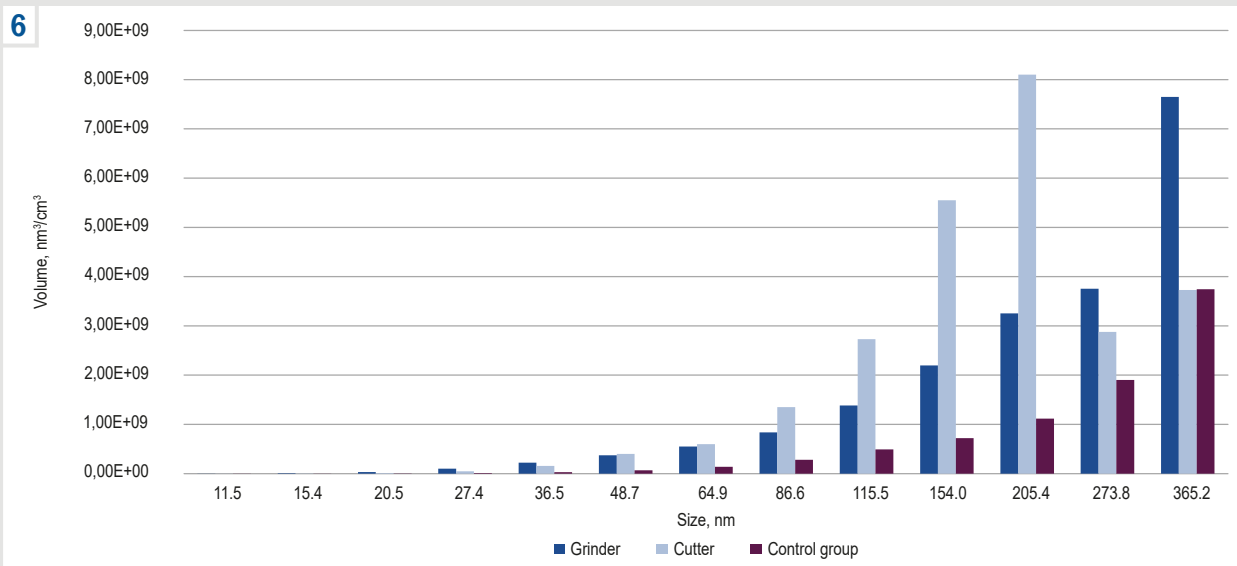
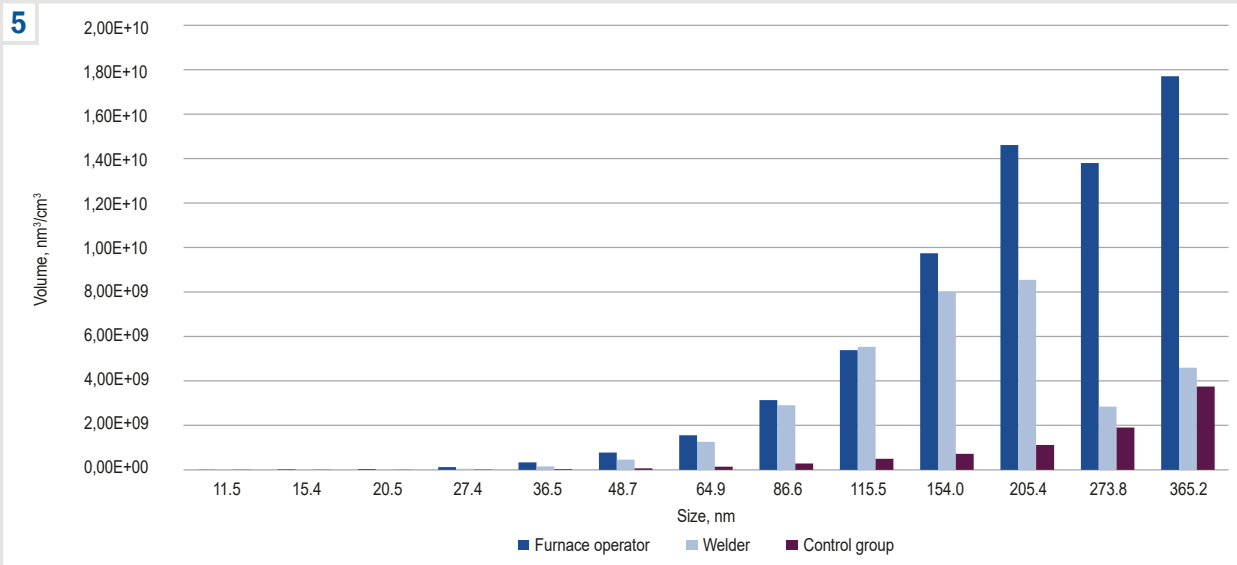


Fig. 5. Surface volume of suspended condensation aerosol particles depending on size, nm³/cm³.

Fig. 6. Surface volume of suspended disintegration aerosol particles depending on size, nm³/cm³.

Table 4. Metal content in the air of the smelter working area under different technological processes, (mg/m³)

Technological processes	Al			Cu			Fe		
	Me	min	max	Me	min	max	Me	min	max
Metal melting <sup>#</sup>	0.008	0.0001	0.015	0.0012	0.001	0.0013	0.0053	0.0002	0.0106
Metal welding <sup>#</sup>	0.03	0.0004	0.058	0.0021	0.0001	0.004	0.037	0.00001	0.074
Mechanical metal processing <sup>*</sup>	0.006	0.0057	0.0061	0.002	0.0019	0.0021	0.019	0.0184	0.02
MPC, mg/m³	6.0 <sup>#</sup> /2.0 <sup>*</sup>			1.0 <sup>#</sup> /0.5 <sup>*</sup>			10.0 <sup>#</sup> /6.0 <sup>*</sup>		
Technological processes	Mn			Mo			Ni		
	Me	min	max	Me	min	max	Me	min	max
Metal melting <sup>#</sup>	0.013	0.0002	0.025	0.0007	0.0005	0.0009	-	0.0007	0.0007
Metal welding <sup>#</sup>	0.009	0.0001	0.019	0.0005	0.00001	0.0008	0.002	0.00003	0.003
Mechanical metal processing <sup>*</sup>	0.015	0.014	0.0154	0.0005	0.00058	0.0006	0.0046	0.0044	0.005
MPC, mg/m³	0.05 <sup>#</sup> /0.03 <sup>*</sup>			2 <sup>#</sup> /4 <sup>*</sup>			0.05		

#: MPC for condensation aerosol substances; \*: MPC for disintegration aerosol substances (according to Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1596 dated 14.07.2020 "On the approval of hygienic regulations on the accessible content of chemical and biological substances in the air of the working area").

## Discussion

The results of our study on the content of UIA nanoparticles in the WZA of machine-building suggest that the technological processes of melting, welding, and machining of metal generate suspended nano-sized particles, as evidenced by other studies [11,19].

According to the literature sources [20,21,22], studies of nanoparticles in WZA are usually based on the determination of the total quantitative concentration (number/cm<sup>3</sup>) of suspended particles up to 100 nm in size without regard for a number of other essential physical properties of the UIA. Moreover, data on the physical properties of nanoparticles (such as number, surface area, surface volume, and mass concentration) are not available in the literature. Our studies examined these indicators during melting, welding, and metal machining, which is undoubtedly important for assessing the degree of occupational risk. It has been revealed that the toxicity of ultrafine (nano) particles depended not only on their size but also on other physical and chemical properties such as particle shape, surface area, exposure time and dose, chemical composition, etc. [6].

We have found that in hot and cold metalworking processes, the highest concentration was recorded among particles ranging in size from 27 nm to 64 nm. According to various literary sources, the proportion of ultrafine particle concentration of the nucleation mode up to 50 nm in size makes up most of the UIA at different workplaces. For example, during machining, ultrafine particles account for more than 95 %, during welding – for 20–60 %, and during melting – for 90 % [11]. Our studies have confirmed that the suspended particle fraction of the nucleation mode accounted for almost half of the UIA during the technological processes of melting, welding, and machining of metal, which can easily penetrate alveolar compartments of the respiratory system, freely enter the blood flow, and get to various tissues and organs. It is acceptable to assume that the physicochemical properties of UIA in the WZA can be influenced by various factors: types of material being processed, methods of metal welding and melting, the presence or absence of a ventilation system at workplaces, its effectiveness, etc.

It has been found by comparing the data obtained, that the concentration and surface area of nanoparticles was higher in hot metal working processes (metal melting and welding) than in cold ones (cutting and grinding). Other literature sources also confirm the data on high concentrations of particles in the processes of heat metal treatment, such as welding and melting [19].

Scientific studies have emphasized the importance of identifying the chemical composition of UIA at the workplaces of workers occupationally exposed to toxic metals [17]. The WZA of workers engaged in metal melting, welding and machining has been shown to contain the following metals: Al, Cu, Mg, Mo, Fe, and Ni. Although their concentrations did not exceed the established MPCs, their presence in the form of nanoparticles could increase the risk of deep penetration into respiratory organs and deposition in them, causing the development of inflammation and other pathological processes, as well as translocation and accumulation in other organs (liver, heart, kidneys) could have an extremely negative effect on employee health.

## Conclusions

1. The processes of melting, welding, and machining of metal at the machine-building enterprise have been defined as a source of suspended nanoscale particles in the ultrafine industrial aerosol composition with the maximum concentration in the range from 20 nm to 70 nm.

2. The concentration of suspended particles of all sizes at the workplaces of smelting shop workers statistically significantly exceeded that of relevant sizes compared to the control group ( $p \leq 0.05$ ).

3. The majority of the studied aerosols of disintegration and condensation at all workplaces was represented by particles of the nucleation mode (46.4–63.1 %), i. e. particles less than 50 nm in diameter, indicating a high level of occupational risk.

4. Parameters of surface area, surface volume, and mass concentration at the workplaces of furnace operators, welders, grinders, and cutters statistically significantly exceeded the relevant parameters in the control group for almost all sizes of suspended particles ( $p \leq 0.05$ ).

5. The emission of Al, Cu, Mg, Mo, Fe, Ni has been detected at the workplaces of machine-building workers during the technological processes of metal melting, welding, and machining. Their presence even in concentrations not exceeding the established MPC levels may have negative health effects due to their higher activity in the form of nanoparticles.

6. The study on the UIA physicochemical properties at the workplaces of workers during various technological processes is a crucial step in assessing health risks to workers with further possible use of the data obtained in the implementation of an occupational risk management system at enterprises.

**Prospects for further research.** In the future, it is planned to continue studying the physicochemical properties of UIA in the WZA during various technological processes at industrial enterprises to further determine their negative impact on the health of employees.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 16.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 01.12.2023

### Information about the authors:

Sharavara L. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene, Medical Ecology and Preventive Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9102-3686

Dmytrukha N. M., PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Industrial Toxicology and Occupational Health in the Use of Chemical Substances, SI "Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0001-9161-3889

Andrusyshyna I. M., PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Sector for the Study of Microelements, SI "Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0001-5827-3384

**Відомості про авторів:**

Шаравара Л. П., канд. мед. наук, доцент каф. загальної гігієни, медичної екології та профілактичної медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Дмитруха Н. М., д-р біол. наук, старший науковий співробітник, зав. лабораторії промислової токсикології і гігієни праці при використанні хімічних речовин, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України», м. Київ.

Андрусихина І. М., д-р біол. наук, старший науковий співробітник, зав. сектора з вивчення мікроелементозів, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН України», м. Київ.

**References**

- Trakhtenberg IM, Dmytrukha NM, Kozlov KP. [Cardio-vasotoxic effect of heavy metal compounds and their nanoparticles (review)]. Ukrainian journal of occupational health. 2022;18(3):237-52. Ukrainian. doi: [10.33573/ujoh2022.03.237](https://doi.org/10.33573/ujoh2022.03.237)
- Calderón-Garcidueñas L, Ayala A. Air Pollution, Ultrafine Particles, and Your Brain: Are Combustion Nanoparticle Emissions and Engineered Nanoparticles Causing Preventable Fatal Neurodegenerative Diseases and Common Neuropsychiatric Outcomes? Environ Sci Technol. 2022;56(11):6847-56. doi: [10.1021/acs.est.1c04706](https://doi.org/10.1021/acs.est.1c04706)
- Liu NM, Miyashita L, Maher BA, McPhail G, Jones CJP, Barratt B, et al. Evidence for the presence of air pollution nanoparticles in placental tissue cells. The Science of the total environment. 2021;751:142235. doi: [10.1016/j.scitotenv.2020.142235](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142235)
- Calderon-Garciduenas L, Torres-Jardon R, Franco-Lira M, Kulesza R, Gonzalez-Maciel A, Reynoso-Robles R, et al. Environmental Nanoparticles, SARS-CoV-2 Brain Involvement, and Potential Acceleration of Alzheimer's and Parkinson's Diseases in Young Urbanites Exposed to Air Pollution. J Alzheimers Dis. 2020;78(2):479-503. doi: [10.3233/JAD-200891](https://doi.org/10.3233/JAD-200891)
- Pryor JT, Cowley LO, Simonds SE. The Physiological Effects of Air Pollution: Particulate Matter, Physiology and Disease. Front Public Health. 2022;10:882569. doi: [10.3389/fpubh.2022.882569](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.882569)
- Trachtenberg IM, Dmytrukha NM, Lahutina OS, Korolenko TK, Lehkostup LA, Herasimova OV. Investigation of hematotoxic effect of micro- and nanoparticles of iron oxide Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> under single and long-term intake into the body. Ukrainian journal of occupational health. 2021;17(4):215-24. doi: [10.33573/ujoh2021.04.215](https://doi.org/10.33573/ujoh2021.04.215)
- Teleanu DM, Chircov C, Grumezescu AM, Volceanov A, Teleanu RI. Impact of Nanoparticles on Brain Health: An Up to Date Overview. J Clin Med. 2018;7(12):490. doi: [10.3390/jcm7120490](https://doi.org/10.3390/jcm7120490)
- Dąbrowska-Bouta B, Sulkowski G, Strużyński W, Strużyńska L. Prolonged Exposure to Silver Nanoparticles Results in Oxidative Stress in Cerebral Myelin. Neurotox Res. 2019;35(3):495-504. doi: [10.1007/s12640-018-9977-0](https://doi.org/10.1007/s12640-018-9977-0)
- Moreno-Ríos AL, Tejada-Benítez LP, Bustillo-Lecompte CF. Sources, characteristics, toxicity, and control of ultrafine particles: An overview. Geosci Front. 2022;13(1):101147. doi: [10.1016/j.gsf.2021.101147](https://doi.org/10.1016/j.gsf.2021.101147)
- Garces M, Caceres L, Chiappetta D, Magnani N, Evelson P. Current understanding of nanoparticle toxicity mechanisms and interactions with biological systems. New J Chem. 2021;45(32):14328-44. doi: [10.1039/d1nj01415c](https://doi.org/10.1039/d1nj01415c)
- Schraufnagel DE. The health effects of ultrafine particles. Exp Mol Med. 2020;52(3):311-7. doi: [10.1038/s12276-020-0403-3](https://doi.org/10.1038/s12276-020-0403-3)
- Lu D, Luo Q, Chen R, Zhuansun Y, Jiang J, Wang W, et al. Chemical multi-fingerprinting of exogenous ultrafine particles in human serum and pleural effusion. Nat Commun. 2020;11(1):2567. doi: [10.1038/s41467-020-16427-x](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16427-x)
- Abdillah SFI, Wang YF. Ambient ultrafine particle (PM<sub>0.1</sub>): Sources, characteristics, measurements and exposure implications on human health. Environ Res. 2023;218:115061. doi: [10.1016/j.envres.2022.115061](https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115061)
- Kuye A, Kumar P. A review of the physicochemical characteristics of ultrafine particle emissions from domestic solid fuel combustion during cooking and heating. Sci Total Environ. 2023;886:163747. doi: [10.1016/j.scitotenv.2023.163747](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163747)
- Sevalnev AI, Sharavara LP, Kutsak AV, Nefodov OO, Zemliynyi OA, Pisarevskiy KI, et al. Nanoparticles in the air of the working zone as a risk factor for the health of workers of various industries. Medycini Perspektyvi. 2020;25(3):169-76. doi: [10.26641/2307-0404.2020.3.214859](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214859)
- Andrusyshyna IM, Lampeka OG, Golub IO. Results of biomonitoring of exposure to toxic metals of manufacturing workers in Ukraine in 2002-2022. Ukrainian journal of occupational health. 2023;19(1):26-35. doi: [10.33573/ujoh2023.01.026](https://doi.org/10.33573/ujoh2023.01.026)
- Dmytrukha NM. [Nanotoxicology – a new direction in industrial toxicology, task and research results]. Ukrainian journal of occupational health. 2023;19(1):61-74. Ukrainian. doi: [10.33573/ujoh2023.01.061](https://doi.org/10.33573/ujoh2023.01.061)
- Elihn K, Berg P. Ultrafine particle characteristics in seven industrial plants. Ann Occup Hyg. 2009;53(5):475-84. doi: [10.1093/annhyg/mep033](https://doi.org/10.1093/annhyg/mep033)
- Gao X, Zhou X, Zou H, Wang Q, Zhou Z, Chen R, et al. Exposure characterization and risk assessment of ultrafine particles from the blast furnace process in a steelmaking plant. J Occup Health. 2021;63(1):e12257. doi: [10.1002/1348-9585.12257](https://doi.org/10.1002/1348-9585.12257)
- Lugovskiy SP, Demetska OV, Tsapko V G. [Modern approaches to nanomaterial testing and regulation]. Ukrainian journal of occupational health. 2019;15(4):263-70. Ukrainian. doi: [10.33573/ujoh2019.04.263](https://doi.org/10.33573/ujoh2019.04.263)
- Kundiiev YI, Trakhtenberh IM, Yavorsskiy OP, Demetska OL, Dmytrukha NM, Andrusyshyna IM, et al. [Hygienic regulation and control of nanomaterials in the production environment]. Kyiv: NAMU; 2016. Ukrainian.
- Andrusyshyna IN. [Metal nanoparticles: production methods, physical and chemical properties, research methods and toxicity assessment]. Suchasni problemy toksykologii. 2011;(3):5-14. Russian.



# The state of antioxidant system and emotional status in rats with mild blast-induced traumatic brain injury

Yu. V. Kozlova<sup>1</sup>\*, A.C.D.F, H. S. Maslak<sup>1</sup>C.E.F, O. V. Netronina<sup>1</sup>B.E, O. Ye. Abraimova<sup>1</sup>B.C, S. V. Kozlov<sup>1</sup>A.F

Dnipro State Medical University, Ukraine

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

**The aim** was to evaluate the markers of emotional status and the antioxidant system activity in rats with blast-induced traumatic brain injury.

**Materials and methods.** The study carried out on 85 sexually mature male Wistar rats in compliance with the current legislation on humane treatment of animals. The selected rats were randomly divided into three groups: I – study in the Barnes maze; II – study in the Open Field test; and III – study of glutathione reductase activity in a solution of rat erythrocyte's hemolysate. In each of these groups, three groups were formed: Experimental – exposed to a shock wave with an overpressure of  $26.4 \pm 3.6$  kPa; the Sham – subjected only to halothane and fixation; and the Intact group.

**Results.** Showed a disturbance in the emotional status and the oxidative stress development in rats with blast-induced trauma. The time of experimental rats freezing in the Barnes maze increased by 69 % ( $p < 0.01$ ) on 28<sup>th</sup> day compared to 1<sup>st</sup> day, indicating the development of fear and negative emotionality. Changes in the defecation acts number indicate the development of anxiety in the acute period (1–3 days), followed by a depression-like state. The glutathione reductase activity in experimental rats was significantly higher compared to sham and intact rats, but gradually decreased inside in the experimental group. The results of the correlation analysis indicate the presence of weak relationships between the freezing time and the glutathione reductase activity. The positive relationship of a strong degree was found between the number of defecation acts and glutathione reductase on 1<sup>st</sup> day and a negative relationship of a strong degree was found on 7<sup>th</sup> day.

**Conclusions.** We suppose that oxidative stress is a link, but not the leading one, in the pathogenesis of emotional disturbance in rats with blast-induced brain injury.

## Keywords:

oxidative stress, glutathione reductase, emotionality, blast injuries, brain.

## Zaporozhye

medical journal.  
2024;26(1):53-58

## \*E-mail:

kozlova\_yuv@ukr.net

## Стан антиоксидантної системи та емоційного статусу у щурів із легкою вибухо-індукованою травмою головного мозку

Ю. В. Козлова, Г. С. Маслак, О. В. Нетроніна, О. Є. Абраїмова, С. В. Козлов

**Мета роботи** – оцінити маркери емоційного статусу й активність антиоксидантної системи щурів із вибухо-індукованою травмою головного мозку.

**Матеріали і методи.** Дослідження здійснили на 85 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар, дотримуючись чинного законодавства щодо гуманного ставлення до тварин. Щурів випадковим чином поділили на три групи: I – для дослідження емоційного статусу в лабіринті Барнса; II – для дослідження емоційного статусу в тесті «Відкрите поле»; III – для дослідження активності глутатіонредуктази у розчині гемолізату еритроцитів крові. У кожній із груп сформовано ще три групи: експериментальна – щури, що зазнали дії ударної хвилі з надлишковим тиском  $26,4 \pm 3,6$  кПа; контрольна – тварини, які зазнали тільки інгаляційного наркозу галотаном і фіксації; інтактна.

**Результати.** Визначили порушення емоційного статусу та виникнення оксидативного стресу в щурів із вибухо-індукованою травмою. Час замирань у лабіринті Барнса в експериментальних щурів збільшився на 28 добу на 69 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з 1 добою. Це свідчить про розвиток страху та негативної емоційності після впливу вибухової хвилі. Зміни кількості актів дефекації вказують на розвиток тривожності у гострому періоді (на 1–3 добу) із переходом надалі в депресоподібний стан. Активність глутатіонредуктази експериментальних щурів достовірно вища порівняно з відповідним показником контрольних та інтактних щурів, проте градієнтно зменшувалася в межах експериментальної групи. Результати кореляційного аналізу показали слабкі зв'язки між часом замирання й активністю глутатіонредуктази. Між кількістю актів дефекації та глутатіонредуктазою на першу добу виявлено позитивний зв'язок сильного ступеня, а на сьому – негативний.

**Висновки.** Вважаємо, що оксидативний стрес є ланкою, але не провідною, в патогенезі порушення емоційності у щурів із вибухо-індукованою травмою головного мозку.

## Ключові слова:

оксидативний стрес, глутатіонредуктаза, емоційність, вибухо-індукована травма, головний мозок.

## Зaporізький

медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 1(142).  
С. 53-58

Blast-induced traumatic brain injury (bTBI) is one of the most common injuries among military and civilians during combat operations and terrorist attacks around the world and currently in Ukraine [1]. Among the consequences of even mild bTBI are persistent emotional status disturbances [2]. Clinical observation data and experimental studies indicate the development of anxiety, depression, and it has been shown that bTBI has an anxiogenic and

anxiolytic effects at different stages of the posttraumatic period [3,4].

Traumatic brain injury (TBI) in the general sense differs from bTBI by the peculiarities of the main pathogenic factor impact – blast wave (BW), which due to physical impact leads to diffuse brain damage without hemorrhage. To date, such mechanisms are known to include the transmission of BW through skull openings, direct cranial transmission,

skull bending dynamics, brain impact due to acceleration, and the formation of water bubbles (cavitation), which also cause damage [1]. Whereas TBI is caused by a localized effect of a mechanical factor, resulting in hemorrhage [5].

After the primary damage by the BW, a pathobiochemical reactions cascade is triggered, which are factors of secondary alteration, among which oxidative stress (OS) plays a leading role [6]. Modern studies of a wide range of antioxidant system markers in TBI prove that OS has an extremely negative effect on the brain both in the acute period, at least due to lipid peroxidation of neuronal membranes, and has consequences in the long-term posttraumatic period, when, due to metabolic changes, neurodegeneration is observed [6,7,8].

However, the association of OS with emotional status changes in the acute period of mild bTBI has not been established.

## Aim

Therefore, the aim of the current study was to evaluate the markers of emotional status and the antioxidant system activity in rats with blast-induced traumatic brain injury.

## Materials and methods

The study was carried out on 85 sexually mature male Wistar rats, weight 220–270 g, aged 6–7 months. Animals were kept in standard conditions and on a standard diet of the Dnipro State Medical University vivarium, all studies were conducted in accordance with modern international requirements and standards of humane treatment of animals (Council of Europe Convention of 18.03.1986 (Strasbourg); Helsinki Declaration of 1975, revised and supplemented in 2000, Law of Ukraine of February 21, 2006 №3447-IV), as evidenced by the extract from the minutes of the Biomedical Ethics Commission of Dnipro State Medical University meeting No. 3 of November 2, 2021.

The selected rats were randomly divided into three groups: group I – for the study of emotional status in the Barnes maze; group II – for the study of emotional status in the Open Field test; and group III – for the study of glutathione reductase (GR) activity in erythrocytes hemolysate. Three groups were formed in each of these groups: Experimental group (I – n = 6; II – n = 6; III – n = 28), animals of which were subjected to inhalation anesthesia with halothane (Halothan Hoechst AG, Germany), fixed in a horizontal position on the abdomen with the head to the muzzle end at a distance of 5 cm and modeled blast brain injury by generating a shock wave with an overpressure of  $26.4 \pm 3.6$  kPa on a self-made device [9]; Sham (I – n = 6; II – n = 6; III – n = 14) animals subjected only to inhalation anesthesia with halothane and fixation in a horizontal position; and Intact (I – n = 6; II – n = 6; III – n = 7). The rats of the Sham and Intact groups were created to separate the effects of additional pathogenic factors (anesthesia, fixation). Excessive pressure was measured using an electronic manometer BIT02B-10B (AEP transducers, Italy).

The emotional status was assessed by the rat freezing time when it getting into the open arena on 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup>, and 28<sup>th</sup> days of the posttraumatic period using the Barnes maze, which is a 122 cm diameter arena made of

black plastic, fixed at a level of 100 cm from the floor surface on a metal stand. Before the testing, all animals underwent 5-days training, i. e., during this period, each rat was placed in the center of the arena in turn every day and the time of freezing was recorded [10].

In the Open Field test, for which a standard setup was used – a large rectangular chamber (100 × 100 cm) with walls 40 cm high – the number of defecation acts was counted during 3 minutes of observation on 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup>, and 28<sup>th</sup> days of the posttraumatic period, which also allows to assess the rat's emotional status [11].

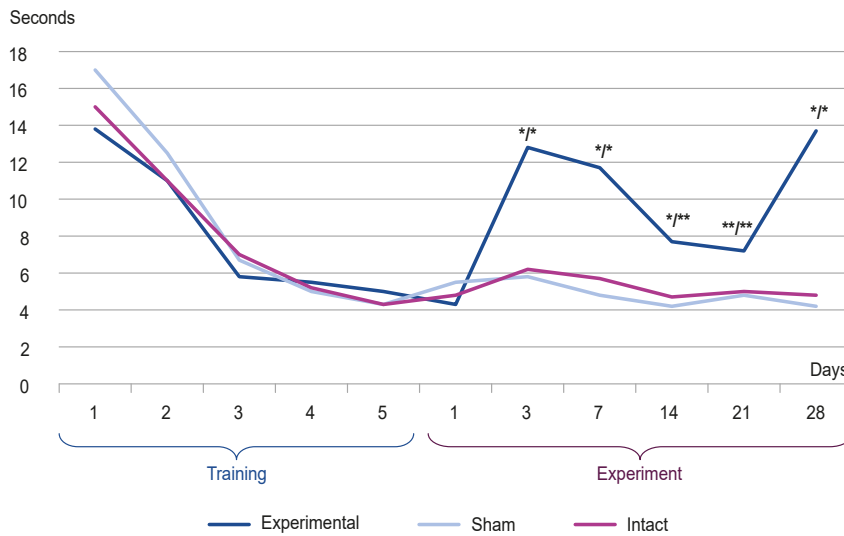
The activity of glutathione-disulfide reductase (GR) (EC 1.8.1.7) was determined in a solution of rat's erythrocyte's hemolysate of the Experimental, Control and Intact groups on 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> days of the posttraumatic period, since our previous studies have shown normalization of the activity of the antioxidant system on 14<sup>th</sup> day [10].

The erythrocyte's hemolysate was obtained by the freeze-thaw method, for which the blood samples were first centrifuged at 2500 g for 10 minutes, the supernatant was collected and washed three times with saline. Then the erythrocytes were hemolyzed by the freeze-thaw method with the addition of distilled water in a ratio of 1:5 by volume. Cell membranes were removed by centrifugation at 14,000 g for 30 minutes. The erythrocyte's hemolysate was stored at -20 °C [12].

Glutathione reductase reduces oxidized glutathione (GSSG) in the presence of NADPH to reduced glutathione GSH, which, upon interaction with DTNB (Elman's reagent), forms colored reaction products that are determined spectrophotometrically with an absorbance maximum at 412 nm. Activity of GR was determined in erythrocyte's hemolysate with tenfold diluted 0.9 % NaCl solution [13]. A mixture of 100 µl of diluted rat blood hemolysate and 0.2 ml of 4 mM oxidized glutathione solution (GSSG) was incubated in a thermostat for 5 minutes at +37 °C. Subsequently, the resulting mixture was distributed in 100 µL into Experimental, Sham and Intact microtubes. To the test sample 10 µL of 5.35 mM NADPH solution was immediately added, after which all samples were transferred to a thermostat and incubated for 10 minutes at +37 °C. The addition of 100 µL of 10 % trichloroacetic acid stopped the reaction, after which 10 µL of 5.35 mM NADPH<sub>2</sub> solution was added to the Sham and Intact sample. Samples were incubated for another 10 minutes, then centrifuged for 15 minutes at 300 g, 200 µL of supernatant was taken into microplate wells, and 20 µL of 10 mM Elman's reagent was added to each well. After measuring the optical density, the GR activity (µmol NADPH/min/g Hb) was determined by the difference between the absorbance at 405 nm in Experimental, Sham and Intact samples, taking into account the hemoglobin concentration in rat blood samples.

Statistical processing of the results was conducted using the software Statistica 6.1 (StatSoftInc., serial number AGAR909E415822FA). The hypothesis of normality of distribution among the studied quantitative traits was tested by the Shapiro–Wilk test. Mathematical processing included calculations of arithmetic means (M) and standard deviations (M ± SD). To determine the degree and nature of the relationship between the study parameters, a comparative analysis (Mann–Whitney U test) was used at the reliability thresholds of  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , and the Spearman's corre-

1



**Fig. 1.** Freezing time of rats in the Barnes maze.

\*/\*:  $p < 0.01$  between the Experimental and Sham / Intact groups; \*/\*\*\*:  $p < 0.01$  /  $p < 0.05$  between the Experimental and Sham / Intact groups; \*\*/\*\*\*:  $p < 0.05$  between the Experimental and Sham / Intact groups.

lation coefficient was used to establish correlations between the study parameters [14].

## Results

As a result of 5-days training prior to modeling bTBI, all rats developed the same adaptive reaction in response to entering the open arena of the Barnes maze, as evidenced by a gradual decrease in freezing time (Fig. 1).

On 1<sup>st</sup> day of the experiment, rats with bTBI showed a tendency to decrease the freezing time compared to animals of the Sham (by 22 %) and Intact (by 10 %) groups. In the Sham group, the time was 13 % longer compared to the Intact animals, indicating an inhibitory effect of halothane. However, the rats of the Experimental group did not show this effect.

Comparison of the indicators on the 1<sup>st</sup> day of the experimental study with the indicators on 5<sup>th</sup> day of training in the middle of each group showed a 14 % ( $p < 0.01$ ) increase in the time in the Experimental group, while in Sham and Intact rats there was a tendency to reduce the time.

On 3<sup>rd</sup> day, the period of freezing in Experimental rats was 55 % ( $p < 0.01$ ) longer than in Sham and 52 % ( $p < 0.01$ ) longer than in Intact animals. And inside of the Experimental group, the time prolongation was 66 % ( $p < 0.01$ ) compared to 1<sup>st</sup> day after simulation of bTBI.

Subsequently, on 7<sup>th</sup> day, the freezing time in rats with bTBI was prolonged by 59 % ( $p < 0.01$ ) compared with the Sham and by 51 % ( $p < 0.01$ ) compared with the Intact group, while inside of the group there was a tendency (7 %,  $p > 0.05$ ) to reduce the freezing time compared with the results of 3<sup>rd</sup> day. However, already on 14<sup>th</sup> day inside of the group, the reduction in the freezing time was significant compared to 7<sup>th</sup> day (34 %,  $p < 0.05$ ). And in comparison with the Sham, the time increased by 45 % ( $p < 0.01$ ) and by 39 % ( $p < 0.05$ ) with the Intact group. On 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> days, the freezing time in the Barnes maze continued to increase in rats with bTBI by 33 % ( $p < 0.05$ ) and 69 % ( $p < 0.01$ ), respectively, compared with Sham rats, and by 31 % ( $p < 0.01$ ) and 65 % ( $p < 0.01$ ), correspondingly, compared with Intact rats. But, inside of the Experimental group, on 21<sup>st</sup> day, the

time was shorter by 6.5 % ( $p > 0.05$ ) compared to 14<sup>th</sup> day. And on the 28<sup>th</sup> day, the time was 47.5 % longer ( $p < 0.01$ ) compared to the 21<sup>st</sup> day. The comparison of the indicators between 1<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> days showed a general increase in the freezing duration by 69 % ( $p < 0.01$ ).

The results of defecations acts number in Open Field showed no effect of halothane in rats with bTBI, while in the Sham group adaptation to the Open Field occurred on 7<sup>th</sup> day (Fig. 2).

Comparing the number of defecation acts in rats of the Experimental group with those of the Sham and Intact groups (Fig. 2) were increased in Experimental group by 74 % ( $p < 0.05$ ) and by 79 % ( $p < 0.01$ ) appropriately. On 14<sup>th</sup> day in the Experimental group compared to 1<sup>st</sup> day defecation acts number were decreased by a 79 % ( $p < 0.01$ ). On 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> days, the defecation acts number in Experimental animals slightly increased in the group itself, but still remained lower by 52 % ( $p < 0.05$ ) and 35 % ( $p < 0.05$ ) compared to other groups (Fig. 2).

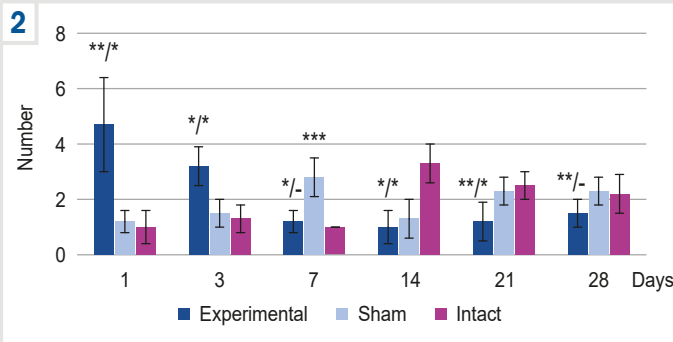
As can be seen from the diagram (Fig. 3), the activity of GR in rats with bTBI is significantly higher compared to the Sham rats on 1<sup>st</sup> (72 %,  $p < 0.01$ ), 3<sup>rd</sup> (61 %,  $p < 0.01$ ) and 7<sup>th</sup> days (47 %,  $p < 0.01$ ) and to the Intact rats on 1<sup>st</sup> (74 %,  $p < 0.01$ ), 3<sup>rd</sup> (63 %,  $p < 0.01$ ) and 7<sup>th</sup> days (49 %,  $p < 0.05$ ).

This indicates the presence of OS in the first week of the posttraumatic period. Comparison of the indicators of GR activity in rats of the Experimental group on 1<sup>st</sup> and 14<sup>th</sup> days showed a gradient decrease by 71 % ( $p < 0.01$ ). Hence, no changes in GR activity were observed (Fig. 3), while indicators characterizing the emotional state changed up to 28<sup>th</sup> day of examination (Fig. 1, Fig. 2).

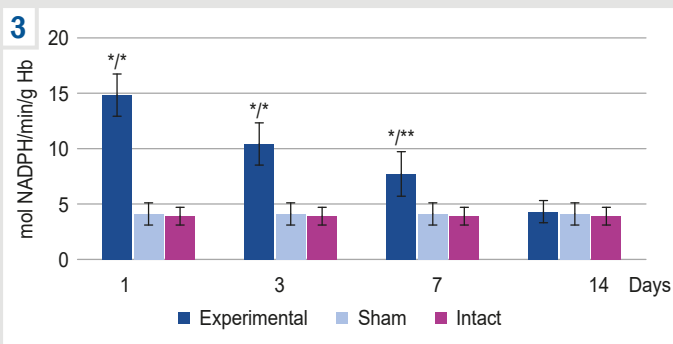
To establish the presence of OS influence on the emotional status of rats with bTBI, we performed a correlation analysis (Table 1).

## Discussion

Emotional disturbance is one of the most common consequences of TBI. Different types of emotional disturbance are clinically identified, including depression, apathy, ag-



**Fig. 2.** Defecation acts number in the Open Field test. \*:  $p < 0.01$  between the Experimental and Sham / Intact groups; \*\*:  $p < 0.05$  between the Experimental and Sham / Intact groups; \*\*\*:  $p < 0.01$  between Sham and Intact groups.



**Fig. 3.** Glutathione reductase activity in rat erythrocytes. \*:  $p < 0.01$  between the Experimental and Sham / Intact groups; \*\*:  $p < 0.05$  between the Experimental and Intact groups.

**Table 1.** Correlation coefficients

Indicator of emotional status	Glutathione reductase, $\mu\text{mol NADPH}/\text{min}/\text{g Hb}$		
	1 day	3 day	7 day
Freezing time, s	$r = -0.2$	$r = -0.2$	$r = 0.1$
Number of defecation acts	$r = 0.7$	$r = -0.2$	$r = -0.7$

gression, and anxiety, which can occur in the acute period and last for years [15].

Experimental studies use a wide range of techniques and analyze various indicators to determine changes in emotional status in TBI of various origins. But more often than not, the results coincide with clinical data. Numerous investigations have shown that rats with TBI, including those with bTBI, exhibit anxiety, depression-like states, apathy, or aggression [16, 17].

In the present study, using our own device for simulation of blast trauma, we investigated the state of the emotional component of rats with mild bTBI behavior using well-known behavioral tests: the Barnes maze and the Open Field.

The Barnes maze is a large, open arena for a rat, and the animal reacts by freezing when it got on it. Consequently, by changing the freezing time that a rat spends when it got on the open surface, it is possible to assess its emotional status [18].

Although, the freezing time changes in the Experimental group throughout the study were wavy and indicated emotional instability, which is a manifestation of the unfolding of secondary damage events, a comparison of the indicators between 1<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> indicated an increase in fear and the

development of negative emotionality which does not contradict the data of other scientists [19].

Also, one of the important indicators reflecting the rat's emotional status in the experiment is the number of defecation acts in the Open Field test [20, 21], changes in which we observed in all rats during the study period. In the Intact group, the changes indicated adaptation to the new environment. Comparing the number of defecation acts in rats of the Experimental group with those of the Sham and Intact groups were wavelike and indicated increased activation of the autonomic system on 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> days. Afterwards, we observed a suppression of emotionality.

Thus, our results indicate persistent impairment of emotional status in rats with mild bTBI, which coincides with the results of modern experimental studies and clinical observations [22, 23]. In addition, reliable signs of OS occurring in response to primary damage to the BW were identified. Therefore, it is worth noting that OS affects the entire body. This is evidenced by an increase in the GR activity level in erythrocytes of blood taken during decapitation of rats. At the same time, OS has an effect on certain mechanisms of nervous regulation in the acute (first week) posttraumatic period, which was manifested by a violation of the rat's emotional status. However, a greater negative effect was on the autonomic nervous system, namely its activation on 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> days and its depression on 7<sup>th</sup> day. Allow for the data of many modern studies that prove the high sensitivity of neurons to the effects of free radicals, our results indicate that OS, although undoubtedly involved in secondary neuronal damage, is not the leading one in bTBI [24]. Considering the previous results of K. Łukawski et al., J. E. Dunsmoor et al., and S. K. Oh et al., similar changes testify to development of fear, which is more regulated by the CNS, had a low degree of dependence on OS and lasted more than 7<sup>th</sup> days [24, 25, 26].

Our conclusions are in line with previous studies showing that changes similar to those in rats with bTBI indicate the development of anxiety with a transformation to a depression-like state [20, 21].

It is known that the antioxidant system is activated to protect against the effects of free radicals formed during various physiological and pathological processes and is represented by many enzymes. The main ones are superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione. Auxiliary enzymes include glutathione reductase, glutathione S-transferase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase, as well as metal-binding proteins: transferrin, ceruloplasmin and albumin, vitamins: alpha-tocopherol, ascorbate and beta-carotene, flavonoids and urates [27]. Glutathione reductase is an enzyme that reduces glutathione disulfide to glutathione with the participation of NADPH. This enzyme contains in the cytoplasm of cells in the form of a tripeptide – glycine-cysteine-glutamic acid. Cysteine SH-groups are extremely sensitive to the peroxides action [28, 29]. Consequently, it is clear that an increase in GR indicates the active involvement of glutathione in reducing cellular damage by free radicals in various pathologies, including TBI [25].

In view of this, the presence of OS in rats with mild bTBI was determined by the activity of erythrocyte GR compared with the level of this enzyme in Sham and Intact rats [30].

The results of the correlation analysis indicate the presence of weak relationships between the freezing time in the Barnes maze and the indicators of GR. At the same time, a positive relationship of a strong degree was found between the number of defecation acts and GR on 1<sup>st</sup> day, i. e., OS contributed to the development of anxiety in rats with bTBI in the Open Field, and a negative relationship of a strong degree was also found on 7<sup>th</sup> day, i. e., OS contributed to the inhibition of the nervous system.

Thus, our study revealed reliable signs of emotional disturbance and the presence of OS in rats with bTBI. We suppose that the development of OS is one of the links in the pathogenesis of emotional disturbance, but it is not the main mechanism of brain damage. A sign of this was that changes in emotional status lasted longer than the increased activity of the GR. The correlation analysis showed a significant relationship with changes in the defecation acts number, but not with the time of freezing, which indicates an excitation of the autonomic system.

## Conclusions

1. The time of freezing in the Barnes maze in Experimental rats increased by 69 % ( $p < 0.01$ ) on 28<sup>th</sup> day compared to 1<sup>st</sup> day, indicating the development of fear and negative emotionality after exposure to the blast wave.

2. Changes in the defecation acts number indicate the development of anxiety in the acute period (1–3 days), followed by a depression-like state, as evidenced by a decrease in defecation acts number on 14<sup>th</sup> day.

3. The activity of glutathione reductase in Experimental rats was significantly higher when compared with Sham and Intact rats, but decreased gradually inside of the Experimental group and at 14<sup>th</sup> day was almost equal to Sham and Intact values.

4. We suppose that oxidative stress is a link, but not the leading one, in the pathogenesis of emotional disturbance in rats with blast-induced traumatic brain injury.

**Prospects for further scientific research** are to assess the impact of oxidative stress on memory and to expand of the mild blast-induced trauma pathogenesis understanding.

## Funding

The study is a fragment of scientific research work of the Dnipro State Medical University "Mechanisms of formation of changes in the central nervous system after exposure to extreme factors", state registration No. 0120U105394 (2021–2024).

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 29.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 04.01.2024

Схвалено до друку / Accepted: 09.01.2024

## Information about authors:

Kozlova Yu. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-1364-1910

Maslak H. S., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3573-8606

Netronina O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-9588-4755

Abraimova O. Ye., PhD, Senior Lecturer of the Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-2805-7722

Kozlov S. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-7619-4302

## Відомості про авторів:

Козлова Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Маслак Г. С., д-р біол. наук, професор, зав. каф. біохімії та медичної хімії, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Нетроніна О. В., канд. біол. наук, доцент каф. біохімії та медичної хімії, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Абраїмова О. Є., канд. біол. наук, старший викладач каф. біохімії та медичної хімії, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Козлов С. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

## References

1. Fievisohn E, Bailey Z, Guettler A, VandeVord P. Primary blast brain injury mechanisms: current knowledge, limitations, and future directions. *J Biomech Eng.* 2018;140(2):12. doi: 10.1115/1.4038710
2. Nonaka M, Taylor WW, Bukalo O, Tucker LB, Fu AH, Kim Y, et al. Behavioral and myelin-related abnormalities after blast-induced mild traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma.* 2021;38(11):1551-71. doi: 10.1089/neu.2020.7254
3. Aravind A, Ravula AR, Chandra N, Pfister BJ. Behavioral deficits in animal models of blast traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2020;11:990. doi: 10.3389/fneur.2020.00990
4. Dickerson MR, Murphy SF, Urban MJ, White Z, VandeVord PJ. Chronic anxiety- and depression-like behaviors are associated with glial-driven pathology following repeated blast induced neurotrauma. *Front Behav Neurosci.* 2021;15:787475. doi: 10.3389/fnbeh.2021.787475
5. Jafari AA, Shah M, Mirmoenei S, Hassani MS, Nazari S, Fielder T, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity during traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022;212:107081. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.107081
6. Toklu HZ, Yang Z, Oktay S, Sakarya Y, Kirichenko N, Matheny MK, et al. Overpressure blast injury-induced oxidative stress and neuroinflammation response in rat frontal cortex and cerebellum. *Behav Brain Res.* 2018;340:14-22. doi: 10.1016/j.bbr.2017.04.025
7. Li J, Jia B, Cheng Y, Song Y, Li Q, Luo C. Targeting molecular mediators of ferroptosis and oxidative stress for neurological disorders. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:3999083. doi: 10.1155/2022/3999083
8. Dumitrescu L, Popescu-Olaru I, Cozma L, Tulbă D, Hinescu ME, Ceafalan LC, et al. Oxidative stress and the microbiota-gut-brain axis. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:2406594. doi: 10.1155/2018/2406594
9. Kozlova YV, Abdul-Ogly LV, Kosharmy AV, Kytova IV, Korzachenko MA, inventors; Kozlova YV, assignee. [Device for studying the effect of the shock wave of an explosion on the body]. Ukraine patent UA 146858. 2021 Mar 25 [cited 2023 Dec 21]. Available from: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1584578/>
10. Kozlova YV, Maslak HS, Abraimova OE, Koldunov VV, Khudyakov OE. State of spatial memory and antioxidant system activity of rats in the dynamics of development of Blast-induced traumatic brain injury. *Medicni perspektivi.* 2022;27(3):27-32. doi: 10.26641/2307-0404.2022.3.265769
11. Kozlova YV. Behavior of rats in the open field within the early period after light-degree blast-induced neurotrauma. *Neurophysiology.* 2022;53(2):101-8. doi: 10.1007/s11062-022-09921-z
12. Gidske G, Solvik UO, Sandberg S, Kristensen GBB. Hemolysis interference studies: freeze method should be used in the prepara-

- tion of hemolyzed samples. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(9):220-2. doi: [10.1515/cclm-2018-0193](https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0193)
13. Montero D, Vicente-Salar N, Herranz M, Micol V, Walther G, Pérez-Martín A, et al. Glutathione-dependent enzyme activities of peripheral blood mononuclear cells decrease during the winter season compared with the summer in normal-weight and severely obese adolescents. *J Physiol Biochem.* 2019;75(3):321-7. doi: [10.1007/s13105-019-00693-5](https://doi.org/10.1007/s13105-019-00693-5)
  14. Danilov VY. *Statystychna obrobka danykh* [Statistical data processing: tutorial]. Kyiv; 2019. 156 p. Ukrainian. Available from: <http://www.mechmat.univ.kiev.ua/wp-content/uploads/2020/03/statustushna-obrobka-danilov-2019.pdf>
  15. Boyko M, Gruenbaum BF, Shelef I, Zvenigorodsky V, Severynovska O, Binyamin Y, et al. Traumatic brain injury-induced submissive behavior in rats: link to depression and anxiety. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):239. doi: [10.1038/s41398-022-01991-1](https://doi.org/10.1038/s41398-022-01991-1)
  16. Frankot M, O'Hearn C, Vonder Haar C. Choice-based assessments outperform traditional measures for chronic depressive-like behaviors in rats after brain injury. *Behav Brain Res.* 2020;395:112879. doi: [10.1016/j.bbr.2020.112879](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112879)
  17. Dickerson MR, Bailey ZS, Murphy SF, Urban MJ, VandeVord PJ. Glial activation in the thalamus contributes to vestibulomotor deficits following blast-induced neurotrauma. *Front Neurol.* 2020;11:618. doi: [10.3389/fneur.2020.00618](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00618)
  18. Katano T, Takao K, Abe M, Yamazaki M, Watanabe M, Miyakawa T, et al. Distribution of Caskin1 protein and phenotypic characterization of its knockout mice using a comprehensive behavioral test battery. *Mol Brain.* 2018;11(1):63. doi: [10.1186/s13041-018-0407-2](https://doi.org/10.1186/s13041-018-0407-2)
  19. Gawel K, Gibula E, Marszalek-Grabska M, Filarowska J, Kotlinska JH. Assessment of spatial learning and memory in the Barnes maze task in rodents-methodological consideration. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2019;392(1):1-18. doi: [10.1007/s00210-018-1589-y](https://doi.org/10.1007/s00210-018-1589-y)
  20. Tucker LB, McCabe JT. Measuring anxiety-like behaviors in rodent models of traumatic brain injury. *Front Behav Neurosci.* 2021;15:682935. doi: [10.3389/fnbeh.2021.682935](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.682935)
  21. Aravind A, Ravula AR, Chandra N and Pfister BJ. Behavioral deficits in animal models of blast traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2020;11:990. doi: [10.3389/fneur.2020.00990](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00990)
  22. Race NS, Andrews KD, Lungwitz EA, Vega Alvarez SM, Warner TR, Acosta G, et al. Psychosocial impairment following mild blast-induced traumatic brain injury in rats. *Behav Brain Res.* 2021;412:113405. doi: [10.1016/j.bbr.2021.113405](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113405)
  23. Saar-Ashkenazy R, Naparstek S, Dizitzer Y, Zimhoni N, Friedman A, Shelef I, et al. Neuro-psychiatric symptoms in directly and indirectly blast exposed civilian survivors of urban missile attacks. *BMC Psychiatry.* 2023;23(1):423. doi: [10.1186/s12888-023-04943-1](https://doi.org/10.1186/s12888-023-04943-1)
  24. Łukawski K, Czuczwar SJ. Oxidative Stress and Neurodegeneration in Animal Models of Seizures and Epilepsy. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(5):1049. doi: [10.3390/antiox12051049](https://doi.org/10.3390/antiox12051049)
  25. Karanikas E, Daskalakis NP, Agorastos A. Oxidative dysregulation in early life stress and posttraumatic stress disorder: a comprehensive review. *Brain Sci.* 2021;11(6):723. doi: [10.3390/brainsci11060723](https://doi.org/10.3390/brainsci11060723)
  26. Oh SK, Park HJ, Yu GG, Jeong SH, Lee SW, Kim H. Secondary hypoxic ischemia alters neurobehavioral outcomes, neuroinflammation, and oxidative stress in mice exposed to controlled cortical impact. *Clin Exp Emerg Med.* 2021;8(3):216-228. doi: [10.15441/ceem.20.124](https://doi.org/10.15441/ceem.20.124)
  27. Horid'ko TM, Kosiakova HV, Berdyshev AG, Meged OF, Onopchenko OV, Klimashevsky VM, et al. Preventive effect of N-stearoylethanolamine on memory disorders, blood and brain biochemical parameters in rats with experimental scopolamine-induced cognitive impairment. *Ukr Biochem J.* 2018;90(6):97-109. doi: [10.15407/ubj90.06.097](https://doi.org/10.15407/ubj90.06.097)
  28. Tang C, Meng Q, Zhang K, Zhan T, Zhao Q, Zhang S, et al. Multi-omics analyses of red blood cell reveal antioxidation mechanisms associated with hemolytic toxicity of gossypol. *Oncotarget.* 2017;8(61):103693-709. doi: [10.18632/oncotarget.21779](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21779)
  29. Yasinskiy RM. [Estimation of the glutathione system parameters depending on the variant of the disease course in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis at coinfection tuberculosis/HIV]. *Zaporozhye medical journal.* 2016;18(2):36-9. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2016.2.69214](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.2.69214)
  30. Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *J Pharm Biomed Anal.* 2022;209:114477. doi: [10.1016/j.jpba.2021.114477](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114477)

# Експресне кількісне спектрофотометричне визначення 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу як діючої речовини лікарського засобу для лікування мікозів

К. П. Медведєва<sup>1</sup>, Р. Л. Притула<sup>2</sup>, О. П. Шматенко<sup>3</sup>, І. В. Бушуєва<sup>1</sup>,  
В. В. Парченко<sup>1</sup>, Л. І. Кучеренко<sup>1</sup>, С. О. Васюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, <sup>2</sup>Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна, <sup>3</sup>Українська військово-медична академія, 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

Грибок стопи (*Candida*, цвілеві гриби, дерматофіти) є доволі поширеною проблемою. За даними ВООЗ, п'ята частина населення планети має грибові ураження шкіри, особливо зростає поширеність мікозів стоп, які діагностують у кожної другої особи. Нині в Україні триває війна через повномасштабне вторгнення росії, і військові не тільки постійно отримують бойові травми та поранення, але й через активні бойові дії часто не мають доступу до необхідних засобів гігієни, мерзнуть, перегріваються на сонці та просто не встигають вчасно змінювати одяг і взуття. Часто хворі на мікоз отримують лікування запізно або й зовсім не одержують необхідної терапії. Тим часом патологія прогресує та швидко поширюється, а хворий стає джерелом інфекції. Це обґрунтовує актуальність проблеми щодо надання медичної та фармацевтичної допомоги таким пацієнтам. Розширення асортименту лікарських засобів протигрибкової дії сприятиме забезпеченню потреб Збройних сил України та цивільних пацієнтів із цією дерматологічною патологією, оптимізації схеми протигрибкової терапії. Похідні 1,2,4-тріазолу – перспективний клас органічних сполук, що привертають увагу науковців різних напрямів. Доведено, що 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенол має високу протигрибкову активність. Потенційний лікарський препарат на основі цієї лікарської речовини може бути застосований для лікування різних дерматологічних захворювань. Для продовження створення нових ефективних лікарських форм, що призначені для терапії мікозів стоп, актуальним завданням є розроблення експресної, точної, достовірної, доступної методики кількісного визначення досліджуваної речовини.

**Мета роботи** – розроблення експресної, чутливої та простої у виконанні методики кількісного визначення 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу методом абсорбційної УФ-спектрофотометрії.

**Матеріали і методи.** Об'єкт дослідження – робочий стандартний зразок 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу, наданий НУНВФ ТОВ «Бровафарма» згідно з «Дослідно-виробничим технологічним регламентом виробництва 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу», що розроблений на підставі наукової розробки Української військово-медичної академії сумісно з Національним військово-медичним клінічним центром «Головний військовий клінічний госпіталь» (термін дії регламенту – до 31.12.2034 року). Як розчинник використали ізопропіловий спирт кваліфікації х. ч. Аналітичне обладнання – спектрофотометр Specord 200, ваги електронні Radwag XA 210.4Y, мірний посуд класу А.

**Результати.** Розроблено експресну, екологічно чисту спектрофотометричну методику визначення 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу за власним поглинанням в середовищі ізопропанолу з використанням  $I_{\max}$  при 310 нм. Досліджені розчини стабільні протягом щонайменше 30 хв. Аналітична методика є лінійною в діапазоні концентрацій 0,440–0,754 мг/100 мл (70–130 %). Розраховані значення LOD та LOQ становлять 5,80 % і 15,70 %. Відповідно до піктограми «зеленості» аналітичної методики за методом AGREE бал становив 0,76. Прогноз повної невизначеності – 1,70 % (при  $\max \Delta A_s$  2,00 %). Запропонована методика є актуальною, згідно з вимогами Державної Фармакопеї України, придатною для подальшого використання.

**Висновки.** Фармацевтична розробка, впровадження у промислове виробництво та наступне призначення лікарями-дерматовенерологами ефективного, безпечного та нешкідливого лікарського засобу допоможе розширити асортимент і знизити рівень високої імпортозалежності вітчизняного ринку лікарських засобів. Це сприятиме становленню повноцінної, збалансованої системи лікарського забезпечення в Україні та оптимізації схеми протигрибкової терапії.

**Ключові слова:**  
ecofriendly-спектрофотометрія, аналіз, похідні 1,2,4-тріазолу, Державна Фармакопея України, валідація, мікоз стоп.

Запорізький медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 1(142).  
С. 59-65

\*E-mail:  
valery999@ukr.net

## Express quantitative spectrophotometric determination of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-thio-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol as an active substance of a medicinal product for the treatment of mycoses

K. P. Miedviedieva, R. L. Prytula, O. P. Shmatenko, I. V. Bushuieva, V. V. Parchenko, L. I. Kucherenko, S. O. Vasiuk

Foot fungus (*Candida*, molds, dermatophytes) is a fairly common problem. According to the WHO, one-fifth of the world's population is affected by fungal skin diseases. The prevalence of mycosis of the feet, which affects every second person, is especially increasing. Such a pathology can appear quite unexpectedly and at an inappropriate time. Today, Ukraine is under aggressive pressure from its northern neighbor, and military personnel are not only constantly at risk of receiving combat injuries and wounds, but also due to active hostilities, they may not have access to the necessary hygiene products, get cold, overheat in the sun, or not have time to change their clothes in time. and shoes. The reality is the absence or delay of treatment; the disease progresses and can spread quickly. If mycosis has appeared in one soldier, it can quickly affect others. Therefore, the problem of providing

**Keywords:**  
ecofriendly-spectrophotometry, analysis, 1,2,4-triazole derivatives, Pharmacopoeia, Ukraine, validation study, foot diseases, mycosis.

Zaporozhye medical journal.  
2024;26(1):59-65

medical and pharmaceutical care is an urgent issue today. Expanding the assortment of drugs with the above action will ensure the needs of the Armed Forces and civilian patients with this dermatological pathology. It will be able to optimize antifungal therapy regimens. For quite a long time, 1,2,4-triazole derivatives have been a promising class of organic compounds that attract the attention of scientists from various fields. It has been proven that 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-thio-4*H*-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)phenol has high antifungal activity. A potential medicinal product based on this medicinal substance can be used for the treatment of various dermatological diseases. To continue the creation of new effective dosage forms for the effective therapy of mycosis of the feet, the urgent task of today is the development of an express, accurate, reliable, and affordable method of quantitative determination of the substance under study.

**The aim of the work** is to develop an express, sensitive and easy-to-implement UV-method for the quantitative determination of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-thio-4*H*-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)phenol.

**Materials and methods.** The research object is a working standard sample of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-thio-4*H*-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)phenol provided by NUNVF, LLC "Brovapharma" according to the "Research and production technological regulations for the production of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-thio-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol" developed based on scientific developed by the Ukrainian Military Medical Academy in conjunction with the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital" (term of validity of the regulations until 12/31/2034). Isopropanol of grade "chemically pure" was used as a solvent. Analytical equipment: spectrophotometer Specord 200, electronic scales Radwag XA 210.4Y, class A measuring vessels.

**Results.** An express, eco-friendly spectrophotometric method was developed for the quantification of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-thio-4*H*-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)phenol in isopropanol area, having analytically maximum at 310 nm. The studied solutions are stable for 30 minutes. The analytical technique is linear in the range of concentrations 0.440–0.754 mg/100 ml (70–130 %). The detection and quantification limits were 5.80 % and 15.70 % respectively. The score was 0.76, according to the "greenness" icon of the analytical technique, using the tools AGREE. The prediction of the total uncertainty of the results of the developed method is 1.70 % (maxΔAs 2.00 %). The proposed method is relevant according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Conclusions.** Pharmaceutical development, introduction into industrial production and further prescribing by dermatovenerologists of an effective, safe, and harmless medicinal product will help to expand the range and reduce the level of high import dependence of the domestic market of medicinal products, which will create a more complete and balanced system of medicinal supply in Ukraine and optimize antifungal therapy schemes.

Грибок стопи (*Candida*, цвілеві гриби, дерматофіти) є доволі поширеною проблемою. За даними ВООЗ, п'ята частина населення планети має грибові ураження шкіри, особливо зростає поширеність мікозів стоп, які діагностують у кожної другої особи. Нині в Україні триває війна через повномасштабне вторгнення росії, і військові не тільки постійно отримують бойові травми та поранення, але й через активні бойові дії часто не мають доступу до необхідних засобів гігієни, мерзнуть, перегріваються на сонці та просто не встигають вчасно змінювати одяг і взуття. Часто хворі на мікоз отримують лікування запізно або й зовсім не одержують необхідної терапії. Тим часом патологія прогресує та швидко поширюється, а хворий стає джерелом інфекції. Це обґрунтовує актуальність проблеми щодо надання медичної та фармацевтичної допомоги таким пацієнтам. Розширення асортименту лікарських засобів протигрибкової дії сприятиме забезпеченню потреб Збройних сил України та цивільних пацієнтів із цією дерматологічною патологією, оптимізації схеми протигрибкової терапії.

Доведено доцільність застосування ліків синтетичного походження під час терапії пацієнтів із різними захворюваннями. До переваг використання саме синтетичних молекул належить можливість їхнього постійного вдосконалення, що сприяє підвищенню ефективності, а також подеколи зменшенню токсичності.

Похідні 1,2,4-тріазолу – перспективний клас органічних сполук, що вже доволі давно знаходяться у центрі уваги науковців різних напрямів [1,2,3]. Володіючи широким спектром переваг, похідні 1,2,4-тріазолу зарекомендували себе як біологічно активні сполуки, що є своєрідним «фундаментом» для пошуку нових перспективних молекул [4,5,6,7].

У сучасній фармацевтичній науці пошук нових перспективних молекул серед похідних 1,2,4-тріазолу

та розроблення ефективних лікарських форм є актуальними, мають важливе теоретичне і практичне значення. Відомо, що 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенол характеризується високою протигрибковою активністю [8]. Методика синтезу та фізико-хімічні властивості цієї сполуки описано в роботі [9]. Актуальність створення нового, простого та експресного методу кількісного визначення для впровадження 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу (рис. 1) та розроблення нових лікарських форм на основі цієї сполуки є беззаперечною.

## Мета роботи

Розроблення експресної, чутливої та простої у виконанні методики кількісного визначення 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу методом абсорбційної УФ-спектрофотометрії.

## Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – робочий стандартний зразок 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу, наданий НУНВФ ТОВ «Бровафарма» згідно з «Дослідно-виробничим технологічним регламентом виробництва 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу», що розроблений на підставі наукової розробки Української військово-медичної академії сумісно з Національним військово-медичним клінічним центром «Головний військовий клінічний госпіталь» (термін дії регламенту – до 31.12.2034 року). Розчинник – ізопропіловий спирт (х. ч.).

Аналітичне обладнання – спектрофотометр Specord 200, ваги електронні Radwag XA 210.4Y, мірний посуд класу А.



Дослідження здійснили на базі кафедри аналітичної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

**Методика кількісного визначення досліджуваної речовини.** Точну наважку субстанції (0,0150 г) вміщують у мірну колбу ємністю 250,0 мл, розчиняють у спирті ізопропіловому та доводять до позначки цим же розчинником, перемішують. У мірну колбу ємністю 10,00 мл вміщують 1,00 мл одержаного розчину, доводять до позначки спиртом ізопропіловим, перемішують. Абсорбцію досліджуваного розчину вимірюють на фоні ізопропанолу при 310 нм.

## Результати

УФ-спектр характеризується чіткою смугою поглинання при 300–390 нм ( $\lambda_{\max}$  310 нм). Смуга поглинання є придатною для кількісного визначення, оскільки є характерною, знаходиться у селективній області спектра та має пологий максимум, що зменшує похибку визначення (рис. 2).

Для розроблення методики кількісного визначення досліджуваної речовини розчинник обрали, спираючись на дані щодо розчинності препарату, а також враховуючи доступність і меншу токсичність розчинника. Згідно з даними, що попередньо одержані експериментальним шляхом, досліджувана речовина є нерозчинною у воді, але розчиняється у ДМСО, діоксані, а також в ізопропіловому спирті [9]. Як найбільш доступний і менш токсичний розчинник для розроблення методики обрали ізопропанол.

Наступний етап дослідження – вивчення стабільності аналізованих розчинів. Зазвичай треба довести, що систематична похибка  $\delta$ , яка спричинена нестабільністю, не перевищує критичного  $\delta_{\max}$  (0,640, при  $V = 2\%$  для субстанцій) [10]. Для цього абсорбцію розчину, що спектрофотометрують, вимірювали на фоні розчинника кожні 5 хв. Незначуща різниця отриманих даних ( $\Delta_t \leq \delta_{\max}$ ) свідчить про стабільність розчинів протягом щонайменше 30 хв (табл. 1).

Експериментально встановлені оптимальні умови покладені в основу розроблення спектрофотометричної методики кількісного визначення досліджуваної сполуки за власним поглинанням. Попередньо встановили межі концентрацій, в яких встановили підпорядкованість основному закону світлопоглинання (закону Бера), розраховували величини питомих показників поглинання ( $A_{1\text{см}}^{1\%}$ ). Питомий показник поглинання обрахували за загальноприйнятною формулою. Для кількісного визначення обирали інтервал концентрацій, в якому одержані значення були постійними або в межах допустимих відхилень. Результати розрахунків наведено в таблиці 2.

За розробленою методикою виконали дев'ять визначень у межах обраного інтервалу (три концентрації (0,80 мл, 1,00 мл, 1,20 мл 0,0060 % розчину) / три визначення для кожної) методом стандарту. Абсорбцію вимірювали на фоні ізопропанолу.

На основі результатів кількісного вмісту, що розраховані за відомими формулами та переведені в нормалізовані координати, встановили середнє значення (%), відносне стандартне відхилення ( $S_z$ , %) та відносний довірчий інтервал ( $\Delta\%$ ) [10].

За даними, що наведені в таблиці 3, однібічний довірчий інтервал не перевищує максимально припусти-

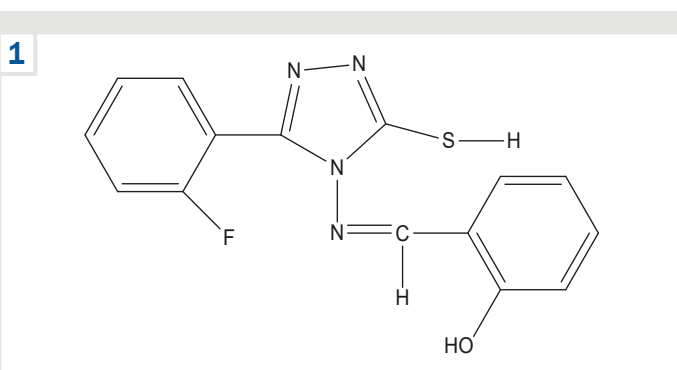


Рис. 1. Структурна формула 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил) фенолу.

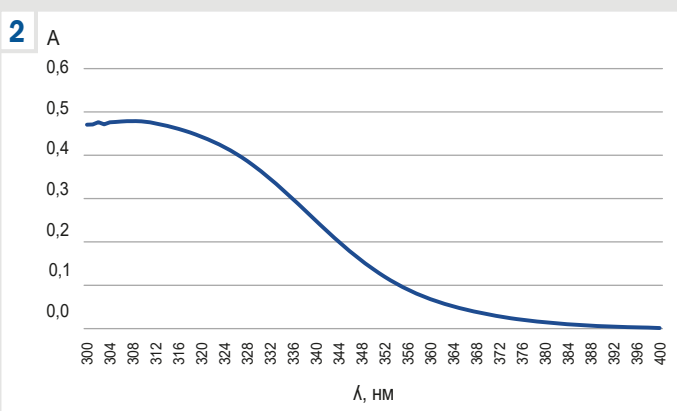


Рис. 2. УФ-спектр поглинання 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил) фенолу в ізопропанолі.

Таблиця 1. Стабільність аналізованих розчинів у часі

t, хв	A		
0	0,6531		
5	0,6509		
10	0,6561		
15	0,6539		
20	0,6568		
25	0,6520		
30	0,6538		
Середнє	RSD <sub>t</sub> , %	$\Delta_t$ , %	$\delta_{\max}$ , %
0,6538	0,210	0,408	0,640

Таблиця 2. Значення питомих показників поглинання та меж концентрацій, у яких спостерігали підпорядкованість закону Бера

Речовина	$\lambda_{\max}$ , нм	Інтервал концентрацій, мг/100 мл	$A_{1\text{см}}^{1\%} (\bar{x} \pm \Delta\bar{x})$
2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил) фенол	310	0,440–0,754	825 ± 15

Таблиця 3. Результати кількісного визначення (n = 9, p = 0,95)

Речовина	Метрологічні характеристики			
	$\bar{Z}\%$	$S_z$ , %	$\Delta\%$	$\Delta A_z\%$
2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил) фенол	99,3	0,500	0,930	2,00

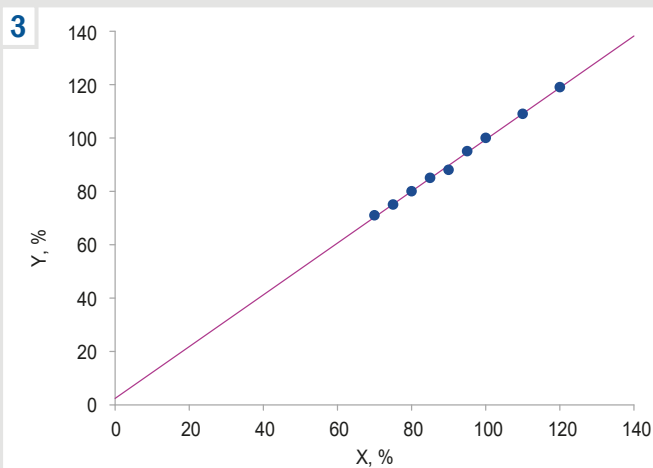


Рис. 3. Графік лінійної залежності абсорбції від концентрації речовини.

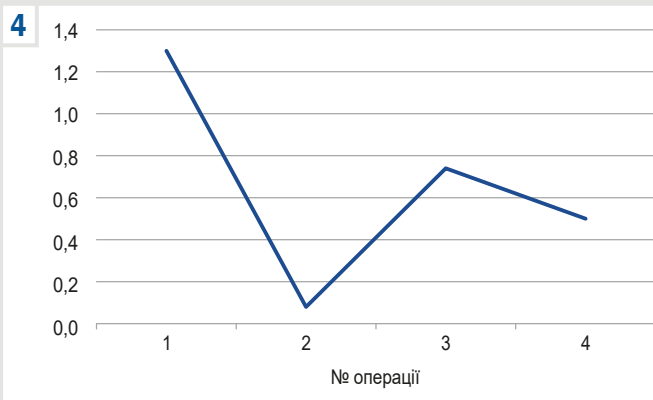


Рис. 4. Розподіл невизначеності пробопідготовки за операціями для кількісного визначення.

Таблиця 4. Параметри лінійної залежності

Величина	Значення	Критерій	Висновок
$b \pm (S_b)$	$0,9698 \pm (0,0164)$	–	–
$a \pm (S_a)$	$2,438 \pm (1,522)$	$a < t(95\%, 7) \cdot S_a = 1,895 \cdot S_a$	виконується
$S_{x_0}(\%)$	0,7828	$\leq \Delta A_s(\%) / t(95\%, 7) = 1,056$	виконується
$R^2$	0,9980	$> 0,9663$	виконується
LOD, %	5,18	–	виконується
LOQ, %	15,7	–	виконується

Таблиця 5. Розрахунок невизначеності пробопідготовки для кількісного визначення

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
Розчин		
Взяття навашки	$m_0$	$0,20 \text{ mg} / 15 \text{ mg} \cdot 100\% = 1,3\%$
Доведення до об'єму в мірній колбі	250	0,080 %
Взяття аліквоти піпеткою	1	0,74 %
Доведення до об'єму в мірній колбі	10	0,50 %
$\Delta_{SP} = \sqrt{(1,3^2 + 0,080^2 + 0,74^2 + 0,50^2)} = 1,6\%$		

му невизначеність аналізу ( $\max \Delta A_s\%$ ) для субстанцій, тому результати кількісного визначення досліджуваної речовини збігаються, а методика є точною та прийнятною для подальшого використання.

**Лінійність і діапазон застосування методики.** Лінійність визначали в межах концентрацій 70–130 % від номінальної кількості досліджуваної речовини [11]. Розчини з відомою концентрацією отримували шляхом розведення стандартного 0,0060 % розчину: 0,70 мл, 0,75 мл, 0,80 мл, 0,85 мл, 0,90 мл, 0,95 мл, 1,00 мл, 1,10 мл, 1,20 мл вміщували в колби ємністю 10,00 мл, доводили розчинником до позначки, перемішували. Абсорбцію вимірювали на фоні ізопропанолу при 310 нм. Для встановлення параметрів лінійної залежності будували калібрувальний графік у нормалізованих координатах згідно з вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ) (рис. 3).

Параметри лінійної залежності розраховували методом найменших квадратів. Встановили залежність  $y_1 = 0,9698 x_1 + 2,438$ . Обчислені дані, коефіцієнти  $b$ ,  $a$ , стандартні відхилення для  $b$  та  $a - S_b$ ,  $S_a$ , залишкове стандартне відхилення  $S_{x_0}(\%)$  та коефіцієнт кореляції  $r$  наведено у таблиці 4.

Одержані згідно з ДФУ числові показники свідчать, що дотримано усіх вимог щодо параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджена в обраних діапазонах концентрацій.

Щодо межі виявлення (LOD) та межі кількісного визначення (LOQ), то вони не є обов'язковими під час валідації методики кількісного визначення, але є доволі інформативними щодо того, наскільки діапазон застосування методики перевершує її граничні можливості («запас точності» методики). Відповідно до ДФУ та Британської Фармакопеї [11, 12], LOD і LOQ можуть бути розраховані за стандартним відхиленням вільного члена лінійної залежності  $S_a$  та її кутом нахилу  $b$ , враховуючи збіжність у нормалізованих координатах значення величини  $b$  до одиниці [10]:

$$LOD = 3,3 \times S_a / b \cong 3,3 \times S_a;$$

$$LOQ = 10 \times S_a / b \cong 10 \times S_a.$$

Виходячи з того, що калібрувальний графік будували в нормалізованих координатах, значення LOD і LOQ наведені у відсотках щодо концентрації аналізованого розчину. Це дає змогу легко оцінити «запас точності» методики. За даними, що наведені в таблиці 4, ці значення істотно менші за нижнє значення діапазону концентрацій (70 %), тому вони не можуть вплинути на точність аналізу.

**Повна невизначеність аналітичної методики.**

Зазвичай розроблення методики здійснюють в одній лабораторії, рівень обладнання якої може бути значно вищим за припустимий ДФУ. Тому при відтворенні в іншій лабораторії ця методика даватиме некоректні результати. Для виключення цього обов'язково здійснюють прогнозування повної невизначеності результатів аналізу, що не повинна перевищувати максимальне припустиме невизначеність результатів аналізу  $\max \Delta A_s$ .

Формула для розрахунку прогнозу повної невизначеності:

$$\Delta_{As} = \sqrt{(\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2)},$$

де  $\Delta_{SP}$  – невизначеність пробопідготовки методики;  $\Delta_{FAO}$  – прогнозована невизначеність кінцевої аналітичної операції (0,70 % для спектрофотометрії в видимій області спектра).

Таблиця 6. Параметри розробленої методики, згідно з 12 принципами AGREE

1	Слід застосовувати прямі аналітичні методи, щоб уникнути додаткової пробопідготовки зразків	пробопідготовка off-line, мануально	0,48
2	Метою є мінімальний розмір вибірки та мінімальна кількість вибірок	напівмікроаналіз 10–100 мл	0,70
3	<i>In situ</i> вимірювання	on-line	0,66
4	Інтеграція аналітичних процесів та операцій економить енергію, зменшує використання реагентів	не більш, ніж 3 операції	1,00
5	Слід обирати автоматизовані та мініатюрні методи	напівавтоматизований метод, мініатюрний	0,75
6	Слід уникати дериватизації	немає	1,0
7	Слід уникати утворення великого об'єму аналітичних відходів і забезпечувати належне поводження з аналітичними відходами	~10 g (ml)/1 аналіз	0,4
8	Багатопараметричні методи є кращими порівняно з методами, що використовують одну аналізовану пробу за раз	~30 вимірювань/1 год	0,90
9	Необхідно знизити використання енергії	<0,1 кВт УФ- та видима спектрофотометрія	1,00
10	Слід надавати перевагу реагентам, що одержані з відновлюваних джерел	частково надана	0,50
11	Токсичні реагенти слід виключити або замінити	легкозаймистий	0,80
12	Необхідно підвищити безпеку оператора	легкозаймистий	0,80

Прогноз невизначеності пробопідготовки ( $\Delta_{SP}$ ) визначення вмісту 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу наведено в таблиці 5.

Проаналізувавши дані, що наведені на рис. 4, встановили: найбільшу невизначеність у пробопідготовку вносить операція 1 – взяття наважки аналізованої речовини на аналітичних вагах. Такий розподіл є цілком характерним при контролі лікарських речовин і додатково демонструє низьку межу виявлення досліджуваної речовини за розробленою методикою:

$$\Delta As = \sqrt{(\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2)} = \sqrt{(1,6^2 + 0,70^2)} = 1,7 \%$$

Визначили, що прогнозована повна невизначеність результатів аналізу не перевищує максимально припустиму невизначеність аналізу  $\max \Delta As$  (2,0 %). Тому можна стверджувати, що методика даватиме коректні результати і в інших лабораторіях.

**Оцінювання впливу аналітичної методики на довкілля.** Один із пріоритетів під час розроблення методики аналізу – її екологічність і безпечність для довкілля. Оцінювання «зеленості» розробленого спектрофотометричного методу визначення вмісту 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу здійснювали за допомогою застосування AGREE (Analytical GREEnness) [13,14].

Критерії оцінювання взяті з 12 принципів зеленої аналітичної хімії (значущості) і трансформовані в уніфіковану шкалу 0–1. Підсумковий бал розраховують, ґрунтуючись на принципах значущості (табл. 6).

У середині піктограми – загальна оцінка. Її значення близьке до 1, а також зелений колір центру піктограми свідчать, що процедура, яку оцінювали, є екологічною. Ефективність процедури за кожним критерієм оцінювання позначена кольором у сегменті з номером, що відповідає критерію. У прикладі, що наведений на рис. 5, бали, які відповідають 1, 7 та 10 принципам AGREE, є нижчими, а для принципів 4, 6, 8 і 11 результативність є чудовою.

Загальна оцінка методу становила 0,76, тому можна стверджувати, що спектрофотометричний метод кількісного визначення досліджуваної речовини за власним поглинанням у середовищі ізопропілового спирту є екологічно чистим.

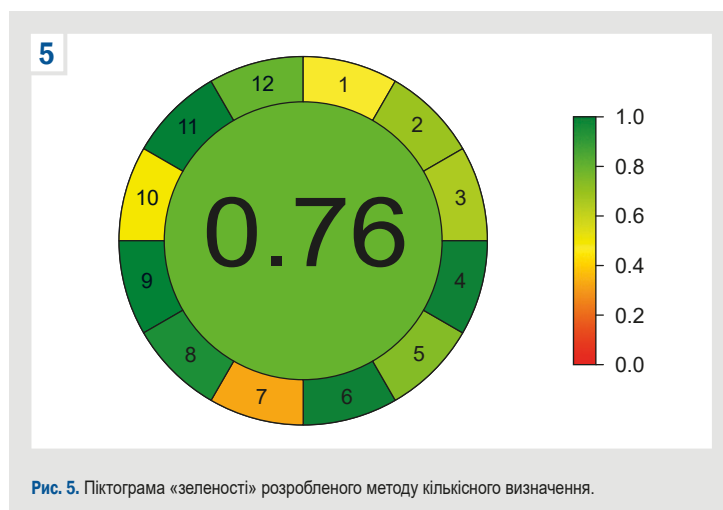


Рис. 5. Піктограма «зеленості» розробленого методу кількісного визначення.

## Обговорення

Узагальнивши відомості фахової літератури, не виявили відомостей щодо наявності будь-яких методик кількісного визначення 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу. Це підтверджує, що ця методика є абсолютно новою та унікальною.

Доцільність та актуальність розроблення швидкого, неекстракційного, «зеленого» та високочутливого спектрофотометричного методу кількісного визначення досліджуваної речовини не викликає сумнівів. Обрахована повна невизначеність аналізу дає можливість апробувати цю методику в інших лабораторіях.

## Висновки

1. Окреслено проблему необхідності вчасного лікування мікозу стоп для запобігання його швидкому поширенню у військовослужбовців у межах надання медичної, фармацевтичної допомоги, а також у цивільних пацієнтів.

2. Розроблено чутливу, економічну та швидку спектрофотометричну методику кількісного визначення 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолу за власним поглинанням.

3. Досліджено оптимальні умови визначення в середовищі ізопропанолу з використанням  $I_{\max}$  при 310 нм, доведено стабільність досліджуваних розчинів у часі.

4. Визначено межі концентрацій, у яких виконується закон Бера (0,440–0,754 мг/100 мл), параметри лінійної залежності розраховано згідно з вимогами ДФУ.

5. Проведено прогноз повної невизначеності результатів методики кількісного визначення для оцінювання правильності відтворення її в інших лабораторіях.

6. Обраховано та доведено екологічність методики, згідно з Analytical GREENness (AGREE), бал становив 0,76.

7. Впровадження розробленої ecofriendly-спектрофотометричної методики у роботу лабораторій, здійснення доклінічних досліджень і наступне призначення лікарями-дерматовенерологами ефективного, безпечного та нешкідливого лікарського засобу допоможе розширити асортимент і знизити рівень високої імпортозалежності вітчизняного ринку лікарських засобів. Це сприятиме становленню повноцінної, збалансованої системи лікарського забезпечення в Україні та оптимізації схеми протигрибкової терапії.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у розробленні параметрів стандартизації потенційних лікарських форм з 2-(((3-(2-фторфеніл)-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)метил)фенолом. Результати досліджень доцільно впровадити у медичну практику для лікування протигрибкових патологій і надання медичної, фармацевтичної допомоги хворим.

#### Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азаетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азаетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів», держреєстрація № 0123U103937 (2023–2028).

**Подяка:** Збройним силам України за можливість продовжувати дослідження.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 08.12.2023

Схвалено до друку / Accepted: 12.12.2023

#### Відомості про авторів:

Медведева К. П., канд. фарм. наук, доцент каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7260-5728

Прутула Р. Л., полковник медичної служби, канд. фарм. наук, доцент, заступник начальника з медичного постачання, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6588-5688

Шматенко О. П., полковник медичної служби, д-р фарм. наук, професор, начальник каф. військової фармації, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-6145-460X

Бушуєва І. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5336-3900

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2283-1695

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2229-0232

Васюк С. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1569-9374

#### Information about the authors:

Miedvedieva K. P., PhD, Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Prytula R. L., Colonel of the Medical Service, PhD, Associate Professor, Deputy Head for Medical Supply, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Ukraine.

Shmatenko O. P., Colonel of the Medical Service, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy.

Bushuieva I. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacy Management and Economics, and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Parchenko V. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Vasiuk S. O., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

#### References

- Tian YT, Zhang FG, Nie J. Metal-free Decarboxylative Annulation of 2-Aryl-2-isocyano-acetates with Aryldiazonium Salts: General Access to 1,3-Diaryl-1,2,4-triazoles. *Adv Synth Catal.* 2021;363(1):227-33. doi: 10.1002/adsc.202001016
- Karpenko Y, Hunchak Y, Gutiy B, Hunchak A, Parchenko M, Parchenko V. Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022;(2):18-25. doi: 10.15587/2519-4852.2022.255848
- Guru MM, De S, Dutta S, Koley D, Maji B.  $(C_6F_5)_3$ -catalyzed dehydrogenative cyclization of *N*-tosylhydrazones and anilines via a Lewis adduct: a combined experimental and computational investigation. *Chem Sci.* 2019;10(34):7964-74. doi: 10.1039/c9sc02492a
- Khilkovets A, Karpenko Y, Bigdan O, Parchenko M, Parchenko V. Synthetic and biological aspects of studying the properties of 1,2,4-triazole derivatives. *Scientific Journal of Polonia University.* 2022;51(2):324-31. doi: 10.23856/5138
- Karpun Y, Fedotov S, Khilkovets A, Karpenko Y, Parchenko V, Klochkova Y, et al. An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia.* 2023;70(1):139-53. doi: 10.3897/pharmacia.70.e90783
- Zazharskyi V, Bigdan O, Parchenko V, Parchenko M, Fotina T, Davydenko P, et al. Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles. *Arch Pharm Pract.* 2021;12(2):60-5. doi: 10.51847/rbjb3waubb
- Goma'a HA, Ghaly MA, Abou-zeid LA, Badria FA, Shehata IA, El-Kerdawy MM. Synthesis, biological evaluation and in silico studies of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives as antihypertensive agents. *ChemistrySelect.* 2019;4(21):6421-8. doi: 10.1002/slct.201900814
- Bihdan OA. [Antimicrobial and antifungal activity of new fluorophenyl-containing 1,2,4-triazoles]. *Farmatsevtichnyi zhurnal.* 2021;76(2):87-93. Ukrainian. doi: 10.32352/0367-3057.2.21.09

9. Bihdan OA. [Synthesis, chemical modification and biological properties 3-,4-,5--trisubstituted-1,2,4-triazole-3-thions] [dissertation on the Internet]. Zaporizhzhia (UA): Zaporizhzhia State Medical University; 2023 [cited 2023 Dec 22]. Ukrainian. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0523U100030/>
10. Grisodub AI. Standartyzovani protsedury validatsii metodyk kontroliu yakosti likarskykh rechovyn [Standardized procedures for the validation of drug quality control methods]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines; 2016. Ukrainian.
11. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Kharkiv, (UA): State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality; 2015. Ukrainian.
12. British Pharmacopoeia. British Pharmacopoeia Commission, London: TSO; 2016.
13. Pena-Pereira F, Wojnowski W, Tobiszewski M. AGREE-Analytical GREENess Metric Approach and Software. Anal Chem. 2020;92(14):10076-82. doi: [10.1021/acs.analchem.0c01887](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01887)
14. Borisenko NN, Medvedev KP, Vasyuk SA, Bushueva IV, Parchenko VV. [Quantitative determination of trifuzol in the 2.5% injection solution by spectrophotometric method]. Farmatsevtichnyi zhurnal. 2020;75(1):64-1. Ukrainian. doi: [10.32352/0367-3057.1.20.07](https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.07)

## Функціональні порушення шлунково-кишкового тракту в дітей різних вікових груп (огляд літератури)

С. М. Недельська<sup>id A,E,F</sup>, І. В. Самохін<sup>id B,C,D</sup>, О. В. Кряжев<sup>id \*B,C,D</sup>, Д. О. Ярцева<sup>id B,C,D</sup>,  
Т. Г. Бессікало<sup>id B,C,D,E</sup>, Л. І. Кляцька<sup>id B,C,D</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

### Ключові слова:

діти, функціональні розлади, шлунково-кишковий тракт, диспепсія.

Запорізький медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 1(142).  
С. 66-71

### \*E-mail:

kryajev76@gmail.com

Протягом останніх років захворювання шлунково-кишкового тракту стають поширенішими, спричиняють економічні й соціальні наслідки. За частотністю вони посідають друге місце і серед дорослого, і серед дитячого населення, поступаючись лише захворюванням системи дихання. У зв'язку зі значними морфологічними та фізіологічними змінами окремих органів і систем у період інтенсивного розвитку, формування гастроентерологічної патології в дітей найчастіше відбувається саме у віковому діапазоні 5–6 та 9–12 років. Це спричиняє також виникнення різних функціональних порушень із боку шлунково-кишкового тракту.

Вважають, що серед дітей старшого віку такі функціональні порушення часто межують із патологією, і це зумовлює підвищений інтерес педіатрів до їхньої етіології, патогенезу та сучасної терапії.

**Мета роботи** – висвітлити стан проблеми, що пов'язана з найчастішими функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту в дітей.

Згідно з останніми рекомендаціями, функціональні зміни рекомендовано визначати як розлади взаємодії між головним мозком і шлунково-кишковим трактом (disorders of gut-brain interaction). В основі цих розладів – порушення моторики, висцеральна гіперчутливість, порушення стану слизової оболонки та функції імунних факторів шлунково-кишкового тракту, стану кишкової мікрофлори, діяльності центральної та вегетативної нервової системи. Більшість дослідників схиляються до думки про важливу роль розладів вегетативної регуляції діяльності сфінктерів у генезі порушень моторно-евакуаторної функції травного каналу в дітей. Обґрунтовують це тим, що в основі порушень моторної функції травного каналу часто немає органічних причин, і це свідчить про їхній дизрегуляторний характер.

**Висновки.** Функціональні порушення шлунково-кишкового тракту мають надзвичайну «яскравість» сприйняття больового синдрому (жодна органічна патологія не дасть такої кількості симптомів, як порушення функціональні) і мінливий патерн симптоматики. Саме тому ці захворювання спричиняють істотні економічні втрати, і це дає підстави визначити їх до класу соціально значущих розладів. Тому на різних ланках надання медичної допомоги лікарі мають вживати всіх доступних заходів для своєчасної діагностики, диференційної діагностики з органічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, оптимальної корекції функціональних розладів.

### Keywords:

children, functional gastrointestinal disorders, gastrointestinal tract, dyspepsia.

Zaporozhye medical journal.  
2024;26(1):66-71

## Functional disorders of the gastrointestinal tract in children of different age groups (a literature review)

S. M. Nedelska, I. V. Samokhin, O. V. Kriazhev, D. O. Yartseva, T. H. Bessikalo, L. I. Kliatska

In recent years, diseases of the gastrointestinal tract are becoming more common with economic and social impacts. It is believed that in terms of frequency, they rank second both among the adult and pediatric population, second only to respiratory system diseases. Due to significant morphological and physiological changes in individual organs and systems during the period of intensive development of a child, the formation of gastroenterological pathology occurs most often at the age of 5–6 or 9–12 years, that gives rise to various functional disorders of the gastrointestinal tract.

There is an opinion that among older children, such functional disorders are often bordering on pathology, prompting pediatricians to an increased interest in their etiology, pathogenesis and current therapy.

**Aim.** To highlight the state of the problem associated with the most frequent functional disorders of the gastrointestinal tract in children at the present stage.

According to the recent recommendations, it has been recommended to consider functional changes as disorders of the interaction between the brain and the gastrointestinal tract (disorders of gut-brain interaction). The underlying disorders are abnormal motility, visceral hypersensitivity, the state of the gastrointestinal mucosa and local immune factors, intestinal microflora, activity of the central and autonomic nervous system. Most researchers tend to think about the key role of impaired autonomic regulation of sphincter activity in the pathogenesis of motor-evacuatory dysfunction of the alimentary canal in children, buoyed by the fact that often the lack of gastrointestinal organic lesions in motility disorders indicates their dysregulatory character.

**Conclusions.** Functional disorders of the gastrointestinal tract have an extraordinary brightness of pain syndrome perception (no organic pathology would give such a wide array of symptoms as functional disorders) and a variable pattern of symptoms, so it becomes clear why these diseases impose a major economic burden, and it is this characteristic enables them to be classified as socially significant disorders. This requires a physician at various levels of medical care to provide timely diagnosis, differential diagnosis between organic gastrointestinal diseases, and timely correction of functional disorders.

Протягом останніх років захворювання шлунково-кишкового тракту стають поширенішими, спричиняють економічні й соціальні наслідки [1].

За частотністю вони посідають друге місце і в дорослого, і в дитячого населення, поступаючись лише захворюванням системи дихання [1].

Так, у рамках Національного міжнародного гастроентерологічного дослідження (DIGEST) протягом 3 місяців вивчали поширеність і вплив недослідженої диспепсії на економіку та якість життя хворих. Встановили, що близько 41 % населення страждає на диспепсію, за даними 7 міжнародних центрів; 60 % – у США, 26 % – у Японії [1].

В Україні за останнє десятиріччя також визначили зростання темпів приросту поширеності захворювань органів травлення на 18,6 % [2,3]. Так, за даними останніх досліджень, в Україні у структурі захворюваності дітей шкільного віку хвороби шлунково-кишкового тракту (ШКТ) становлять 49,97 на 1000 дітей, а в деяких регіонах країни цей показник сягає 52,97 [4].

Сорокман Т. В. та інші автори вважають: у зв'язку зі значними морфологічними та фізіологічними змінами окремих органів і систем у період інтенсивного розвитку дитини, формування гастроентерологічної патології у них найчастіше відбувається саме у віковому діапазоні 5–6 і 9–12 років. Це спричиняє виникнення різних функціональних порушень з боку ШКТ у дітей [5,6]. У структурі проблем травної системи в дітей функціональні розлади біліарного тракту становлять 65–70 % [6].

На думку О. Ю. Белоусової і співавт., зацікавленість функціональними проблемами цілком виправдана та зрозуміла. Незважаючи на те, що функціональні розлади ШКТ не становлять безпосередньої загрози життю, вони істотно знижують його якість: виникають в осіб незалежно від їхнього соціально-економічного статусу, статі або раси, порушують мікроклімат у сім'ї, спричиняють занепокоєння дитини та батьків, формують віддалені наслідки в майбутньому, зумовлюють тривалий діагностичний пошук, повторні консультації, невиправдані медикаментозні призначення і витрати [7].

Згідно з висновками, що зроблені в дослідженні Global Burden of Disease (GBD, 2019), захворювання органів травлення є шостою найпоширенішою причиною смерті у світі та призвели до 2,56 мільйона смертей. В Україні ця патологія є третьою з п'яти основних причин смерті населення [8]. Так, майже 30 років тому зафіксовано 16 845 смертей, що становило 2,7 % від загальної кількості смертей, а у 2019 році цей показник збільшився майже вдвічі – зафіксовано 30 239 випадків, або 4,3 % від загальної кількості смертей в Україні [8].

## Мета роботи

Висвітлити стан проблеми, що пов'язана з найчастішими функціональними порушеннями шлунково-кишкового тракту в дітей.

Відомо, що функціональні порушення ШКТ погіршують стан здоров'я дітей, досить часто супроводжуються виникненням ускладнень, мають віддалені негативні наслідки та можуть бути тригерами розвитку хронічної патології ШКТ. Це обґрунтовує необхідність їх своєчасної діагностики та лікування [9].

Вважають, що частота функціональних порушень ШКТ є доволі високою в усіх вікових групах, але серед дітей старшого віку функціональні захворювання частіше є на межі з патологією, що зумовлює підвищений інтерес педіатрів до їх етіології, патогенезу та сучасної терапії [10].

22 травня 2016 року на 52 Американському гастроентерологічному тижні (Digestive Disease Week, м. Сан-Дієго, США) за підтримки Американської асоціації гастроентерологів (American Gastroenterological Association) відбулася презентація Римських критеріїв IV (Rome IV) функціональних порушень ШКТ, де в оновлених рекомендаціях були наведені зміни діагностичних критеріїв і нові підходи до оптимізації лікування [11,12]. Відтоді ці функціональні порушення рекомендовано визначати як розлади взаємодії між головним мозком і ШКТ (disorders of gut-brain interaction) [13].

В основі цих розладів – порушення моторики, вісцелярна гіперчутливість, порушення стану слизової оболонки та функції імунних факторів ШКТ, стану кишкової мікрофлори, діяльності центральної та вегетативної нервової системи [13].

У дослідженнях показано: центральна нервова система (ЦНС) через вегетативні структури та механізми регуляції (синтез нейротрансмітерів, активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, модуляцію морфології та функції мозком, нейрогенез) чинить потужний регулювальний вплив на всі функції шлунково-кишкового тракту, а також на склад і функції мікробіома [14,15].

Мікробіом, своєю чергою, синтезує аналогічні з ЦНС нейротрансмітери: дофамін і норадреналін, гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК), серотонін, ацетилхолін, – та впливає за їх допомогою на функції нервової системи [15].

Більшість дослідників схиляються до думки про важливу роль розладів вегетативної регуляції діяльності сфінктерів у генезі порушень моторно-евакуаторної функції травного каналу в дітей. Обґрунтовують це тим, що в основі порушень моторної функції травного каналу часто немає органічних причин, і це свідчить про їхній дизрегуляторний характер [16].

Інші автори визначили, що психосоматичні симптоми в дітей є клінічними, без основної органічної патології. Вони спричиняють поширеність психосоматичних скарг на рівні від 10 % до 25 %: біль у животі, головний біль, біль у грудях, втома, біль у кінцівках і спині, занепокоєння за здоров'я та утруднене дихання. Отже, на думку цих авторів, виникнення больового синдрому в дітей є наслідком певної психотравматичної події, що призвела до соматичних проявів. Це свідчить, що досить важливо у процесі діагностики брати до уваги не лише медичний фактор соматизації, але й психологічний [17].

Крім психологічного фактора, вивчають також харчову інтолерантність, гостру кишкову інфекцію та ендокринний дисбаланс як пускові механізми розвитку функціональних порушень. Вони впливають на зв'язки ШКТ і систем, що регулюють його діяльність [13].

Серед функціональних порушень ШКТ у дітей раннього віку найчастіше визначають прояви малюкової кольки, функціонального закрепку та регургітації в немовлят. У дітей старшого віку та підлітків переважають

функціональна диспепсія (ФД), функціональний абдоминальний біль і різні варіанти синдрому подразненого кишківника (СПК) [18].

Крім абдоминального болю, розрізняють також постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС) як один із типів ФД [13]. Зауважимо, що особливості ПДС у дорослих доволі добре досліджено (за даними фахової літератури, їх виявляють майже у 10 % населення). Натомість у педіатрії своєчасна діагностика ПДС у пацієнтів із різних вікових груп викликає певні труднощі [19].

Так, діти шкільного віку скаржилися на прояви втомлюваності, головний біль, зниження апетиту, нудоту, відрижку, відчуття переповнення в епігастрії та здуття шлунка, періодичне блювання, метеоризм [19]. Діти молодшої вікової групи часто мали труднощі з описом свого відчуття дискомфорту, що перешкоджало своєчасній діагностиці функціональних розладів травлення [19].

Вважають, що тригерами розвитку ПДС у дітей раннього віку є нерациональне харчування, швидке ковтання недостатньо розжованої їжі, спадкова схильність до гастродуоденальної патології, повторні курси призначення антибактеріальної терапії та супутні захворювання нервової системи. На відміну від дітей раннього віку, у школярів також визначали ці фактори, але майже половина дітей (44 %) та особливо підлітки пов'язували появу ПДС з емоційними навантаженнями [19]. Крім того, у цьому дослідженні зафіксовано поєднання проявів ПДС із синдромом епігастрального болю в 23 (60,9 %) дітей раннього віку та 18 (72,0 %) підлітків [19].

В Україні здійснили низку досліджень за участю дітей різних вікових груп, де вивчали харчування як можливий етіологічний фактор функціональних порушень ШКТ у дітей.

У результаті дослідження харчування дітей віком до року з'ясували, що понад половина обстежених із функціональними гастроінтестинальними розладами перебували на штучному вигодовуванні від народження – 53 (40,5 %), з 2-місячного віку – 20 (15,3 %), з 4-місячного – 22 (16,8 %), з 6-місячного або старшого віку – 36 (27,4 %) дітей [12]. Крім того, у 85 (64,8 %) дітей прикорм введено раніше за рекомендовані ВООЗ терміни (раніше 6-місячного віку) [12]. Встановлено також, що найчастішими проявами функціональних гастроінтестинальних розладів в обстежених були регургітація (70 (53,4 %) випадків), кольки немовлят (36 (27,5 %)), функціональні закрепи (25 (19,1 %) дітей) [12]. У 42 (60,0 %) немовлят із гастроезофагеальним рефлюксом зафіксовано менше ніж 5 зригувань за день, об'єм – не більше ніж 5 мл; у 18 (25,7 %) випадках – більше ніж 5 зригувань на день, об'єм – понад 5 мл; у 10 (15,0 %) дітей батьки зазначили більше ніж 5 зригувань на день, їхній об'єм становив до ½ молока або суміші, що введені за одне годування, не частіше, ніж при половині годувань [12].

Відомо, що у дітей перших місяців життя біль у животі маніфестує як кишкова колька. За даними наукової літератури, поширеність кольок у немовлят становить від 5 % до 19 % випадків у доношених дітей, майже 70 % – недоношених немовлят [20].

Встановили, що кишкові кольки в обстежених віком від 2 до 4 місяців спричиняли раптові та виражені напади плачу та неспокою протягом 3 і більше годин на добу, не

менше ніж 3 дні на тиждень протягом принаймні одного тижня. Автори зауважили, що 17 (47,2 %) немовлят із клінічними проявами кишкових кольок мали масу тіла менше ніж 2500 г при народженні [12].

У дітей, які мали функціональний закреп (згідно з Римськими критеріями IV, два чи менше випорожнень на тиждень, болісне випорожнення або тверді калові маси за типом 1 або 2 за Бристольською шкалою калу), дослідники встановили такі чинники: раптовий перехід із грудного вигодовування на штучне (5 (20,0 %) малюків), введення нових продуктів, початок прикорму (9 (36,0 %) обстежених), в інших випадках причину закрепів встановити не вдалося. Супутні симптоми, що зникали після дефекації: дратівливість (у 20 (80,0 %) випадків) і зниження апетиту (у 12 (48,0 %)) [12].

Під час вивчення питань щодо харчування у дітей дошкільного та шкільного віку особливу увагу звертали на кратність їди та харчові уподобання. Виявили зміни харчових уподобань за останні 20 років: якщо на початку століття найсмачнішими продуктами дошкільнята вважали citrusові, виноград, яблука, моркву, то через 10 років – льодяники, випічку, десерти, торти, а в останні роки – бургери, шоколад і картоплю фри [21].

У групі дітей, учнів молодших класів, кратність їди і режим харчування здебільшого зберігається на рівні чотирьох прийомів: сніданок – вдома, другий сніданок, інколи й обід – у школі, вечеря й більшість обідів відбуваються вдома [21]. За харчовими уподобаннями найчастіші – бутерброди з ковбасою, сосиски, солодкі газовані напої, печиво, цукерки; а в останнє десятиріччя додалися чіпси, сухарики, шаурма [21].

Щодо учнів старших класів, то майже 80 % не дотримуються режиму харчування, зокрема вони часто відмовляються від сніданку. Харчові уподобання старшокласників обмежуються чіпсами, сухариками, шаурмою, бургерами, шоколадними батончиками, солодкими газованими напоями; в останні роки – ще й кавою на ходу, енергетичними та навіть слабоалкогольними напоями [21].

Саме такий спосіб харчування в дітей дошкільного та шкільного віку призводить до ФД і СПК, а в деяких випадках визначають перехреснення (overlap) цих станів [22,23].

За даними релевантного метааналізу, поширеність СПК у пацієнтів із ФД становить 37 % [22]. Єдиної етіопатогенетичної моделі формування цієї групи патологій немає, але все частіше з'являються відомості щодо ролі порушення проникності слизової оболонки кишківника в генезі цих захворювань [22].

Інші автори встановили, що у 68,4 % дітей зафіксовано поєднання двох функціональних розладів, у кожній третій дитині – трьох [24]. Найчастіше діагностували розлади рухової функції травного тракту, а саме перехресну симптоматику різних клінічних варіантів синдрому подразненого кишківника і функціональної диспепсії (67,5 %), форма епігастрально-больового синдрому домінувала; а також перехресної симптоматики функціональної диспепсії та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у 36 % випадків, що спричиняло тяжчий і триваліший перебіг обох захворювань [24].

У результаті вивчення особливостей перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у дітей шкільного



віку встановили: чотириразового режиму харчування дотримувалися 7 % дітей, триразового – 28 % випадків, двічі на добу їли 61 % дітей, лише 1 раз на добу – 4 % обстежених [25].

Під час опитування батьків цих дітей встановили: 48 % школярів недостатньо вживали молочні продукти, 53 % – овочі та фрукти; у 33% осіб визначили надмірне вживання гострих приправ, кетчупу та майонезу, 73 % дітей споживали солодощі, сухарики, чіпси між прийомами їжі, пили газовані напої [25].

Основні скарги дітей: в усіх випадках – біль різної інтенсивності в надчеревній ділянці, у 77 % обстежених – зниження апетиту, у 65 % – печія, у 53 % – відрижка кислим і/або повітрям, у 47 % – періодична регургітація, у 42 % – неприємний запах із рота, у 27 % – нудота, у 13 % – блювання, у 5 % – одинофагія, у 8 % – дисфагія, ще у 8 % – біль у ділянці серця, у 6 % – тривале покашлювання, у 62 % обстежених – зниження працездатності та швидка втомлюваність [25].

Проаналізували також симптоми поєднання СПК і біліарних дисфункцій, що характеризувалися не тільки більшою інтенсивністю абдомінального болю, але й високою частотністю вегетативних дисфункцій, порушенням біохімічних показників. Це істотно впливало на якість життя дітей. У таких пацієнтів частіше діагностували панкреатичну дисфункцію сфінктера Одді (23,9 %) [30].

Вивчали стан психоемоційної сфери у підлітків із СПК [26]. Під час госпіталізації пацієнти скаржилися на біль у животі, закреп, діарею, нестійкі випорожнення, дискомфорт при дефекації, здуття живота, інколи нудоту. Встановили, що всі підлітки мали ознаки вегетативних порушень: пітливість, мінливість настрою, епізоди запаморочення, напади серцебиття, перебої в серці, біль у грудній клітці, знижену працездатність, сухість шкірних покривів, погану переносність спеки чи холоду. У пацієнтів виявлені неврологічні симптоми: підвищена нервова збудливість, тривожність, відчуття «спустошення», страх невідповідності ідеалу, невиправданих сподівань, неповний контроль емоційного фону, дратівливість, замкнутість [26].

Для визначення типу акцентуації характеру автори досліджень використали тест-опитувальник Шмішека–Леонгарда, зокрема його дитячий варіант, а для визначення психоемоційних порушень – тест-опитувальник SCL-90-R (за методом Л. Дерогатіс) [26]. Встановили, що у підлітків із СПК, який перебігав із закрепом, частіше визначали емотивний тип акцентуації характеру, рідше – демонстративний та педантичний типи; серед психологічних розладів – соматизований і депресивний тип. У підлітків, у яких СПК перебігав із діареєю, зафіксовано циклоїдний і демонстративний типи акцентуації характеру; ці обстежені мали тривожний тип, згідно з результатами за опитувальником SCL-90 [26].

Пацієнти з СПК зі змішаними ритмами дефекації мали риси циклоїдного, емотивного та педантичного типів акцентуації характеру, а також депресивний, тривожний, соматизований типи психологічних розладів [26].

У когорті підлітків з СПК без класифікації розрізняли три типи акцентуації характеру: демонстративний, емотивний і циклоїдний. З-поміж психологічних розладів зареєстровано соматизований, депресивний, тривожний і тривожно-фобічний [26].

Відомо, що основний синдром, яким можуть маніфестувати найпоширеніші функціональні порушення ШКТ незалежно від віку дитини, – больовий. Його щотижня фіксували у 28–46 % дітей шкільного віку [14].

Синдром абдомінального болю не є специфічним для функціональних порушень ШКТ, хоча має функціональний характер у 95 % малюків. Однак у дітей будь-якого віку необхідно здійснити обстеження для виключення можливих органічних причин болю [18]. Він є однією з найчастіших скарг під час звернення до педіатра та однією з основних причин екстреної госпіталізації дітей [27,29,29].

Зазначимо, що морфофункціональна незрілість органів черевної порожнини дитини зумовлює певні особливості перебігу больового абдомінального синдрому, зокрема запальних та адаптаційних процесів, а генералізація і неспецифічність реакцій організму дитини на запалення, подібні клінічні прояви при різних захворюваннях ускладнюють діагностику больового абдомінального синдрому в дітей [27,28,29].

Під час вивчення характеристик больового абдомінального синдрому в дітей використали метод ефективної сегментації в диференційній діагностиці больового абдомінального синдрому [29]. Проаналізовано локалізацію болю як початковий предиктор сегмента А, встановлено: у 42,1 % дітей біль у животі не мав чіткої локалізації, а в 18,7 % пацієнтів локалізувався у правій половині живота. Серед цих дітей 30,7 % мали виражений абдомінальний біль, що потребував виключення «тривожних» ознак, особливо якщо ці скарги супроводжувалися лихоманкою [29]. У сегменті В вихідний показник, запропонований програмою, – наявність метеоризму (10,2 % випадків), який є одним із провідних проявів функціональних розладів, зокрема СПК. Поєднання метеоризму та діареї зумовлювало необхідність виключити інфекційну патологію, тому 3,2 % пацієнтів потребували консультації інфекціоніста та додаткового обстеження в умовах інфекційного відділення [29].

Якщо метеоризм не зафіксований, для наступного аналізу як предиктор обрано ознаку порушення сну, що встановлена в 13,5 % хворих. У більшості з них (87 %) переважав біль у животі помірної інтенсивності. Порушення сну внаслідок абдомінального болю спричиняло необхідність виключити органічну патологію [29].

Встановили, що у 4,2 % пацієнтів нічні пробудження, зумовлені абдомінальним болем, поєдналися з позитивними міхуровими симптомами під час об'єктивного огляду; це свідчило про біліарну дисфункцію сфінктера Одді [29]. Під час УЗД органів черевної порожнини з визначенням евакуаторної функції жовчного міхура та тону сфінктера Одді в 53,6 % дітей підтверджено функціональні розлади біліарного тракту [29]. Відомо, що біліарні дисфункції, хронічний холецистит, жовчокам'яна хвороба – здебільшого послідовні стадії одного тривалого процесу, що поступово прогресує від функціональних порушень до тяжкої патології, яка зумовлює необхідність хірургічного втручання [30].

Інші автори, вивчаючи клінічні прояви порушень моторної функції верхнього відділу травного каналу в дітей шкільного віку з вегетативною дисфункцією, визначили: біль у животі виявлено у 81 (93,6 %) дитини, він локалізувався в надчеревній ділянці у 74 (85 %) обстежених, у пілородуоде-

нальній зоні – у 8 (9,5 %), у лівому підребер'ї – у 2 (2,8 %), у навіколупковій ділянці – у 3 (3,8 %) випадках [31]. Встановлено також, що за часом виникнення переважав «голодний» біль (59,1 %), біль після їди виникав у 31,3 % пацієнтів (відразу – у 15,6 %, через 1–2 години – у 10,4 % обстежених) [31]. За характером болю діти найчастіше скаржилися на тупий – 41,7 %; рідше на ниючий – 38,3 %, колючий – 12,2 %, ріжучий – 7,8 % хворих. У більшості пацієнтів біль мав помірну інтенсивність – 65,2 %; виражений біль турбував 26,9 % обстежених [31].

Найчастіше біль визначали як короткотривалий (до 10 хвилин), але у 14,8 % пацієнтів спостерігали тривалий біль, який міг турбувати до двох годин (6,1 %). У 66,1 % дітей біль зазвичай минав сам, у 31,3 % пацієнтів – після їди. Втім, в окремих випадках болю вдавалося позбутися лише внаслідок спазмолітичної терапії [31].

Під час об'єктивного обстеження у 72 (83,0 %) дітей зафіксовано болючість при пальпації в надчеревній ділянці, здебільшого середньої інтенсивності (69,6 % таких дітей); біль у пілородуоденальній ділянці визначили у 8 (9,5%) обстежених; у проекції підшлункової залози – у 2 (2,8 %), у правому підребер'ї – у 5 (5,7 %) випадках; біль при пальпації відділів кишківника зареєстровано у 29,6 % дітей [31]. Диспептичний синдром виявили у 97 % дітей. Він характеризувався проявами нудоти (здебільшого зранку – 81,6 %) та відрижки (34,8 %) (кислим – 11,7 %, повітрям – 16,3 %, їжею – 2,4 %, гірким – 2,8 %) [31].

У 6,9 % випадків виникало блювання після попередньої нудоти, після якого дитина відчувала покращення самопочуття. Розлади апетиту зафіксовані у 31,2 % дітей, зокрема знижений апетит – у 4/5 дітей, а в кожній п'ятій дитині апетит посилений [31].

## Висновки

1. Функціональні порушення шлунково-кишкового тракту мають надзвичайну «яскравість» сприйняття больового синдрому (жодна органічна патологія не дасть такої кількості симптомів, як порушення функціональні) і мілливий патерн симптоматики. Саме тому ці захворювання спричиняють істотні економічні втрати, і це дає підстави визначити їх до класу соціально значущих розладів.

2. На різних ланках надання медичної допомоги лікарі мають вживати всіх доступних заходів для своєчасної діагностики, диференційної діагностики з органічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту, оптимальної корекції функціональних розладів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.09.2023

Після доопрацювання / Revised: 07.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 17.11.2023

## Відомості про авторів:

Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0003-2277-3875

Самохін І. В., канд. мед. наук, доцент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7644-1046

Кряжева О. В., канд. мед. наук, доцент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4258-975X

Ярцева Д. О., канд. мед. наук, доцент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8185-466X

Бессікало Т. Г., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5953-9391

Кляцька Л. І., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0941-7852

## Information about the authors:

Nedelska S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Samokhin I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kriazhev O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Yartseva D. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bessikalo T. H., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kliatska L. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Voloshyn K, Kovalivska S, Krutenko N, Tsiura O, Shlieienkova H. [Analysis of gastrointestinal tract pathology structure in children]. Actual problems of modern medicine. 2021;8:22-31. Ukrainian. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-02
- Antipkin YG, Volosovets OP, Maidannik VG, Berezenko VS, Moiseenko RO, Vygovska OV, et al. [Status of child population health – the future of the country (part 1)]. Child's Health. 2018;13(1):1-11. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127059
- Beketova HV. [Chronic gastroenteritis in children and adolescents: epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis (Part 1)]. Dytiachyi likar. 2012;(6):20-4. Ukrainian. Available from: <https://d-1.com.ua/ua-issue-article-184>
- Department of Health Protection of the Kharkiv Regional State Administration. Kharkiv Regional Information and Analytical Center of Medical Statistics. [The main indicators of the health of the population and the activity of health care institutions of the Kharkiv region for 2018-2019]. Kharkiv: Kharkiv Regional Information and Analytical Center of Medical Statistics; 2020. Ukrainian. Available from: <http://khocz.com.ua/osnovni-pokazniki-zdorov-ja-naselenja-ta-dijalnosti-zakladiv-ohoroni-zdorov-ja-harkivskoi-oblasti-za-2018-2019-rr-chastina-persha/>
- Di Serafino M, Gioioso M, Severino R, Esposito F, Vezzali N, Ferro F, et al. Ultrasound findings in paediatric cholestasis: how to image the patient and what to look for. J Ultrasound. 2020;23(1):1-12. doi: 10.1007/s40477-019-00362-9
- Sorokman TV, Khlunovska LY, Lozyuk IY. [Frequency of involvement different parts of the gastrointestinal tract in the pathological process in children with biliary dysfunction]. Modern Pediatrics. Ukraine. 2021;4(116):24-8. Ukrainian. doi: 10.15574/SP.2021.116.24
- Belousova OY, Kazaryan LV. [Functional gastrointestinal disorders in infants: to treat, observe or correct?]. Child's Health. 2020;15(1):24-9. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.196754
- Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. [Burden of diseases of the digestive organs (2019). Findings from the Global Burden of Disease 2019 study] [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 12].

- Ukrainian. Available from: <https://www.phc.org.ua/news/tyagar-khvorob-organiv-travlennya-visnovki-z-doslidzhennya-globalnogo-tyagaryakhvorob-u-2019>
9. Shadrin O, Marushko R, Misnik V, Marushko T. [Diagnostics and treatment of functional diseases in children of early age (clinical recommendations)]. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*. 2019;9(2):105-15. Ukrainian. doi: [10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.17](https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.17)
  10. Shulgay OM. [Clinical case of rumination syndrome and aerophagy in a boy of primary school age]. *Actual problems of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2020;(1):48-55. Ukrainian. doi: [10.11603/24116-4944.2020.1.11483](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11483)
  11. Kachalova OS. [Features of the diagnostics of the sickness syndrome in youth children]. *International journal of pediatrics, obstetrics and gynecology*. 2019;13(2):4-8. Ukrainian. doi: <http://ijpog.org/downloads/35/4-8.pdf>
  12. Horlenko O, Kossey G. [Clinical course of functional gastrointestinal disorders in young aged children]. *Problemy klinichnoi pediatrii*. 2020;(1-2):26-31. Ukrainian.
  13. Kravchenko TY, Kopyyka GK, Zaretska VV. Functional dyspepsia in children (literature review). *Modern Pediatrics*. Ukraine. 2023;(4):85-90. Ukrainian. doi: [10.15574/SP.2023.132.85](https://doi.org/10.15574/SP.2023.132.85)
  14. Dmytriakova HM. Dialektyka rozuminnia funktsionalnykh rozladiv shlunkovo-kyshkovoho traktu u ditei [The dialectics of understanding functional disorders of the gastrointestinal tract in children]. In: [Social-ethical and deontological problems of modern medicine (non-medical problems in medicine) [Internet]. Proceedings of the 1<sup>st</sup> All-Ukrainian scientific and practical conference; 2020 Feb 20-21; Zaporizhzhia, Ukraine: ZSMU; 2020 [cited 2023 Dec 21]. p. 16-23. Ukrainian. Available from: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/12098>
  15. Calvani R, Picca A, Lo Monaco MR, Landi F, Bernabei R, Marzetti E. Of Microbes and Minds: A Narrative Review on the Second Brain Aging. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:53. doi: [10.3389/fmed.2018.00053](https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00053)
  16. Karulina YV. [Violations of the motor function of the upper digestive tract in children with vegetative dysfunction]. *Child's Health*. 2020;15(1), 12-8. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0551.15.1.2020.196752](https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.1.2020.196752)
  17. Prokopov VM. [Psychological features of psychosomatic development in children of early age]. *Scientific Notes of Taurida National V.I. Vernadsky University, series "Psychology"*. 2023;34(1):160-5. Ukrainian. doi: [10.32782/2709-3093/2023.1/26](https://doi.org/10.32782/2709-3093/2023.1/26)
  18. Krivusha OL, Babich VL, Leonenko NI. [Treatment of functional gastrointestinal disorders in infants]. *Child's Health*. 2019;14(1):30-5. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0551.14.1.2019.157876](https://doi.org/10.22141/2224-0551.14.1.2019.157876)
  19. Pashchenko IV, Pidkova VY, Krut OS. [Age characteristics of postprandial distress syndrome in children and adolescents]. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekologii*. 2021;14(1):99-100. in Ukrainian. Available from: <https://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/15157>
  20. Horishnyi IM, Horishnyi MI, Mochulska OM. [To the issue of complex treatment of functional digestive disorders in infants]. *Pivdenoukraiinskyi medychnyi naukovi zhurnal*. 2021;28:12-5. Ukrainian. Available from: [https://178.20.159.39/zhurnaly/28\\_2021.pdf](https://178.20.159.39/zhurnaly/28_2021.pdf)
  21. Pidkova VY, Pashchenko IV, Krut OS, Solianyk OV, Bezsmertna ZV, Deineha VA. [Baby food trends]. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekologii*. 2021;14(1):100-1. Ukrainian. Available from: <https://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/15166>
  22. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YO. [Etiopathogenetic aspects of formation of functional diseases of the gastrointestinal tract: an emphasis on changes of intestinal permeability]. *Modern Gastroenterology*. 2021;2:79-86. Ukrainian. doi: [10.30978/MG-2021-2-79](https://doi.org/10.30978/MG-2021-2-79)
  23. von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, McMaster J, Rich G, Shah A, et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480-6. doi: [10.1007/s10620-018-5343-6](https://doi.org/10.1007/s10620-018-5343-6)
  24. Zaiats YB, Tanseva LO, Kryuchko TO. [The problem of overlap syndrome in pediatric practice]. In: *Medical students' conference in Poltava. Abstracts of reports of the 75th All-Ukrainian student scientific conference [Internet]; 2019 Mar 28-29; Poltava, Ukraine. p. 16-7. Ukrainian. Available from: http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/10514*
  25. Horodylovska MI. [Features of the course of gastroesophageal reflux disease in school-aged children]. In: *Modern scientific research: achievements, innovations and development prospects. Proceedings of the 9th International scientific and practical conference [Internet]; 2022 Feb 20-22; Berlin, Germany: MDPC Publishing; 2022 [cited 2023 Dec 21]. p. 69-73. Ukrainian. Available from: https://sci-conf.com.ua/ix-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-modern-scientific-research-achievements-innovations-and-development-prospects-20-22-fevralya-2022-goda-berlin-germaniya-arhiv/*
  26. Zubarenko AV, Luzan VV, Kravchenko TY, Kopyyka GK, Martyuk VI. [Psychological features of children with irritable bowel syndrome]. *Aktualni problemy suchasnoi medytyny*. 2020;20(1):91-5. Ukrainian. doi: [10.31718/2077-1096.20.1.91](https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.91)
  27. Raymond M, Marsicovetere P, DeShaney K. Diagnosing and managing acute abdominal pain in children. *JAAPA*. 2022;35(1):16-20. doi: [10.1097/01.JAA.00000803624.08871.5f](https://doi.org/10.1097/01.JAA.00000803624.08871.5f)
  28. Pas R, Rheel E, Van Oosterwijck S, Leysen L, Van De Vijver E, Nijs J, et al. Endogenous pain modulation in children with functional abdominal pain disorders. *Pain*. 2019;160(8):1883-1890. doi: [10.1097/j.pain.0000000000001566](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001566)
  29. Stoieva TV, Dzhahiashevli OV, Fedin MV, Sobolieva KB. Vykorystannia metody efektyvnoi sehmentatsii v dyferentsiini diagnostytsi bolovoho abdominalnogo syndromu u ditei [Use of the method of effective segmentation in the differential diagnosis of painful abdominal syndrome in children]. [Unification of science and practice. Proceedings of the 85th anniversary of the Department of Children's Surgery] [Internet]; 2023 May 18-19; Odesa, Ukraine: ONMedU; 2023 [cited 2023 Dec 21]. p. 138-42. Ukrainian. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/13693>
  30. Romanenko SY, Marfiyan OM. [Individual clinical manifestations of functional disorders of gall bladder and sphincter Oddi]. *Problemy klinichnoi pediatrii*. 2019;0(1):51-58. Ukrainian. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pkp\\_2019\\_1\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pkp_2019_1_10)
  31. Karulina YV. [Clinical manifestations of the motor function of the upper gastrointestinal tract in children with autonomic dysfunction]. *Child's health*. 2021;15(5):302-308. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0551.15.5.2020.211439](https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.5.2020.211439)

# Молекулярні та морфогенетичні особливості нейруляції

Н. М. Невмержицька<sup>✉\*A,C,D,E,F</sup>, О. М. Грабовий<sup>✉A,C,D</sup>, Л. М. Яременко<sup>✉B,D,E</sup>,  
І. В. Дзевульська<sup>✉D,E</sup>, А. М. Синицька<sup>✉D,E</sup>, Г. І. Козак<sup>✉D,E</sup>

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

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

**Ключові слова:**  
нейруляція,  
дефекти нервової  
трубки, нервова  
трубка.

**Запорізький  
медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 1(142).  
С. 72-77**

**\*E-mail:**  
natalianmu@ukr.net

Розрізняють два різних механізми – первинну та вторинну нейруляцію. У людини первинна нейруляція відбувається вздовж більшої частини ростокаудальної осі ембріона, а вторинна – каудально, тільки в нижній крижовій і куприковій ділянках. Первинна нейруляція призводить до зміни форми нервової пластинки, латеральні краї якої піднімаються вгору, а потім сходяться на дорсальній серединній лінії для злиття у трубку. Спочатку нервова трубка, що утворилася в результаті первинної нейруляції, відкрита з обох кінців через так звані ростральну та каудальну нейропори. Ці нейропори з'єднують внутрішню частину нервової трубки з навколишнім середовищем (амніотичною порожниною) і згодом (до кінця первинної нейруляції) закриваються. Під час первинної нейруляції формується головний мозок, спинний – до верхньої крижової області (до рівня з'єднання тіл хребців S1-S2), однак найбільш каудальна частина цієї анатомічної ділянки (крижово-куприковий відділ спинного мозку, мозковий конус і кінцева нитка) утворюється при вторинній нейруляції. У людей вторинна нейруляція відбувається внаслідок подовження та кавітації каудальної клітинної маси у мозковий тяж, який потім перетворюється на вторинну нервову трубку.

Отже, головні відмінності між первинною та вторинною нейруляцією полягають у тому, що нервова пластинка складається, інвагується в тіло ембріона й відокремлюється від поверхневої ектодерми, утворюючи розташовану нижче порожню трубку при первинній нейруляції. Скупчення мезенхімальних клітин утворюють щільний тяж, який зазнає мезенхімально-епітеліального переходу, утворює порожнини та порожню трубку при вторинній нейруляції для формування термінального відділу спинного мозку.

**Висновки.** Розуміння детальних молекулярних і генетичних механізмів кожного етапу нейруляції є актуальним у зв'язку зі значною поширеністю вроджених дефектів нервової трубки. Детальне розуміння кожного аспекту нейруляції та всіх можливих чинників потенційного впливу на неї сприятиме розробленню сучасних варіантів впливу на деякі з них і, можливо, зменшенню частоти вроджених дефектів нервової трубки.

**Keywords:**  
neurulation,  
neural tube defects,  
neural tube.

**Zaporozhye  
medical journal.  
2024;26(1):72-77**

## Molecular and morphogenetic features of neurulation

N. M. Nevmerzhytska, O. M. Grabovyi, L. M. Yaremenko, I. V. Dzevulska, A. M. Synytska, H. I. Kozak

Neurulation occurs by two different mechanisms, called primary and secondary neurulation. In humans, primary neurulation occurs along most of the rostrocaudal axis of the embryo, while secondary neurulation occurs caudally, only in the lower sacral and coccygeal regions. Primary neurulation is responsible for a change in the neural plate shape, the lateral edges of which rise and then converge at the dorsal midline to merge into a tube. Initially, the neural tube, formed as a result of primary neurulation, is open at both ends through the so-called rostral and caudal neuropores. These neuropores connect the inner part of the neural tube with the environment (amniotic cavity) and later (by the end of primary neurulation) are closed. During primary neurulation, the brain and spinal cord are formed up to the upper sacral region (up to the level of junction between S1 and S2 vertebral bodies), however, the most caudal part of this anatomical region (sacral-coccygeal division of the spinal cord, conus medullaris and filum terminale) is formed at secondary neurulation. In humans, secondary neurulation occurs due to elongation and cavitation of the caudal cell mass into the medulla, which then transforms into a secondary neural tube.

Thus, the main differences between primary and secondary neurulation are that the neural plate folds and invaginates into the body of the embryo and separates from the surface ectoderm, forming an underlying hollow tube in primary neurulation. Mesenchymal cell clusters form a dense cord that undergoes mesenchymal-epithelial transition and forms cavities and an empty tube during secondary neurulation to form the terminal part of the spinal cord.

**Conclusions.** Understanding the detailed molecular and genetic mechanisms of each stage of neurulation is relevant due to widespread congenital neural tube defects, and only perfect knowledge on each aspect of neurulation and all possible factors of potential influence on it will help to develop modern options for influencing some of them, and probably, cause a decrease in neural tube congenital defects.

Дефекти нервової трубки є другим за поширеністю (1 на 1000 народжень у всьому світі) класом вроджених дефектів людини [1,2,3,4]. Порушення нейруляції перешкоджають нормальному закриттю нервової трубки і є причиною дефектів нервової трубки [1], тому детальне розуміння патофізіологічних механізмів нейруляції може допомогти знайти методи впливу і, можливо, запобігти виникненню деяких із них.

Нейруляція є критичним періодом у розвитку хребетних, оскільки вона визначає формування центральної нервової системи [5].

Взаємодія між факторами росту, локальною градієнтною концентрацією, експресією рецепторів, наявністю морфогенетичних нейротрансмітерів [1], а також взаємодія між мережами регуляції генів, міжклітинна комунікація та фізична взаємодія, опосередковані ме-

ханічними силами, загалом забезпечують реалізацію нейруляції [6].

Розрізняють два різних механізми – первинну та вторинну нейруляцію. У людини первинна нейруляція відбувається вздовж більшої частини рострокаудальної осі ембріона на 3–4 тижнях вагітності; вторинна нейруляція відбувається на 5 тижні вагітності, каудально, тільки в нижній крижовій і куприковій ділянках [7,8].

Первинна нейруляція призводить до зміни форми нервової пластинки, латеральні краї якої піднімаються вгору, а потім сходяться на дорсальній серединній лінії для злиття у трубку [8,9,10]. Спочатку нервова трубка, що утворилася в результаті первинної нейруляції, відкрита з обох кінців через так звані ростральну і каудальну нейропори. Ці нейропори з'єднують внутрішню частину нервової трубки з навколишнім середовищем (амніотичною порожниною) і згодом (до кінця первинної нейруляції) закриваються [11,12]. Передня частина нервової трубки розширюється внаслідок накопичення цереброспинальної рідини в її просвіті та перетворюється на головний мозок. Задня частина нервової трубки не збільшується і стає спинним мозком, який розташовується в хорді, яка з часом перетвориться на хребтовий стовбур. У хребетних до кінця нейруляції мозок, що росте, починає зазнавати стереотипних звужень, вигинів і розширень, поділяючись на первинні ембріональні мозкові пухири та формуючи майбутній передній, середній і задній мозок [11,13].

Під час первинної нейруляції формується головний мозок, спинний – до верхньої крижової області (до рівня з'єднання тіл хребців S1-S2) [9,10,14], однак найбільш каудальна частина цієї анатомічної ділянки (крижово-куприковий відділ спинного мозку, мозковий конус і кінцева нитка) утворюється за іншим механізмом [9,10,15].

Оскільки морфогенетичний процес, протягом якого утворюються каудальні відділи спинного мозку, відбувається після процесу, що стосується нервової пластинки та без участі ненейральної ектодерми [14], його визначають як вторинну нейруляцію [9,10]. У людей вторинна нейруляція відбувається шляхом подовження та кавітації каудальної клітинної маси (caudal cell mass) у мозковий тяж [15,16], який потім перетворюється на вторинну нервову трубку.

Отже, головні відмінності між первинною та вторинною нейруляцією полягають у тому, що нервова пластинка складається, інвагується в тіло ембріона й відокремлюється від поверхневої ектодерми, утворюючи розташовану нижче порожню трубку при первинній нейруляції. Скупчення мезенхімальних клітин утворюють щільний тяж, який зазнає мезенхімально-епітеліального переходу, утворює порожнину та порожню трубку при вторинній нейруляції для формування термінального відділу спинного мозку [17].

Умовно розрізняють такі етапи нейруляції:

- 1) формування нервової пластинки;
- 2) згинання нервової пластинки й утворення нервової трубки;
- 3) закриття передньої та задньої нейропор;
- 4) вторинна нейруляція.

**Формування нервової пластинки** відбувається під впливом нейральної індукції та паралельно з рухами пер-

винної смужки [18]. Цей процес відбувається під впливом специфічних молекулярних сигналів, що секретуються хордою (передусім sonic hedgehog), і поверхневою ектодермою (насамперед bone morphogenic proteins) [8,17], відомих як білки-індуктори (нейральні індуктори) [19]. Під впливом нейральних індукторів первинна ембріональна ектодерма (поверхневий шар ембріона) диференціюється в нейроектодерму та поверхневу ектодерму (синоніми – епідермальна ектодерма, ненейральна ектодерма) [10,20]. Зауважимо, що нейральна індукція насправді включає гальмування епідермальної долі, а не індукцію нейральної, оскільки первинна ектодерма априорі є нейральною, а не епідермальною, як передбачали в класичних дослідженнях [18].

Нейроектодерма складається з сотень або тисяч клітин (залежно від організму) і простягається від краніального до каудального полюсів ембріона. Вона утворює нервову пластинку, з якої розвиватиметься центральна нервова система й більша частина периферичної нервової системи [10]. Навколишня ненейральна ектодерма утворює епідерміс шкіри, епітеліальну вистилку ротової та носової порожнин [20], залози, емаль зубів. У ссавців нервова пластинка представлена псевдобагатощаровим стовпчастим епітелієм [8,19]. Зовні нервова пластинка спочатку схожа на лопатоподібний лист, медіолатеральна частина якого є ширшою за передньо-задню частину, потім вона починає потовщуватися, звужуватися медіолатерально й витягуватися рострокаудально [7]. Цей морфогенетичний процес визначають як конвергентне (клітинні маси конвергують у напрямі дорсальної серединної лінії) розширення (витягування / розширення у передньо-задньому напрямі) [7,21].

Один із найпоширеніших механізмів, що лежать в основі конвергентного розширення, – інтеркаляція поляризованих клітин, що спрямовуються неканонічним шляхом Wnt/Planar Cell Polarity (PCP). Міжклітинна інтеркаляція – це процес, протягом якого сусідні клітини міняються місцями в одній чи кількох площинах [21,22]. Зазначимо також, що нервова пластинка може формуватися ізольовано від навколишньої епідермальної ектодерми [23]. Як тільки ектодерма взяла участь у нейральної долі, процес формування нервової пластинки є автономним, хоча для повноцінного передньо-заднього видовження нервової пластинки потрібні нормальні гастрюляційні «рухи» [24].

Наступний етап – **згинання / вигин нервової пластинки**. При цьому утворюються нервові валики на латеральних кінцях нервової пластинки. Нервові валики згодом підіймаються, конвергують у напрямі дорсальної серединної лінії. Кожний нервовий валик є двошаровим – складається з шару нейроепітелію, що зовні покритий шаром епідермальної ектодерми. Підіймання нервових валиків утворює жолобоподібний простір, що називають нервовою борозною (нервовим жолобком), який пізніше стає просвітом примітивної нервової трубки [21,24].

У людини розрізняють два етапи згинання нервової пластинки – борозенчастий і складчастий. Борозенчастий етап реалізується в трьох локалізованих ділянках (шарнірних точках): одна серединна шарнірна точка, розташована над прехордальною пластинкою і хордою, тягнеться уздовж усієї рострокаудальної частини нервової пластинки, та парні дорсолатеральні шарнірні

точки, що є в нервових складках [7,8]. Шарнірні точки полегшують зближення нервових валиків по середній лінії [7]. Складчастий етап, на відміну від борозенчастого, включає обертання нервової пластинки навколо шарнірних точок; при цьому складання відбувається навколо серединної шарнірної точки, яку називають елевацією, і навколо дорсолатеральних шарнірних точок, визначених як конвергенція [7,8,21].

Зупинимось детальніше на механізмах утворення шарнірних точок. Повідомляли, що шарнірні точки формуються завдяки механізму внутрішнього вигину, що включає апікальне звуження та базальне розширення нейроепітеліальних клітин [8]. Апікальне звуження клітин призводить до зміни форми клітин із кубоподібної на клиноподібну через зменшення їхньої апікальної площі та зумовлене скороченням F-актину в апікальному сполучному комплексі [7,25]. Нейроепітеліальні клітини у ссавців щільно «упаковані» в стовпчастий псевдобагатошаровий епітелій, тому клітини розширюються, а ядра переміщуються протягом клітинного циклу та локалізуються базально, що визначили як інтеркінетичну ядерну міграцію [8,21,25].

В області серединної шарнірної точки розміщена більша частка клітин в S-фазі клітинного циклу з базально розташованими ядрами. Це спостереження обґрунтувало думку, що інтеркінетична міграція ядер є рушійною силою для утворення серединної шарнірної точки [8,21,23]. У дорсолатеральних шарнірних точках ссавців не виявлено значного збільшення кількості клітин із базально розташованими ядрами; втім, повідомляли про збільшену кількість таких клітин у птахів [8]. Відсутність порушень утворення шарнірних точок при руйнуванні актинових філаментів суперечить ідеї про те, що шарнірні точки утворюються внаслідок інтеркінетичної міграції ядер [6,8].

У результаті найновіших досліджень встановили, що шарнірні точки утворюються пасивно у відповідь на рушійні «зовнішні» сили (розширення мезодерми, міграцію клітин ненейрональної ектодерми медіально та адгезію нервової пластинки до хорди) [8,21]. Апоптоз також бере участь у ремоделюванні тканин під час формування нервової трубки і може відігравати механічну роль у морфогенезі дорсолатеральних шарнірних точок під час згинання нервової пластинки [21,26]. Частота апоптозу збільшується в майбутніх ділянках дорсолатеральних шарнірних точок, що безпосередньо передують вигину тканини, а інгібування апоптозу запобігає вигину саме в дорсолатеральних шарнірних точках [21].

Аномалії в нейроепітелії та поверхневій ектодермі можуть порушити нейруляцію, спричиняючи дефекти нервової трубки [27,28].

**Змикання нервової трубки.** Парні нервові валики наближаються один до одного і зрештою змикаються, так утворюється нервова трубка. Потім відбувається міграція клітин епідермальної ектодерми медіально, щоб покрити нервову трубку [8]. З часом відбувається відокремлення нервової трубки від розташованої вище епідермальної ектодерми [7]. При цьому на молекулярному рівні відбувається значне ремоделювання тканин із формуванням клітинних містків, складок, ламелоподій і філоподій [6,7]. Відокремлена епідермальна ектодерма є джерелом утворення епідермісу шкіри ембріона [7].

Отже, змикання нервової трубки є складним процесом, у якому беруть участь клітинні реакції: конвергентне розширення, апікальне звуження та інтеркінетична міграція ядер, формування, зближення та змикання нервових валиків. Цей процес характеризується також молекулярним механізмом через неканонічний шлях полярності Wnt/планарних клітин, передачу сигналів SHh/BMP і фактори транскрипції (Ghl2/3, Pax3, Cdx2 та Zic2) [1,2,19,29]. Крім внутрішніх сил згинання нервової пластинки, зовнішні сили хорди і мезодерми беруть участь у змиканні нервової трубки [8]. Оскільки поверхнева ектодерма є джерелом сигнальних молекул (наприклад, bone morphogenic proteins – BMP), що регулюють початковий контакт нервових складок та їх змикання, вона відіграє вирішальну роль у змиканні нервової трубки [27].

**Закриття нейропор.** Закриття передньої нейропори (ростральне змикання нервової трубки) відбувається на 24–25 день ембріонального розвитку [14]. Порушення на цьому етапі є причиною патології краніального кінця нервової трубки [19]. Закриття задньої нейропори (каудальне змикання нервової трубки) відбувається на 26–27 добу [14]. Порушення цього процесу є причиною аномалій каудального полюса нервової трубки.

**Вторинна нейруляція.** Після закриття задньої нейропори починається вторинна нейруляція [19,30]. Залишки вузлика Гензена та первинна смужка утворюють каудальну клітинну масу (плуріпотентну мезенхімальну бластему), що є джерелом вторинної нервової трубки [16,30]. Спочатку шляхом агрегації та конденсації клітин каудальної маси розвивається стрижнеподібний медулярний тяж, що зазнає численних кавітацій. Ці порожнини, зливаючись разом, утворюють більший просвіт із продовженням у первинну нервову трубку [30,31]. З каудальної клітинної маси, крім вторинної нервової трубки, походять також каудальна хорда, каудальні соміти, більша частина задньої кишки та урогенітального тракту [31].

Отже, вторинна нейруляція – це процес, у якому група стовбурових клітин у каудальній хвостовій частині ембріона конденсується та зазнає каналізації, перетворюючи твердий нервовий попередник на порожнисту вторинну нервову трубку [7]. Наприкінці первинної нейруляції та на початку трансформації каудальної клітинної маси відбувається злиття і функціональний зв'язок ростральної первинної нервової трубки з каудальною вторинною нервовою трубкою, що формується. Окремі дослідники називають цей процес «об'єднувальною нейруляцією» (junctional neurulation) [31]. Втім, зауважимо, що у нормальному ембріогенезі первинна та вторинна нервові трубки ніколи не поділяються структурно [30]. Незважаючи на те, що первинна та вторинна нервові трубки ніколи не відокремлюються одна від одної під час розвитку, їм потрібні «з'єднання». Термін «з'єднання» може призвести до неправильного уявлення, що дві окремі структури фізично об'єднуються, але дві структури, створені різними механізмами, мають бути поєднані не структурно, а функціонально [16].

Дефекти нейруляції поліетіологічні, але наголосимо на визначальній ролі морфогенетичних мутацій у цій патології [31]. Встановили, що у формуванні нервової трубки беруть участь не менше ніж 300 генів [29]. Незва-

жаючи на це, їхній зв'язок із механізмами нейруляції та формуванням нервової трубки, а також появою дефектів нервової трубки мало деталізовано [2].

Сигнальний шлях *sonic hedgehog* бере участь у згинанні нервової пластинки, а шлях планарної клітинної полярності (*planar cell polarity*) – в ініціації закриття нервової трубки [31]. Мутація генів, що кодують компоненти PCP, як-от *Frizzled* (*Fz3/Fz6* або *Fz2/7*), *Van Gogh-like* (*Vangl1/Vangl2*) та *Disheveled* (*Dvl1/2/3*) у мишей спричиняють відкриття нервової трубки та краніорахішизис [32]. Аномальна експресія гена *NOX*, викликана аберантними рівнями *N3K27me3*, також може бути фактором ризику дефектів нервової трубки [33]. Експресія гена фолатного шляху активується протягом усього процесу закриття нервової трубки в мишей [34,35]. Низький рівень харчового фолату або мутації в генах, що кодують ферменти *FMOSM*, підвищують ризик дефектів закриття нервової трубки [34,36], включаючи мутації у *Slc25a32*, який кодує мітохондріальний переносник фолієвої кислоти (*MFTC*) [34,37].

У недавньому дослідженні групи з 348 пацієнтів з мієломенінгоцеле [38,39] виявили нові переносники фолієвої кислоти (*SLC19A1*), а також нові варіанти рецепторів фолієвої кислоти (*FO3*), *FOLR1*, *FOLR1*, а отже підтвердили міцний зв'язок між точним транспортом фолієвої кислоти та ризиком дефектів нервової трубки. В іншому дослідженні [38,40] визначили додаткові поліморфізми в генах шляхів метаболізму фолієвої кислоти (*MTHFR*, *MTHFD1*, *MTRR*, *RFC1*) як фактори ризику дефектів нервової трубки [38].

Білок *Scribble* (*Scrib*) бере участь в апікально-базальній і планарній поляризації клітин, що відбувається при змиканні нервової трубки [32,38]. *DLC1*, *ITGB1* *MYO1E* – гени, що беруть участь у ремоделюванні цитоскелету та асоційовані з дефектами нервової трубки [38,41]. Патерни гіпометилування в *TRIM4* пов'язані з підвищеною експресією мРНК і білка *TRIM4*, які впливають на патогенез дефектів нервової трубки через імунні шляхи [38,42]. *GPR161* негативно регулює канонічні шляхи передачі сигналів *WNT* та ретиноевої кислоти під час нейруляції на моделях мишей, а також пригнічує шлях *SHH* за допомогою передачі сигналів цАМФ; у людей спричиняють підвищений ризик, особливо щодо розщипли хребта [43]. *Shroom3* – один із регуляторів апікального звуження, що визначають найчастіше, водночас необхідний для управління зміною форми клітин при змиканні нервової трубки [4]. Змикання нервових валиків майже по всій довжині осі тіла залежить також від *Grhl2* і *Grhl3* [28,32]. Передача сигналів *SMAD3/YAP* необхідна для реалізації фізіологічної вторинної нейруляції [21]. Гени *Prickle-1*, *Fleming* і *Vangl-2* необхідні для процесу, що названий конвергентним розширенням. *Prickle-1* ген також може відігравати вирішальну роль у функціональному об'єднанні первинної та вторинної нервової трубок [39].

Крім того, описано участь *FGFs* і нейротрансмітерів у ранніх подіях під час розвитку: проліферації нейральних попередників, диференціюванні та міграції [2]. У змиканні нервової трубки також задіяний глутамат, білок *25*, асоційований із синапсоматомами (*SNAP25*), синтаксин *1* (*Stx1*), везикулярний переносник глутамату (*VGluT1*), мембранний білок, асоційований з везикулами (*VAMP1*)

[1,44]. Інтегрин- $\beta 1$  бере участь у змиканні нервової трубки, а порушення регулятора інтегрину *TMEM132A* спричиняє каудальні дефекти нервової трубки в мишей [21,45]. Зміни розташування органел, зокрема рибосом і мітохондрій у нейральних попередниках, що супроводжують нейруляцію, призводять до зміненої трансляції та метаболізму [34,46].

Розроблено кілька класифікацій дефектів нервової трубки [14,16,19].

Згідно з однією з них [14], розрізняють 4 групи дефектів нервової трубки:

- 1) нервова пластинка залишається відкритою (аненцефалія та мієлошизис);
- 2) екстеріоризація нервової трубки (енцефаломенінгоцеле та мієломенінгоцеле);
- 3) екстеріоризуються тільки мозкові оболонки (черепа та спінальні менінгоцеле);
- 4) очевидний тільки дефект скелета (прихована розщелина черепа чи хребта).

Згідно з іншими класифікаціями [10,16,19], розрізняють відкриті, закриті та змішані дефекти нервової трубки. Доведено, що відкриті дефекти нервової трубки пов'язані з патологічними процесами, які вплинули на первинну нейруляцію [10]. Це зумовлено тим, що під час первинної нейруляції відбуваються «поверхневі зміни», зокрема згортання та злиття [16]. Ці дефекти нервової трубки – зовнішнє випинання або оголення нервової тканини [19]. Аномалії вторинної нейруляції є причиною закритих дефектів нервової трубки, коли ураження вкриті шкірою та спричиняють приховану розщелину хребта та крайню фіксацію спинного мозку. Такі аномалії зазвичай мають безсимптомний перебіг, їх діагностують випадково [10,19]. Відсутність шкірних дефектів при патології вторинної нейруляції зумовлена тим, що формування каудальної клітинної маси та медулярного тяжа не супроводжується такими вираженими поверхневими змінами [16].

Визначають також так званий «дефект з'єднання нервової трубки» (*junctional neural tube defect, JNTD*) як форму вродженої спінальної дизрафії, що характеризується функціональним роз'єднанням між первинною і вторинною нервовою трубкою. Вважають, що *JNTD* виникає через вад розвитку, яка не відповідає ні первинній, ні вторинній нейруляції, імовірно, виникає між двома процесами нейруляції [31]. Спільні риси таких вад розвитку визначено як нетримання сечі, гіпертонус сфінктера сечового міхура й анального сфінктера, часткову агенезію крижового відділу хребта та інші вади розвитку каудальних клітин [31]. Однак при цій патології «первинний» спинний мозок на рівні *L5* або вище добре сформований, неврологічно функціональний, не фіксує відкриті шкірні дефекти [31].

Виявили також змішані форми вад розвитку спинного мозку, що поєднують характеристики первинної та вторинної нейруляції. Дорсальні ліпони спинного мозку, наприклад, мають нормальне шкірне покриття, хоча вважають, що вони виникають внаслідок патологічного перебігу первинної нейруляції. Перехідні спінальні ліпони складаються з ростральної частини, що ідентична дорсальній ліпомі, а також конуса, явно інвазованого адипогенною мезенхімою під час вторинної нейруляції [31].

## Висновки

1. Розуміння детальних морфогенетичних механізмів кожного етапу нейруляції є пріоритетним та актуальним у зв'язку з широкою поширеністю вроджених дефектів нервової трубки різних, часто вкрай тяжких і несумісних з життям, ступенів тяжкості.

2. Дефекти нервової трубки поліетіологічні, важлива роль належить механічним силам, що зумовлюють складну міжмолекулярну взаємодію на клітинному та субклітинному рівнях.

3. Детальне розуміння кожного аспекту нейруляції та всіх можливих чинників потенційного впливу на неї сприятиме розробленню сучасних варіантів впливу на деякі з них і, можливо, зменшенню частоти вроджених дефектів нервової трубки.

## Фінансування

Дослідження виконане 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: 13.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 09.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 13.11.2023

## Відомості про авторів:

Невмержицька Н. М., асистент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5378-2267

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

ORCID ID: 0000-0001-5705-9909

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

ORCID ID: 0000-0001-7076-467X

Дзевульська І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. описової та клінічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8043-6626

Синицька А. М., канд. мед. наук, доцент каф. описової та клінічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6201-9194

Козак Г. І., канд. мед. наук, доцент каф. гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-2889-6685

## Information about the authors:

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

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

Dzevulska I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Descriptive and Clinical Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Synytyska A. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Descriptive and Clinical Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Kozak H. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

## References

- Benavides-Rivas C, Tovar LM, Zúñiga N, Pinto-Borguero I, Retamal C, Yévenes GE, et al. Altered Glutaminase 1 Activity During Neurulation and Its Potential Implications in Neural Tube Defects. *Front Pharmacol.* 2020;11:900. doi: 10.3389/fphar.2020.00900
- Tovar LM, Burgos CF, Yévenes GE, Moraga-Cid G, Fuentealba J, Coddou C, et al. Understanding the Role of ATP Release through Connexins Hemichannels during Neurulation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2159. doi: 10.3390/ijms24032159
- Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Arias E. Mortality in the United States, 2017. *NCHS Data Brief.* 2018;(328):1-8.
- Baldwin AT, Kim JH, Seo H, Wallingford JB. Global analysis of cell behavior and protein dynamics reveals region-specific roles for Shroom3 and N-cadherin during neural tube closure. *Elife.* 2022;11:e66704. doi: 10.7554/eLife.66704
- Yadav JK, Khizar A, Yadav PK, Mustafa G, Bhatti SN. A case report of triple neural tube defect: revisiting the multisite closure theory. *BMC Surg.* 2019;19(1):164. doi: 10.1186/s12893-019-0633-2
- Abdel Fattah AR, Daza B, Rustandi G, Berrocal-Rubio MÁ, Gorissen B, Poovathingal S, et al. Actuation enhances patterning in human neural tube organoids. *Nat Commun.* 2021;12(1):3192. doi: 10.1038/s41467-021-22952-0
- Wang M, Marco P, Capra V, Kibar Z. Update on the Role of the Non-Canonical Wnt/Planar Cell Polarity Pathway in Neural Tube Defects. *Cells.* 2019;8(10):1198. doi: 10.3390/cells8101198
- de Goederen V, Vetter R, McDole K, Iber D. Hinge point emergence in mammalian spinal neurulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119(20):e2117075119. doi: 10.1073/pnas.2117075119
- Kim KH, Lee JY, Wang KC. Secondary Neurulation Defects-1 : Retained Medullary Cord. *J Korean Neurosurg Soc.* 2020;63(3):314-20. doi: 10.3340/jkns.2020.0052
- Catala M. Overview of Secondary Neurulation. *J Korean Neurosurg Soc.* 2021;64(3):346-58. doi: 10.3340/jkns.2020.0362
- Bueno D, Parvas M, Nabiuni M, Miyan J. Embryonic cerebrospinal fluid formation and regulation. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;102:3-12. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.09.006
- Fedorova V, Vanova T, Elrefae L, Pospisil J, Petrasova M, Kolajova V, et al. Differentiation of neural rosettes from human pluripotent stem cells in vitro is sequentially regulated on a molecular level and accomplished by the mechanism reminiscent of secondary neurulation. *Stem Cell Res.* 2019;40:101563. doi: 10.1016/j.scr.2019.101563
- Darnell D, Gilbert SF. *Neuroembryology.* Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2017;6(1):10.1002/wdev.215. doi: 10.1002/wdev.215
- Ko HY. Neural Tube Defects and Abnormalities in Neurulation. In: *Management and Rehabilitation of Spinal Cord Injuries.* Singapore: Springer Nature Singapore; 2022. p. 371-9. doi: 10.1007/978-981-19-0228-4\_18
- Choi S, Kim KH, Kim SK, Wang KC, Lee JY. Three-dimensional visualization of secondary neurulation in chick embryos using microCT. *Dev Dyn.* 2022;251(5):885-96. doi: 10.1002/dvdy.441
- Wang KC. Perspectives : The Role of Clinicians in Understanding Secondary Neurulation. *J Korean Neurosurg Soc.* 2021;64(3):414-7. doi: 10.3340/jkns.2021.0040
- Wu Y, Peng S, Finnell RH, Zheng Y. Organoids as a new model system to study neural tube defects. *FASEB J.* 2021;35(4):e21545. doi: 10.1096/fj.202002348R
- Zhang L, Wei X. Stepwise modulation of apical orientational cell adhesions for vertebrate neurulation. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2023;98(6):2271-83. doi: 10.1111/brv.13006
- Ravi KS, Divasha, Hassan SB, Pasi R, Mitra S, Kumar R. Neural tube defects: Different types and brief review of neurulation process and its clinical implication. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(12):4383-90. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_904\_21
- Williams RM, Lukosevicute M, Sauka-Spengler T, Bronner ME. Single-cell atlas of early chick development reveals gradual segregation of neural crest lineage from the neural plate border during neurulation. *Elife.* 2022;11:e74464. doi: 10.7554/eLife.74464
- van der Spuy M, Wang JX, Kociszewska D, White MD. The cellular dynamics of neural tube formation. *Biochem Soc Trans.* 2023;51(1):343-52. doi: 10.1042/BST20220871



22. Lavalou J, Lecuit T. In search of conserved principles of planar cell polarization. *Curr Opin Genet Dev.* 2022;72:69-81. doi: [10.1016/j.gde.2021.11.001](https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.11.001)
23. Shi DL. Wnt/planar cell polarity signaling controls morphogenetic movements of gastrulation and neural tube closure. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(12):586. doi: [10.1007/s00018-022-04620-8](https://doi.org/10.1007/s00018-022-04620-8)
24. Matsuda M, Rozman J, Ostvar S, Kasza KE, Sokol SY. Mechanical control of neural plate folding by apical domain alteration. *Nat Commun.* 2023;14(1):8475. doi: [10.1038/s41467-023-43973-x](https://doi.org/10.1038/s41467-023-43973-x)
25. Sulistomo HW, Nemoto T, Yanagita T, Takeya R. Formin homology 2 domain-containing 3 (Fhod3) controls neural plate morphogenesis in mouse cranial neurulation by regulating multidirectional apical constriction. *J Biol Chem.* 2019;294(8):2924-34. doi: [10.1074/jbc.RA118.005471](https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005471)
26. Roellig D, Theis S, Proag A, Allio G, Bénazéraf B, Gros J, et al. Force-generating apoptotic cells orchestrate avian neural tube bending. *Dev Cell.* 2022;57(6):707-18.e6. doi: [10.1016/j.devcel.2022.02.020](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2022.02.020)
27. Nikolopoulou E, Hirst CS, Galea G, Venturini C, Moulding D, Marshall AR, et al. Spinal neural tube closure depends on regulation of surface ectoderm identity and biomechanics by Grhl2. *Nat Commun.* 2019;10(1):2487. doi: [10.1038/s41467-019-10164-6](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10164-6)
28. De Castro SCP, Hirst CS, Savery D, Rolo A, Lickert H, Andersen B, et al. Neural tube closure depends on expression of Grainyhead-like 3 in multiple tissues. *Dev Biol.* 2018;435(2):130-7. doi: [10.1016/j.ydbio.2018.01.016](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.01.016)
29. Nikolopoulou E, Galea GL, Rolo A, Greene ND, Copp AJ. Neural tube closure: cellular, molecular and biomechanical mechanisms. *Development.* 2017;144(4):552-66. doi: [10.1242/dev.145904](https://doi.org/10.1242/dev.145904)
30. Kim KH, Lee JY. Junctional Neurulation : A Junction between Primary and Secondary Neural Tubes. *J Korean Neurosurg Soc.* 2021;64(3):374-9. doi: [10.3340/jkns.2021.0021](https://doi.org/10.3340/jkns.2021.0021)
31. Eibach S, Pang D. Junctional Neural Tube Defect. *J Korean Neurosurg Soc.* 2020;63(3):327-37. doi: [10.3340/jkns.2020.0018](https://doi.org/10.3340/jkns.2020.0018)
32. Lesko AC, Keller R, Chen P, Sutherland A. Scribble mutation disrupts convergent extension and apical constriction during mammalian neural tube closure. *Dev Biol.* 2021;478:59-75. doi: [10.1016/j.ydbio.2021.05.013](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2021.05.013)
33. Yu J, Wang L, Pei P, Li X, Wu J, Qiu Z, et al. Reduced H3K27me3 leads to abnormal Hox gene expression in neural tube defects. *Epigenetics Chromatin.* 2019;12(1):76. doi: [10.1186/s13072-019-0318-1](https://doi.org/10.1186/s13072-019-0318-1)
34. Fame RM, Lehtinen MK. Mitochondria in Early Forebrain Development: From Neurulation to Mid-Corticogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:780207. doi: [10.3389/fcell.2021.780207](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.780207)
35. Keuls RA, Kojima K, Lozzi B, Steele JW, Chen Q, Gross SS, et al. MiR-302 Regulates Glycolysis to Control Cell-Cycle during Neural Tube Closure. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7534. doi: [10.3390/ijms21207534](https://doi.org/10.3390/ijms21207534)
36. Steele JW, Kim SE, Finnell RH. One-carbon metabolism and folate transporter genes: Do they factor prominently in the genetic etiology of neural tube defects? *Biochimie.* 2020;173:27-32. doi: [10.1016/j.biochi.2020.02.005](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.02.005)
37. Kim J, Lei Y, Guo J, Kim SE, Wlodarczyk BJ, Cabrera RM, et al. Formate rescues neural tube defects caused by mutations in Slc25a32. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(18):4690-5. doi: [10.1073/pnas.1800138115](https://doi.org/10.1073/pnas.1800138115)
38. Wolujewicz P, Ross ME. The search for genetic determinants of human neural tube defects. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):739-46. doi: [10.1097/MOP.0000000000000817](https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000817)
39. Findley TO, Tenpenny JC, O'Byrne MR, Morrison AC, Hixson JE, Northrup H, et al. Mutations in folate transporter genes and risk for human myelomeningocele. *Am J Med Genet A.* 2017;173(11):2973-84. doi: [10.1002/ajmg.a.38472](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38472)
40. Cai CQ, Fang YL, Shu JB, Zhao LS, Zhang RP, Cao LR, et al. Association of neural tube defects with maternal alterations and genetic polymorphisms in one-carbon metabolic pathway. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):37. doi: [10.1186/s13052-019-0630-1](https://doi.org/10.1186/s13052-019-0630-1)
41. Lemay P, De Marco P, Traverso M, Merello E, Dionne-Laporte A, Spiegelman D, et al. Whole exome sequencing identifies novel predisposing genes in neural tube defects. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(1):e00467. doi: [10.1002/mgg3.467](https://doi.org/10.1002/mgg3.467)
42. Zhang H, Guo Y, Gu H, Wei X, Ma W, Liu D, et al. TRIM4 is associated with neural tube defects based on genome-wide DNA methylation analysis. *Clin Epigenetics.* 2019;11(1):17. doi: [10.1186/s13148-018-0603-z](https://doi.org/10.1186/s13148-018-0603-z)
43. Kim SE, Lei Y, Hwang SH, Wlodarczyk BJ, Mukhopadhyay S, Shaw GM, et al. Dominant negative GPR161 rare variants are risk factors of human spina bifida. *Hum Mol Genet.* 2019;28(2):200-8. doi: [10.1093/hmg/ddy339](https://doi.org/10.1093/hmg/ddy339)
44. Sequerra EB, Goyal R, Castro PA, Levin JB, Borodinsky LN. NMDA Receptor Signaling Is Important for Neural Tube Formation and for Preventing Antiepileptic Drug-Induced Neural Tube Defects. *J Neurosci.* 2018;38(20):4762-73. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2634-17.2018](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2634-17.2018)
45. Li B, Brusman L, Dahlka J, Niswander LA. TMEM132A ensures mouse caudal neural tube closure and regulates integrin-based mesodermal migration. *Development.* 2022;149(17):dev200442. doi: [10.1242/dev.200442](https://doi.org/10.1242/dev.200442)
46. Chau KF, Shannon ML, Fame RM, Fonseca E, Mullan H, Johnson MB, et al. Downregulation of ribosome biogenesis during early forebrain development. *Elife.* 2018;7:e36998. doi: [10.7554/eLife.36998](https://doi.org/10.7554/eLife.36998)

# Сучасний стан проблеми діагностики та терапії депресивних розладів (огляд літератури)

В. Л. Підлубний<sup>1</sup>\*, А,В,С,Д, М. Є. Хоміцький<sup>1</sup>\*, А,Е,Ф

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

## Ключові слова:

депресія, діагностика, терапія, сімейний лікар, психіатрія.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 1(142). С. 78-83

\*E-mail: pvl5473@gmail.com

У статті наведено результати аналітичного огляду актуальних відомостей фахової літератури, що присвячена проблемі діагностики та терапії депресивних розладів. Розглянуто питання щодо значної поширеності та поліморфізму клінічної представленості таких розладів.

Визначено, що в сучасному психіатричному дискурсі є тенденція до формалізації та об'єктивізації процесу діагностики депресивних розладів, зокрема внаслідок використання нейровізуалізаційних, нейрофізіологічних і біохімічних методів із залученням технологій машинного навчання та штучного інтелекту. Класичний метод структурованого або напівструктурованого інтерв'ю як інструмент діагностики клінічної депресії нині залишається одним із найпоширеніших, але при цьому має певні обмеження та недоліки. Найістотніший із них – значна суб'єктивність методу та залежність від сприйняття спеціаліста, який здійснює діагностику. Саме це зумовлює низьку чутливість і специфічність методу.

Показано, що важливу роль відіграють лікарі загальної практики – сімейної медицини як ключова ланка у виявленні та терапії депресивних розладів. Це обґрунтовує низку професійно-кваліфікаційних та особистісних вимог, що висувають до цих спеціалістів: знання щодо патогенезу депресивних розладів, особливостей їх фармакотерапії, опанування навичок налагодження комплаєнтних відносин із пацієнтами. У доступній фаховій літературі не виявили інформації щодо заходів оцінювання ризиків повторення депресивних епізодів. Крім того, недостатньо уваги приділено методам нейрофізіологічного дослідження, що мають доволі обмежений арсенал.

Отже, у результаті огляду наукової літератури встановили, що перспективним напрямом покращення діагностики та оцінювання ефективності терапевтичних заходів у рамках курації хворих із депресією, крім класичних психодіагностичних інструментів, є розроблення, впровадження етологічних і нейрофізіологічних методів дослідження. Це сприятиме об'єктивізації оцінювання стану хворого та виключенню суб'єктивного фактора сприйняття спеціалістом пацієнта, а також симптомів анозогнозії чи агравації.

## Keywords:

depression, diagnosis, therapy, family practice, psychiatry.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(1):78-83

## The current state of the problem of diagnosis and therapy of depressive disorders (a literature review)

V. L. Pidlubnyi, M. Ye. Khomitskyi

The article presents the results of an analytical review of current literature data on the problem of diagnosis and treatment of depressive disorders. The issues of a high incidence and polymorphism of the clinical presentation of these disorders are considered.

The tendency towards formalization and objectification in the process of diagnosing depressive disorders in modern psychiatric discourse is covered, in particular, through the use of neuroimaging, neurophysiological and biochemical methods with the involvement of machine learning and artificial intelligence technologies. The classic method of a structured or semi-structured interview, as a tool for diagnosing clinical depression, currently remains one of the most common, but it has certain limitations and disadvantages, the most significant of which are a considerable degree of the method subjectivity and its dependence on the perception by specialists conducting the diagnosis, that causes low sensitivity and specificity of this method.

The significant role of a general practitioner as a key link in the identification and treatment of the described phenomena, which automatically presents to these specialists a number of professional, qualification and personal requirements, such as knowing pathogenesis of depressive disorders, the features of their pharmacotherapy, skills to build compliant relationships with patients, is highlighted apart. The article also emphasizes the lack of information in available sources about measures to assess the risk of depressive episode recurrence, as well as insufficient attention to the methods of neurophysiological examination and their narrow arsenal.

Thus, based on the results of the review, it has been found that a promising direction to improve diagnosis and assessment of therapeutic measure effectiveness, as a part of follow-up among patients with depression, in addition to classical psychodiagnostic tools, is the development and implementation of ethological and neurophysiological methods of examination for objectifying evaluation of patients' condition and elimination of subjective factors associated with specialists' perception of patients, as well as symptoms of anosognosia or aggravation.

Проблема депресій як одного з найпоширеніших психічних розладів залишається у центрі уваги вітчизняних і зарубіжних дослідників. За даними опитування, що здійснили спеціалісти ВООЗ спільно з Всесвітньою психіатричною асоціацією на вибірці у

майже 5000 лікарів, депресивний епізод і рекурентний депресивний розлад є найчастіше використовуваними діагнозами в їхній практиці. Так, 81 % лікарів зазначили, що принаймні раз на тиждень використовують у своїй практиці діагностичну категорію МКХ-10 для

депресивного епізоду, а 60 % лікарів – для рекурентного депресивного розладу [1,2].

Депресивні розлади лідирують серед причин стійкої непрацездатності дорослого населення, оскільки їм часто належить коморбідне положення щодо основного психічного чи соматичного захворювання. Зауважимо, що депресивні розлади можуть істотно погіршувати перебіг основного захворювання. За різними статистичними даними, одночасно від депресії лікується більше ніж чверть мільярда людей у всьому світі [3,4]. Отже, курація хворих на клінічну депресію – одна з найбільших статей витрат у сфері охорони здоров'я більшості країн світу. До прикладу, лише у США з цією метою витрачають понад 300 млрд доларів на рік [5,6].

Актуальність проблеми депресивних розладів зумовлена не лише їхньою значною поширеністю, але й тенденцією до хронізації, рецидивування, резистентності до терапії. Це спричиняє зниження якості життя, порушення соціального функціонування хворих і значні економічні втрати [4,7].

Проблема діагностики депресивних розладів стає предметом наукового пошуку багатьох дослідників у всьому світі, які намагаються її вирішити шляхом автоматизації (наприклад, із залученням технологій штучного інтелекту) та об'єктивізації (використання нейровізуалізаційних, нейрофізіологічних, біохімічних чи інших методів) діагностичного процесу [8,9,10,11,12]. Окремо слід наголосити на проблемі значної залученості лікарів загальної практики – спеціалістів з обмеженими знаннями в галузі психіатричної феноменології – у процесі діагностики, терапії депресивних розладів і помірних депресивних епізодів (ПДЕ) зокрема [13,14,15]. Клініко-психопатологічний метод є найпоширенішим, передбачає феноменологічний і клінічний опис типології психопатологічних симптомів, синдромів, синдромогенезу, нозологічних форм. Цей метод ґрунтується насамперед на суб'єктивному оцінюванні спеціалістом актуального стану пацієнта [16,17,18,19,20].

Психодіагностичний метод, що передбачає використання найпоширеніших шкал для оцінювання депресії та тривоги А. Hamilton (1967), А. Montgomery, М. А. Asberg (1979) та інших, залежить від широкого спектра суб'єктивних факторів у процесі діагностики, і тому має певні недоліки. Значний поліморфізм клінічної картини депресій і певні протиріччя наукових поглядів щодо нозологічної специфічності цих станів ускладнюють встановлення специфічних клініко-психопатологічних ознак ендогенних і психогенних депресій, їх типології, динаміки та прогнозу. Це обґрунтовує актуальність і перспективність вивчення інших діагностичних методів депресивних розладів [21,22,23,24,25].

Проблемі клінічної діагностики окремих варіантів депресивного розладу присвячено дослідження G. Samroona et al. [26]. Автори вивчали питання щодо атипичного депресивного епізоду з ажитацією. Встановили, що він може розвинути у межах і великого депресивного розладу, і біполярного афективного розладу. Крім того, дослідники, підкресливши значний ризик виникнення суїцидальної поведінки на фоні епізодів ажитованої депресії, зробили висновок щодо важливості правильної ранньої діагностики цих станів, особливо при первинному зверненні хворих за психіатричною чи загальномедичною допомогою [26].

Hermans N. et al. досліджували проблему ранньої діагностики депресивних порушень у соматичних хворих. На прикладі пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу автори встановили, що завдання з діагностики та первинної курації (з призначенням медикаментозного лікування) коморбідних депресивних станів розв'язує лікар первинної ланки – сімейний лікар. Саме тому, на думку авторів, надзвичайно важливим є покращення методологічного забезпечення, розроблення покращених алгоритмів, що призначені саме для лікарів загальної практики, щодо діагностики та курації хворих із коморбідними депресивними станами [27].

Smith K. M. et al. вивчали питання щодо діагностики депресивних станів, оцінюючи ефективність найпоширеніших інструментів під час клінічного використання. Автори встановили, що метод структурованого або напівструктурованого інтерв'ю як інструмент діагностики клінічної депресії залишається одним із найпоширеніших, але має певні обмеження та недоліки. Серед них – значна суб'єктивність, оскільки оцінювання актуального стану пацієнта прямо залежить від сприйняття спеціаліста, який здійснює діагностику. Це зумовлює низьку чутливість і специфічність методу [28].

Оцінювали також ефективність лабораторних методів діагностики депресивних розладів, зокрема дексаметазон-супресивних тестів. Ці діагностичні заходи спрямовані на виявлення патологічних станів, що супроводжуються гіперкортицизмом. Концепція полягає у тому, що організм здорової людини на введення дексаметазону у низькій дозі відповідає зниженням секреції кортикотропного гормону, що призводить до зниження концентрації кортизолу в крові, а в особи, в якій виник депресивний розлад із тривалим перебігом, не буде виявлено зниження «гормону стресу». Ця методика відповідає сучасній тенденції в психіатрії до об'єктивізації діагностики психопатологічних станів, але широкий спектр недоліків майже унеможливує її клінічне повсякчасне використання. Так, повідомляють про низьку специфічність дексаметазон-супресивних тестів, оскільки на фінальні показники може впливати чимало факторів, пов'язаних із соматичним здоров'ям.

Вивчали також генетичні методи діагностики: досліджували наукові роботи, що присвячені ефективності секвенування геному. Встановлено сім специфічних генів, що, на думку дослідників, відповідають за підвищення ризику виникнення клінічної депресії. Втім, цей метод також має низьку особливостей і недоліків, що суттєво обмежують можливість його використання у клінічних умовах, оскільки, як і для інших генетичних методів діагностики, для нього характерні висока чутливість і низька специфічність.

Окрему увагу автори звернули на сучасні підходи до діагностики депресивних станів. Так, описано основи так званих протеомних і метаболомних методів діагностики. Перші передбачають виявлення специфічних протеїнів як продуктів експресії «хворобливих» генів, другі включають пошук індикаторів порушення фосфоліпідного обміну як результату синтезу змінених білків.

Підсумовуючи результати аналітичної роботи, автори зробили такі висновки: по-перше, пошук нових методів об'єктивізації процесу діагностики депресивних розладів є результатом впливу антипсихіатричного руху;

по-друге, жодний із розглянутих нових діагностичних підходів не може стати повноцінною та самостійною альтернативою відомому методу діагностичного інтерв'ю [28].

Іншої думки щодо клінічних методів, серед яких і психодіагностичне інтерв'ю, дотримуються А. І. Коротих і М. Ф. Терещенко. Дослідники оцінювали ознаки латентної депресії на контингенті з 200 студентів різних курсів. У результаті встановлено, що діагностичні методи мають вкрай низьку чутливість до субклінічних станів, тому необхідно використовувати більш чутливі інструменти, як-от експериментально-психологічні методи [29].

Для об'єктивізації діагностичного процесу та формування критеріїв для групи ризику виникнення уніполярної депресії група дослідників із Харкова на чолі з Г. С. Сивопляс-Романовою пропонують використовувати генетичні методи – визначення поліморфізму С677Т гена MTHFR. На думку авторів, мутації цього гена пов'язані зі змінами фолатного обміну та виникненням депресивних порушень. Дослідники зробили висновок про перспективність використання генетичних методів дослідження і пропонують включати препарати фолієвої кислоти у медикаментозну схему терапії уніполярної депресії [30].

Swetlitz N. присвятив своє дослідження проблемі діагностики депресивних розладів, зосередивши увагу на гендерному аспекті. Автор повідомляє, що абсолютна більшість випадків депресивних станів у чоловіків залишаються недіагностованими, а ризик вчинення самогубства серед чоловіків більше ніж втричі вищий порівняно з таким у жінок. На думку дослідника, певні соціальні конструкти стають фактором метаморфозу клінічної картини депресивних розладів у чоловіків. Саме тому наголошено на необхідності адаптації критеріїв депресивних розладів, зважаючи на стать хворого, та розроблення методів об'єктивізації діагностичного процесу [31].

Ви рішення проблеми низької діагностики депресивних розладів колектив авторів на чолі з J. Martin бачать у розробленні й імплементації інструментів самооцінювання – чек-листів. Як їхні переваги автори визначають те, що виключено необхідність залучення спеціалістів із психічного здоров'я для уточнення діагнозу (сприяє скороченню витрат уже на етапі діагностики), а також високу чутливість і специфічність порівняно з найпоширенішими методами (як-от діагностичне інтерв'ю). Найбільшу цінність діагностичні інструменти, що передбачають автономне оцінювання психічного статусу, мають для визначення динаміки психопатологічних розладів під впливом терапевтичних процедур, але не для первинної діагностики цих станів, оскільки ці інструменти не відповідають на запитання (логічне після встановлення будь-якого діагнозу) про те, що робити далі. Саме тому необхідним залишається залучення лікаря-психіатра або іншого спеціаліста [32].

Cole S. і Raju M. встановили, що більшість випадків депресивних розладів виявляють і лікують на етапі первинної медико-санітарної допомоги [33]. У тенденції до покладання відповідальності щодо курації багатьох психіатричних хворих на сімейних лікарів автори вбачають низку і переваг, і обмежень. З одного боку, так можна охопити більшу кількість осіб і виявити серед них хворих із депресивними розладами; з іншого боку, окремі клінічні варіанти таких станів лікарі оцінюють не-

правильно, внаслідок цього хворі не отримують належної діагностики й адекватного лікування. Розв'язанням цього питання, на думку авторів, може бути підвищення освіченості сімейних лікарів щодо диференційної діагностики депресивних станів з особливим акцентом на діагностичному інтерв'ю, а не використанні лише формальних опитувальників.

Дослідники також зауважують, що під час діагностичної бесіди лікарям важливо уникати використання фраз, які можуть додатково стигматизувати пацієнта або знецінити важливість фізичних симптомів, на які він скаржиться. На прикладі хворого на соматизовану депресію автори пояснюють: оцінюючи фізичні скарги пацієнта, який прийшов на консультацію до сімейного лікаря, як прояви ментальних порушень, спеціаліст може несвідомо спровокувати різке зниження комплаєнтності та погіршити перебіг депресивного розладу. Тому лікар повинен бути добре обізнаним щодо етіології цих порушень, щоб мати можливість раціонально пояснити їх пацієнтові.

Окрему уваги автори приділили емоційному компоненту спілкування лікаря та хворого на депресивний розлад. Встановили, що, опанувавши методи вираження емпатії, спеціалісти можуть покращити самопочуття пацієнтів, забезпечити ефективний рівень терапевтичного партнерства. Серед навичок емпатичного реагування дослідники розрізняють рефлексію, легітимізацію, підтримку, партнерство та повагу.

Показано, що діагностика депресивних розладів на первинній ланці ускладнена ще й тим, що лікарі загальної практики схильні перебивати пацієнта, коли той повідомляє про свої переживання або скарги. Так, дослідники встановили, що в середньому лікар перебиває пацієнта кожні 18 секунд. Це зумовлено не особливостями особистісного реагування внаслідок професійної деформації та виснаження лікарів, а об'єктовано організаційними обмеженнями – регламентом тривалості консультації [33].

У дослідженні О. І. Катеренчука вивчено роль сімейного лікаря у діагностиці депресивних порушень серед контингенту кардіологічних хворих. Встановлено, що комбінація серцевої недостатності та депресивних розладів є дуже поширеною, негативно впливає на якість лікування соматичного захворювання, призводить до зниження комплаєнтності хворих. Тому автор вважає необхідним щонайменше скринінгове дослідження з використанням діагностичних інструментів для виявлення депресивних проявів під час консультування хворих, які мають ознаки серцевої недостатності. Отже, наголошено на важливій ролі первинної ланки медичної допомоги у вирішенні питання щодо недостатньої діагностики депресивних розладів [34].

Питанню комплаєнсу в терапевтичних відносинах між лікарем і пацієнтами з депресивними розладами присвятили свою роботу Н. А. Марута і Д. А. Жупанова. Авторі встановили, що для хворих на рекурентну депресію з високим показником прихильності до терапії типовими є тривожна акцентуація, внутрішня потреба у здоров'ї та освіті, високий рівень соціальної адаптації. Серед особистісних особливостей хворих на цей варіант депресивного розладу з низьким рівнем адаптації автори визначили акцентуацію за збудливим типом, надмірну

потребу в матеріальному благополуччі та низький рівень соціально-психологічної адаптації. Зазначимо, що ці особливості відрізнялись у хворих на різні варіанти депресивних порушень. Так, у хворих на ПДЕ високі показники комплаєнтності асоціюються з акцентуацією за педантичним типом, внутрішньою потребою в підтриманні стану здоров'я та достатнім рівнем соціальної адаптації; у пацієнтів із низькою комплаєнтністю – акцентуацією за афективно-ригідним типом, потребою в активній діяльності, незалежністю від зовнішніх факторів і соціальною дезадаптацією [35].

Проблему діагностики депресивних порушень вивчали також E. I. Fried et al. [36]. Дослідники встановили, що критерії депресії у Діагностичному керівництві з психічних розладів п'ятого перегляду суттєво відрізняються від тих, що наведені в найпоширеніших діагностичних опитувальниках. Автори пропонують альтернативний погляд на депресію. Згідно з їхньою гіпотезою, депресія – не сталий стан, а динамічна система симптомів, що постійно взаємодіють. Дослідники навели приклад такого взаємозв'язку: типові для депресивних розладів інсомнічні прояви можуть викликати зниження активності та виснаження, а отже призводять до втрати здатності до концентрації уваги. Результатом роботи групи авторів став діагностичний інструмент, що передбачає оцінювання інтенсивності 28 депресивних симптомів, з-поміж яких розрізняють центральні та факультативні. Зауважимо, що як один із центральних депресивних симптомів автори визначили тривогу, яку традиційно не вважають ознакою депресивного розладу [36].

В актуальній редакції Уніфікованого клінічного протоколу з надання первинної медичної допомоги пацієнтам із депресією (далі – Протокол), який використовують в Україні, рекомендовано здійснювати цілеспрямовану діагностику наявності депресивної симптоматики лише особам із групи ризику, а загальний скринінг усім пацієнтам, які звертаються за медичною допомогою, визначено як недоцільний [37]. Автори документа рекомендують застосовувати методику етапного анкетування, що насамперед передбачає виявлення депресивної симптоматики, і вже потім – оцінювання її тяжкості. Такий підхід покликаний оптимізувати та пришвидшити діагностику депресії.

У Протоколі наведено критерії, за якими лікар загальної практики може визначити пацієнта до групи ризику виникнення депресивних станів. До цих критеріїв належать несприятливий сімейний анамнез з відомостями про психічні порушення (не лише афективного спектра) у близьких родичів хворого, дані про епізоди афективних порушень, що були в житті пацієнта до цього часу, хронічні соматичні та/або неврологічні захворювання, що призводять до значного зниження якості життя, відомості про сильні психоемоційні потрясіння (тривала реакція втрати близької людини тощо), відсутність соціального оточення або його несприятливість, стійка втрата працездатності. Окрему увагу, на думку авторів, варто приділяти виявленню серед осіб із групи ризику тих, хто має суїцидальні тенденції (думки про вчинок або досвід скоєння) – вагомим маркерів наявності депресивного стану.

Інше важливе питання, вирішення якого, на думку авторів, покладене на сімейних лікарів, – оцінювання ризиків небезпечних дій пацієнта, що загрожують здо-

ров'ю та життю самого пацієнта та оточуючих. Якщо лікар вирішує, що його пацієнт потребує спеціалізованої допомоги, він мусить направити хворого до відповідного закладу. Втім, автори Протоколу передбачають, що більшість діагностованих випадків депресивних станів залишатимуться поза увагою лікарів-психіатрів, і хворі будуть одержувати лікування на первинній ланці.

Зазначимо, що, згідно з Протоколом, саме сімейний лікар повинен забезпечити інформаційний супровід пацієнта щодо перебігу та лікування психічних порушень, дати поради про внесення змін у харчування, побут, стиль життя, доступно пояснити особливості та правила приймання медикаментів, компетентно відповісти на всі запитання, пов'язані з виявленим станом.

У цьому документі наголошено також на необхідності додаткових інструментальних досліджень хворих на депресивні стани, що спрямовані передусім на диференційну діагностику з депресивною симптоматикою органічного походження. До таких діагностичних методів належать ЕЕГ, МРТ, КТ, ультразвукова доплерографія та інші процедури, що зазвичай здійснюють у профільних закладах (на вторинній ланці медичної допомоги). Окремо автори Протоколу наголошують, що жодний із доступних інструментальних методів дослідження не може замінити клінічне оцінювання психічного статусу хворого, а лише доповнює його, робить діагностичний процес швидшим і надійнішим.

Підсумовуючи аналіз чинного вітчизняного клінічного протоколу медичної допомоги, зробили висновок, що діагностика та лікування випадків легкої та помірної депресії (депресивного та тривожно-депресивного синдрому) відповідає компетенції лікарів загальної практики. Тому обґрунтованими є такі професійно-кваліфікаційні й особистісні вимоги, що висувають до цих спеціалістів: глибокі знання щодо патогенезу психічних розладів, особливостей психофармакотерапії, емпатичність і ресурсність для налагодження комплаєнтних відносин із пацієнтами. До недоліків Протоколу належить відсутність вказівок щодо заходів з оцінювання ризиків повторення депресивних епізодів при ПДЕ, а також недостатня увага до методів нейрофізіологічного дослідження, що мають доволі обмежений арсенал [37].

У дослідженні Н. О. Марути і співавт. сформульовано діагностичні критерії депресивних розладів, що мають бути враховані на кожній із ланок надання медичної допомоги. Так, головним завданням лікарів на первинній (неспеціалізованій) ланці є визначення особливостей клінічної картини актуального стану хворого, що передбачає оцінювання вираженості афективної, вольової, когнітивної, моторної та соматичної семіотики (диссомнічні прояви, розлади харчування, втрата маси тіла чи порушення сексуальної функції, підвищена втомлюваність тощо). Завдання вторинної (спеціалізованої) ланки, на думку авторів, значно ширше, передбачає оцінювання особливостей перебігу захворювання, його тяжкості та факторів, які на це впливають. На третинному етапі надання медичної допомоги цьому контингенту хворих, на думку авторів, мають бути оцінені тонші психологічні конструкції: предиспозиційні персонологічні особливості, арсенал копінг-стратегій тощо. Наукова робота авторів концептуально визначає вектор діагностичного процесу на кожному з етапів надання медичної допомоги [38].

З думкою про чималий потенціал первинної медико-санітарної допомоги у вирішенні питання діагностики та, насамперед, терапії депресивних розладів погоджується колектив авторів на чолі з Т. О. Перцевою. Під редакцією авторки укладено навчальний посібник для лікарів загальної практики, де наведено алгоритм дій спеціаліста у разі виявлення депресивного хворого. Автори пропонують сімейним лікарям брати участь у реабілітації контингенту хворих із депресивними розладами, крім названих раніше функцій діагностики та терапії. У посібнику не описано конкретні інструменти для здійснення реабілітаційних заходів, і це свідчить про вторинну роль лікарів загальної практики у цьому процесі, оскільки вони мають стежити за виконанням хворим призначень профільних спеціалістів [7].

## Висновки

1. Проблема діагностики та лікування депресивних розладів, особливо в сучасних умовах, є предметом наукового пошуку багатьох дослідників у всьому світі. Цю проблему намагаються вирішити шляхом автоматизації (наприклад, із залученням технологій штучного інтелекту) та об'єктивізації (використовуючи нейровізуалізаційні, нейрофізіологічні та біохімічні методи).

2. Класичний метод структурованого або напівструктурованого інтерв'ю як інструмент діагностики клінічної депресії залишається одним із найпоширеніших, але має певні обмеження та недоліки. Найбільш суттєвий із них – значна суб'єктивність методу та залежність від сприйняття спеціаліста, який здійснює діагностику. Це обґрунтовує низьку чутливість і специфічність методу.

3. Діагностика та лікування випадків легкої та помірної депресії нині відповідає компетенції лікарів загальної практики. Це обґрунтовує низьку професійно-кваліфікаційних та особистісних вимог, що ставлять до цих спеціалістів (знання щодо патогенезу депресивних розладів, особливостей фармакотерапії, навички налагодження комплементних відносин із пацієнтами).

4. Оскільки діагностика та первинна терапія депресивних станів є компетенцією первинної ланки медичної допомоги, надзвичайно важливо постійно покращувати методологічне забезпечення, розробляти покрокові алгоритми діагностики та курації хворих із депресивними станами. Наголосимо на відсутності інформації щодо заходів оцінювання ризиків повторення депресивних епізодів, а також на недостатній увазі до методів нейрофізіологічного дослідження, їхньому обмеженому арсеналі.

5. Головне завдання лікарів на первинній (неспеціалізованій) ланці – визначення особливостей клінічної картини актуального стану хворого, що передбачає оцінювання вираженості афективної, вольової, когнітивної, моторної та соматичної семіотики (диссомнічні прояви, розлади харчування, втрата маси тіла чи порушення сексуальної функції, підвищена втомлюваність тощо). Завдання вторинної (спеціалізованої) ланки – оцінювання особливостей перебігу захворювання, його тяжкості та факторів, які на це впливають.

6. Перспективним напрямом покращення діагностики та оцінювання ефективності терапевтичних заходів у рамках курації хворих із депресією (крім класичних

психодіагностичних інструментів) є розроблення та використання етологічних, нейрофізіологічних методів дослідження для об'єктивізації визначення стану хворого та виключення суб'єктивного фактора сприйняття спеціалістом пацієнта, а також симптомів анозогнозії чи аґравації.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 13.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 30.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 06.12.2023

## Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0001-9371-9855

Хоміцький М. Є., д-р мед. наук, професор каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8622-6718

## Information about the authors:

Pidlubnyi V. L., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Khomitskiy M. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

- Gong Q, He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol Psychiatry*. 2015;77(3):223-35. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.009
- Evans-Lacko S, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Benjet C, Bruffaerts R, et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychol Med*. 2018;48(9):1560-71. doi: 10.1017/S0033291717003336
- Cui R. Editorial: A Systematic Review of Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):480. doi: 10.2174/1570159x1304150831123535
- McCarron RM, Shapiro B, Rawles J, Luo J. Depression. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):ITC65-80. doi: 10.7326/AITC202105180
- Mykhaylov BV. [Problems of depressive disorders. A hypothesis of appearance]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2012;20(4):53-5. Russian. Available from: [https://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp\\_2012\\_20\\_4\\_15](https://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2012_20_4_15)
- Monroe SM, Anderson SF, Harkness KL. Life stress and major depression: The mysteries of recurrences. *Psychol Rev*. 2019;126(6):791-816. doi: 10.1037/rev0000157
- Pertseva TO, Kuiuimchian MS, Yuriyeva LM, Dukelskyi OO. [Diagnosis, therapy and rehabilitation of persons who have experienced psychosocial stress and patients with depression in medical institutions providing primary care]. *Dnipro, Ukraine: Kros-Prynt*; 2018. 172 p. Ukrainian. Available from: <https://repo.dma.dp.ua/id/eprint/4058>
- Baybarak NA. [Clinical and typological variants recurrent depressive disorder with long flow course]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi*. 2012;20(1):34-9. Ukrainian.
- Chugunov VV, Kireeva EN. [Medical and psychological predictors of prodromal period of repeated episode of major depressive disorder]. *Zaporozhye medical journal*. 2014;(3):71-6. Russian. doi: 10.14739/2310-1210.2014.3.26035
- Yang J, Zhang M, Ahn H, Zhang Q, Jin TB, Li I, et al. Development and evaluation of a multimodal marker of major depressive disorder. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(11):4420-39. doi: 10.1002/hbm.24282
- Achalia RM, Jacob A, Achalia G, Sable A, Venkatasubramanian G, Rao NP. Investigating spontaneous brain activity in bipolar disorder: A rest-

- ing-state functional magnetic resonance imaging study. *Indian J Psychiatry*. 2019;61(6):630-4. doi: [10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_391\\_19](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_391_19)
12. Vatutin NT, Kalinkina NV, Kartamysheva YV, Khristichenko MA, Yeshchenko YV. [Depressive disorders and chronic heart failure]. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2013;3:117-24. Russian. Available from: [https://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh\\_2013\\_3\\_17](https://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2013_3_17)
  13. Zdyrk IF. [Clinical and psychopathological characteristics of depressive disorders in women suffering from hypertension]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi. 2013;21(4):83-6*. Ukrainian. Available from: <http://uvnnp.com.ua/arkhiv-nomeriv/2013/tom-21-vipusk-4-77/kl-n-kopsikhopatolog-chn-osoblivost-depresivnikh-roz-lad-u-zh-nok-yak-strazhdaiut-na-g-perton-chn>
  14. Mykhailova E, Proskurina T, Mitylov D, Matkovska T. [Innovative approaches to the diagnosis and prevention of depression in children]. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2013;2:10-2. Ukrainian. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/6682>
  15. Loboyko OI. [Depressive disorders of the patients with vegetative dysfunction syndrome]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi. 2013;21(4):94-8*. Russian. Available from: <https://uvnnp.com.ua/upload/iblock/479/4798b3d3e8f41639779f0d7fd091295d.pdf>
  16. Gryn EV. [Pathomorphosis of major depressive disorders and their relationship with biological rhythms]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi. 2012;20(4):32-5*. Ukrainian. Available from: <https://uvnnp.com.ua/upload/iblock/9a4/9a45599cc879d99650d1f04eafc0f6b59.pdf>
  17. Kozidubova VM. [Age features of pathopsychological symptom group at depressive states of various genesis]. *Problems of uninterrupted medical training and science*. 2013;2:35-7. Russian. Available from: [https://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno\\_2013\\_2\\_10](https://nbuv.gov.ua/UJRN/Psmno_2013_2_10)
  18. Rachkauskas GS, Vysochyn YV, Chebotarov IV. [Clinical and psychopathological characteristics of somatized depressive disorders in adolescence]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi. 2014;22(2):116-9*. Ukrainian. Available from: <https://uvnnp.com.ua/upload/iblock/453/45345731055715e1ee91f31165a3e131.pdf>
  19. Chou PH, Lin YF, Lu MK, Chang HA, Chu CS, Chang WH, et al. Personalization of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Major Depressive Disorder According to the Existing Psychiatric Comorbidity. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(2):190-205. doi: [10.9758/cpn.2021.19.2.190](https://doi.org/10.9758/cpn.2021.19.2.190)
  20. Yan WJ, Ruan QN, Jiang K. Challenges for Artificial Intelligence in Recognizing Mental Disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2022;13(1):2. doi: [10.3390/diagnostics13010002](https://doi.org/10.3390/diagnostics13010002)
  21. Bilostotska ZI. [Principles of diagnosis and differential diagnosis of depressive disorders in the rural inhabitants]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi. 2007;15(3):33-6*. Russian. Available from: <https://uvnnp.com.ua/upload/iblock/a26/a26171129c82e5be6e0ec5e736169190.PDF>
  22. Panko TV. [Depressive disorders: clinics, diagnosis and a differential therapeutic approach]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi. 2012;20(4):98-105*. Ukrainian. Available from: <https://uvnnp.com.ua/upload/iblock/bbe/bbe8ad8d41886237aaf1f44980d54c8e.pdf>
  23. Westhoff-Bleck M, Winter L, Aguirre Davila L, Herrmann-Lingen C, Treptau J, Bauersachs J, et al. Diagnostic evaluation of the hospital depression scale (HADS) and the Beck depression inventory II (BDI-II) in adults with congenital heart disease using a structured clinical interview: Impact of depression severity. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(4):381-90. doi: [10.1177/2047487319865055](https://doi.org/10.1177/2047487319865055)
  24. Lee YS, Park WH. Diagnosis of Depressive Disorder Model on Facial Expression Based on Fast R-CNN. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):317. doi: [10.3390/diagnostics12020317](https://doi.org/10.3390/diagnostics12020317)
  25. Mabry-Hernandez IR, Koenig HC. Screening and treatment for major depressive disorder in children and adolescents. *Am Fam Physician*. 2010;82(2):185-6.
  26. Sampogna G, Del Vecchio V, Giallonardo V, Luciano M, Fiorillo A. Diagnosis, Clinical Features, and Therapeutic Implications of Agitated Depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2020;43(1):47-57. doi: [10.1016/j.psc.2019.10.011](https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.10.011)
  27. Hermanns N, Caputo S, Dzida G, Khunti K, Meneghini LF, Snoek F. Screening, evaluation and management of depression in people with diabetes in primary care. *Prim Care Diabetes*. 2013;7(1):1-10. doi: [10.1016/j.pcd.2012.11.002](https://doi.org/10.1016/j.pcd.2012.11.002)
  28. Smith KM, Renshaw PF, Bilello J. The diagnosis of depression: current and emerging methods. *Compr Psychiatry*. 2013;54(1):1-6. doi: [10.1016/j.comppsy.2012.06.006](https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.06.006)
  29. Korotysh AI, Tereshchenko MF. [Experimental and psychological diagnosis of latent depression among students]. *International scientific journal "Internauka"*. 2016;5(1):99-102. Ukrainian. Available from: <https://www.inter-nauka.com/uploads/public/14647123961758.PDF>
  30. Velichko VI, Kudlach OI, Shelepina OA. [A study of occurrence frequency of C677T polymorphism of the gene MTHFR and plasma folate levels in patients with unipolar depression]. *Likarska sprava*. 2015;(1-2):156-7. Russian. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua/443/xmliui/handle/123456789/6519>
  31. Swetlitz N. Depression's Problem With Men. *AMA J Ethics*. 2021;23(7):E586-9. doi: [10.1001/amajethics.2021.586](https://doi.org/10.1001/amajethics.2021.586)
  32. Martin J, Streit F, Treutlein J, Lang M, Frank J, Forstner AJ, et al. Expert and self-assessment of lifetime symptoms and diagnosis of major depressive disorder in large-scale genetic studies in the general population: comparison of a clinical interview and a self-administered checklist. *Psychiatr Genet*. 2017;27(5):187-96. doi: [10.1097/YPG.000000000000182](https://doi.org/10.1097/YPG.000000000000182)
  33. Cole S, Raju M. Making the diagnosis of depression in the primary care setting. *Am J Med*. 1996;101(6A):10S-17S. doi: [10.1016/s0002-9343\(96\)00395-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00395-6)
  34. Katerenchuk OI. [The role of the family doctor in the diagnosis of depression in patients with heart failure. Review and own data]. *Simeina medytsyna*. 2015;(5):66-8. Ukrainian.
  35. Maruta NA, Zhupanova DA. [Individual psychological peculiarities of patients with depression with different levels of medication compliance]. *Medychna psikhohiia*. 2015;10(1):62-9. Russian. Available from: <https://www.mps.kh.ua/archive/2015/1/12>
  36. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM, Tuerlinckx F, Borsboom D. What are 'good' depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord*. 2016;189:314-20. doi: [10.1016/j.jad.2015.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.005)
  37. Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care. Depression]. Order dated Dec 25 2014 No. 1003 [Internet]. 2014 [cited 2023 Dec 21]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1003282-14#Text>
  38. Maruta NO, Panko TV, Fedchenko VY, Semikina OY, Kalenska HY, Terenkovskiy DI. [Diagnostic criteria for depressive disorders at the stages of providing medical care]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrolohi. 2017;25(1):135*. Ukrainian. Available from: [https://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp\\_2017\\_25\\_1\\_135](https://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_135)

# Клінічний приклад використання вуглець-вуглецевого композиту для заміщення дефекту діафіза стегнової кістки

В. М. Чорний<sup>1</sup>\*, A,B,C,D, В. І. Перцов<sup>2</sup> E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

## Ключові слова:

хірургічне лікування, остеосинтез, імпланти, вуглецевий композит.

Запорізький медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 1(142).  
С. 84-88

\*E-mail:  
chorniy.vadim.dok@gmail.com

Окремим напрямом в остеосинтезі є вивчення можливостей з'єднання частин кістки після видалення пухлини. Тому в сучасній онкологічній ортопедії надзвичайно актуальним є питання щодо використання імплантів з металів, полімерів і вуглецю, які мають високу спорідненість з кістковою тканиною. Вивчення вуглецевих композитних матеріалів має важливе практичне значення, зокрема в галузі ортопедії та травматології. Такі матеріали можна застосовувати для заміщення кісткових дефектів в онкологічній травматології.

**Мета роботи** – визначити можливість використання вуглецевих композитних матеріалів у заміщенні дефекту стегна після резекції пухлини.

**Клінічний випадок.** Наведено випадок використання імпланту з вуглецевого композитного матеріалу у пацієнтки з остеосаркомою правого стегна та патологічним переломом середньої третини стегна.

Дослідження здійснили з дотриманням до принципів Гельсінської декларації. На здійснення досліджень одержали письмову інформовану згоду пацієнта.

**Висновки.** У результаті вивчення результатів застосування імплантів з вуглецевого композитного матеріалу (на прикладі клінічного випадку), встановили: вони проникли для рентгенівських променів і можуть бути використані для заміщення кісткового дефекту в онкологічній травматології.

## Keywords:

surgical procedures, osteosynthesis, implants, carbon composite.

Zaporozhye medical journal.  
2024;26(1):84-88

## A clinical example of using a carbon-carbon composite to replace a femur diaphyseal defect

V. M. Chorny, V. I. Pertsov

A separate direction in osteosynthesis is the study on the possibilities of bone union after tumor resection. In this regard, the issue of using implants made of metals, polymers, and carbon, which have a high bone binding affinity, is on the agenda for modern oncological orthopedics. Studying carbon composite materials has shown practical effectiveness of their medical use, in particular in orthopedics and traumatology, that can be applied to replace bone defects in oncological traumatology.

**Aim.** To determine the possibility of using carbon composite materials in the femur defect replacement after tumor resection.

**Clinical case.** A case of using an implant made of the carbon composite material for a patient with right femur osteosarcoma and a pathological femoral middle-third fracture is presented.

The study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The patient signed the written informed consent form for the study.

**Conclusions.** The results of using the implant made of the carbon composite material have shown its permeability to X-rays and potential use for bone defect replacement in oncological traumatology.

Питання щодо синтезу кісток залишається актуальним вже доволі тривалий час. Зокрема, на практиці труднощі виникають під час з'єднання частин кістки після видалення пухлини або внаслідок наявності кістозного утворення [6].

Злоякісні пухлини кісток становлять 4–6 % злоякісних пухлин людини, зумовлюють необхідність радикального хірургічного лікування в поєднанні з наступним хіміє- та променеви́м лікуванням. Це обґрунтовує нагальність питання про надійне з'єднання кісткових уламків при патологічних переломах кісток кінцівок і заміщення кісткових дефектів після сегментарних резекцій для сучасної онкологічної ортопедії [7].

Раніше основним методом заміщення великих кісткових дефектів була кісткова алопластика [8]. Останнім часом для лікування переломів довгих кісток та заміщен-

ня дефектів кісток використовують імпланти з металів, полімерів, вуглецю та кальційфосфатних керамік, що мають високу спорідненість з кістковою тканиною. Це поєднує дві галузі наукової думки – медицину, зокрема ортопедію, та матеріалознавство. Втім, застосування індивідуальних металевих, металополімерних, керамічних тощо імплантів не призвело до розв'язання проблеми. Це спричинено технологічними труднощами, а також тривалістю процесу виготовлення конструкцій.

При виконанні звичайного остеосинтезу переломів кісток кінцівок питання про тривалу взаємодію імплантату та тканин людини не стоїть так гостро, як при заміщенні кісткових дефектів, оскільки при остеосинтезі імплантат виконує свою дію впродовж відносно короткого часу. Якщо йдеться про заміщення кісткових дефектів, імплантат повинен знаходитись у тканинах



організму людини тривалий час, тому питання про біологічну сумісність і біологічну інертність матеріалу, з якого виготовлено імплантат, стають дуже важливими.

Вуглецеві композитні матеріали давно й ефективно використовують у медичній практиці, зокрема в ортопедії та травматології [9, 10]. Їх використовують для остеосинтезу при переломах довгих кісток, для пластичного відновлення зв'язок, виготовлення ендопротезів, заміщення невеликих кісткових дефектів тощо [1]. Виконано багато досліджень, де аналізували можливість ефективнішого використання вуглецевого композитного матеріалу.

## Мета роботи

Визначити можливість використання вуглецевих композитних матеріалів у заміщенні дефекту стегна після резекції пухлини.

## Матеріали і методи дослідження

Як матеріал для виготовлення імплантатів використали вуглець-вуглецевий композиційний матеріал (ВВКМ). Його одержують у результаті зв'язування вуглецевих волокон вуглецем у середовищі метану (CH<sub>4</sub>) при нагріванні до температур понад 1000 °С. За такої температури метан розкладається на вуглець і водень. Газоподібний водень випаровується, а вуглець, спікаючись, з'єднує вуглецеві волокна. Хімічний склад вуглецевого композитного матеріалу – 96,0–99,6 % вуглець [2].

Вихідною сировиною для отримання фіксаторів є вуглецева тканина марки «ТГН» (дані представлені розробником та виробником ВВКМ Інститутом фізики твердого тіла, матеріалознавства та технології Національного наукового центру «Харківський фізико-технічний інститут» НАН України).

Характеристики матеріалу, з якого виготовляли конструкції, наведено у таблиці 1.

Грунтуючись на результатах досліджень, розроблено оригінальні конструкції імплантатів для з'єднання кісткових уламків і заміщення кісткових дефектів після видалення пухлин. Крім того, розроблено методики заміщення суглобових, навколосуглобових та діафізарних кісткових дефектів [3,4,5].

## Клінічний випадок

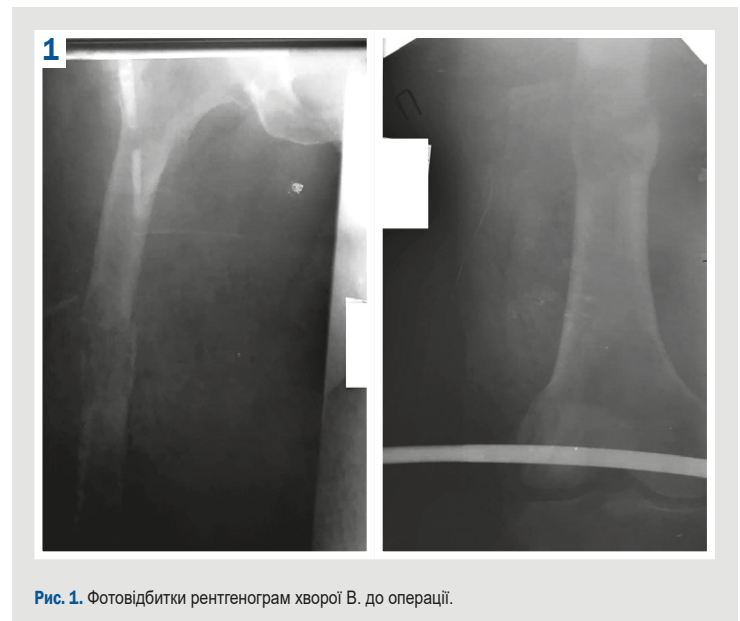
Пацієнтка В. віком 68 років звернулась до відділення травматології та ортопедії зі скаргами на виражені болі в ділянці середньої третини правого стегна, порушення функції правої нижньої кінцівки.

Зі слів хворої, травму отримала в побуті, коли під час ходи відчула різкий біль і внаслідок падіння з приземленням на правий бік отримала деформацію в середній третині правого стегна. Відразу виник гострий біль, виражена деформація в правому стегні, спроби рухів правим стегном різко посилювали больові відчуття.

Зі слів хворої, в неї видалена нирка з приводу злоякісного новоутворення. Диспансерний огляд в онколога й обстеження здійснювала щороку. Хворіє на артеріальну гіпертензію протягом 10 років. На час огляду шкірні покриви в ділянці середньої третини правого стегна не

**Таблиця 1.** Параметри та характеристики матеріалу, з якого виготовлені конструкції

Параметр ВВКМ	Значення	
Щільність матеріалу, г/см <sup>3</sup> , не менше ніж	1,35	
Межа міцності при	стисканні, МПа,	90–210 (середня – 150)
	вигинанні, МПа, не менше ніж	60
	розтягуванні, МПа	50–90 (середня 71)
Теплопровідність, Вт/м град	5–15	
Вміст вуглецю, %, не менше ніж	95	



**Рис. 1.** Фотовідбитки рентенограм хворої В. до операції.

пошкоджені. Визначили набряк у ділянці середньої третини правого стегна, крепітацію фрагментів і патологічну рухомість. Осьове навантаження на кінцівку не можливе. Встановили укорочення правої нижньої кінцівки до 2 см, зовнішню ротацію стопи. Симптом прилиплої п'яти справа позитивний. Розладів кровообігу та чутливості у периферичних відділах на час огляду немає.

Під час надходження хворій здійснили рентгенографію, накладено систему постійного скелетного витягнення через горбистість великогомілкової кістки правої гомілки.

Під час надходження в травматологічне відділення частота серцевих скорочень – 120 на хвилину, артеріальний тиск – 110/70 мм рт. ст. Результати лабораторних досліджень: еритроцити –  $3,56 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін –  $10^9$  г/л, лейкоцити –  $3,5 \times 10^9/л$ , еозинофіли – 2 %, паличкоядерні нейтрофіли – 1 %, сегментоядерні нейтрофіли – 68 %, лімфоцити – 25 %, моноцити – 4 %, швидкість зсідання еритроцитів – 30 мм/год, протромбіновий індекс – 88 %, гематокрит – 0,36, фібриноген – 6,21 г/л. Дані біохімічного аналізу крові: загальний білок – 64 г/л, білірубін загальний – 16 мкмоль/л, тимолова проба – 1,3 Од, креатинін – 91 мкмоль/л, АсАТ – 0,3, АлАТ – 0,8, калій – 4,9 ммоль/л.

У відділенні травматології та ортопедії здійснили обстеження хворої з консультацією онколога. Встановлено діагноз: остеосаркома правого стегна; патологічний перелом середньої третини правої стегнової кістки зі зміщенням кісткових фрагментів (рис. 1).



Рис. 2. Фотовідбитки імплантату з вуглецевого матеріалу інтраопераційно.



Рис. 3. Фотовідбитки рентгенографії після операції.



Рис. 4. Видалена пухлина з імплантатом з вуглецевого композитного матеріалу.

Після триразової обробки операційного поля розчином йодонату шкірним розрізом по зовнішній поверхні правого стегна виконали пошаровий доступ до зони пухлини. Проведено етапний гемостаз. Виконали резекцію патологічного утворення (рис. 4). За допомогою канюльованого свердла по провіднику сформований канал у проксимальній і дистальній частинах стегна. Виміряли довжину дефекту, сформували імплантат відповідного розміру. Стрижень проведено через проксимальний фрагмент, внутрішній отвір імплантату, зафіксовано в дистальному фрагменті (рис. 2). За допомогою дистальної навігації встановлено блокувальні гвинти. Використовуючи проксимальну та дистальну

навігацію, стрижень блоковано двома кортикальними гвинтами у проксимальному фрагменті. За даними контролю фіксації, остеосинтез стабільний. Рентгенологічний контроль – позиціонування фрагментів і фіксатора задовільне (рис. 3). Рана промита, здійснили поетапний гемостаз; пошарово ушито наглухо. Нанесено йод на шкіру, накладено асептичну пов'язку.

У післяопераційному періоді рана загоїлась первинно, шви зняті на 14 добу. Дозоване навантаження на кінцівку рекомендовано з 6 тижня після операції, ходьба з тростиною – з 8 тижня. Без додаткової опори пацієнтка почала пересуватися через 10 тижнів після операції.

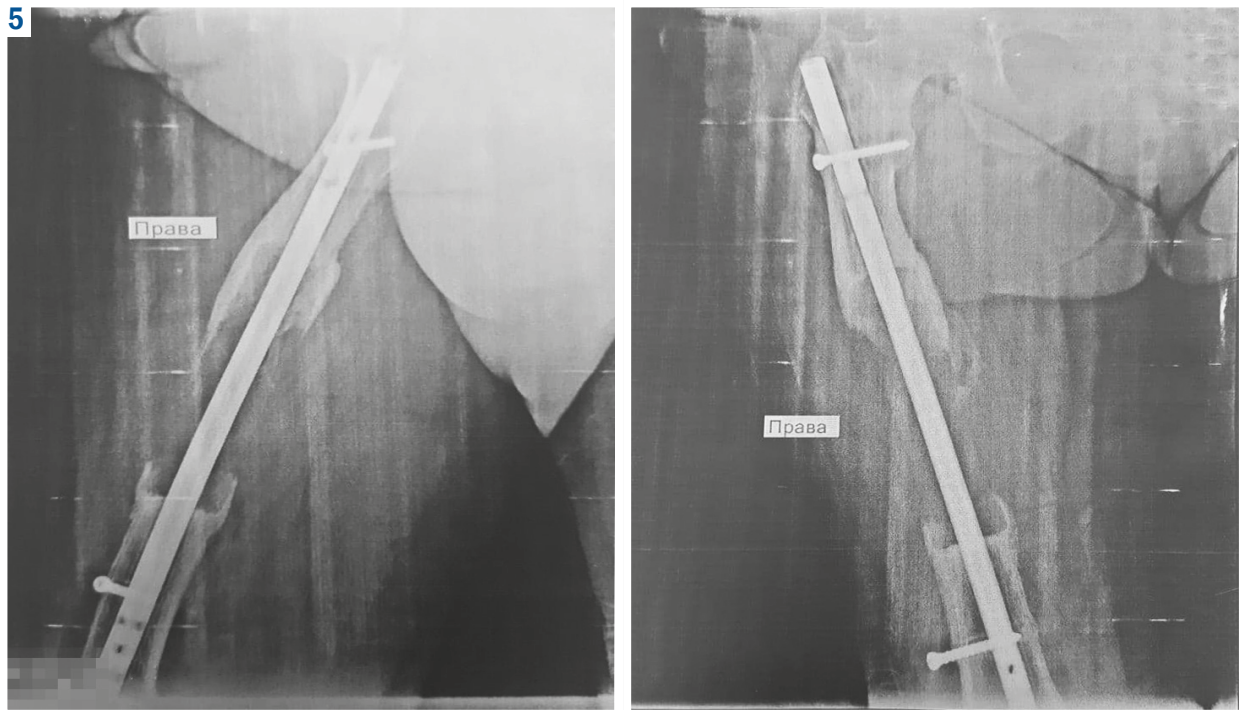


Рис. 5. Фотовідбитки рентгенографії правого стегна через 2 роки.

Динаміка показників загального аналізу крові свідчить про нормальний перебіг післяопераційного періоду. Динаміка змін швидкості зсідання еритроцитів і С-реактивного білка типова для післяопераційного періоду після остеосинтезу стегна.

На контрольному огляді через 6 місяців, зі слів пацієнтки, больові відчуття помірної інтенсивності виникають лише після інтенсивного фізичного навантаження. Пацієнтка не застосовує знеболювальні препарати.

Віддалені результати оцінювали через 2 роки. На контрольній рентгенографії правого стегна визначили формування кісткової мозолі між імплантатом та кісткою (рис. 5). Хвора вільно ходить без додаткової опори, обсяг рухів достатній (рис. 6).

### Обговорення

Іноді перебіг хвороби зумовлює необхідність виконати резекцію кістки доволі великої довжини, і тоді перед лікарем виникає питання про те, чим замінити дефект. За даними клінічного випадку, що описали, показано можливість використати вуглецевий композит.

Вуглець-вуглецевий композитний матеріал – сертифікований матеріал вітчизняного виробництва, що пройшов медичні випробування. Тому ухвалено рішення про саме таке заміщення дефекту від вилученої пухлини.

У післяопераційному періоді в пацієнтки не виникли ускладнення, а строки реабілітації хворої були адекватні до обсягу втручання. Зазначимо, що під час операції довжину імплантату потрібно було зменшити. Це неможливо без електричної циркулярної пилки, оскільки матеріал має високу щільність. Цей аспект треба враховувати під час планування операції.



Рис. 6. Обсяг рухів через 2 роки після оперативного втручання.

## Висновки

1. Використання імплантату з вуглецевого композитного матеріалу для заміщення дефекту кістки показало задовільні результати і в ранньому, і в пізньому післяопераційному періоді. Трансплантат не викликав токсичних та інфекційних ускладнень.

2. Вуглецеві композитні матеріали проникні для рентгенівських променів. Це дає змогу здійснювати ефективніший інтраопераційний моніторинг ушкодженої кінцівки, а отже сприяє кращій репозиції і меншій травматизації м'яких тканин.

3. У віддаленому післяопераційному періоді спостерігали інтеграційні процеси між вуглець-вуглецевим композитним матеріалом і кісткою.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 01.12.2023

Схвалено до друку / Accepted: 05.12.2023

## Відомості про авторів:

Чорний В. М., д-р мед. наук, доцент каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8273-9276](https://orcid.org/0000-0002-8273-9276)

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф та військової медицини, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9285-6938](https://orcid.org/0000-0001-9285-6938)

## Information about the authors:

Chorni V. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

## References

1. Beirami S, Nikkhoo M, Hassani K, Karimi A. A comparative finite element simulation of locking compression plate materials for tibial fracture treatment. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2021;24(10):1064-72. doi: [10.1080/10255842.2020.1867114](https://doi.org/10.1080/10255842.2020.1867114)
2. Wang J, Schlagenhaut L, Setyan A. Transformation of the released asbestos, carbon fibers and carbon nanotubes from composite materials and the changes of their potential health impacts. *J Nanobiotechnology.* 2017;15(1):15. doi: [10.1186/s12951-017-0248-7](https://doi.org/10.1186/s12951-017-0248-7)
3. Guo Y, Guo W. Study and numerical analysis of Von Mises stress of a new tumor-type distal femoral prosthesis comprising a peek composite reinforced with carbon fibers: finite element analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2022;25(15):1663-77. doi: [10.1080/10255842.2022.2032681](https://doi.org/10.1080/10255842.2022.2032681)
4. Dimitrievska S, Whitfield J, Hacking SA, Bureau MN. Novel carbon fiber composite for hip replacement with improved in vitro and in vivo osseointegration. *J Biomed Mater Res A.* 2009;91(1):37-51. doi: [10.1002/jbm.a.32175](https://doi.org/10.1002/jbm.a.32175)
5. Kulej M, Dragan SL, Kuryszko J, Kuropka P, Widuchowski W, Dragan SF. Micromorphological assessment of bone tissue remodeling in various hip degeneration conditions. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(1):51-61. doi: [10.17219/acem/112059](https://doi.org/10.17219/acem/112059)
6. Bayram S, Özmen E, Birişik F, Kiral D, Salduz A, Erşen A. Prognostic factors affecting survival of patients with pathologic humerus shaft fractures treated with intramedullary nailing without tumor removal. *J Orthop Sci.* 2019;24(6):1068-73. doi: [10.1016/j.jos.2019.08.022](https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.08.022)
7. Yang Y, Li B, Li Z, Wei Q, Li F, Shan H, et al. Parallel reconstruction of vascularized fibula autograft for treatment of complications after

resection of malignant tumor from the thigh. *Plast Reconstr Surg.* 2023 Aug 29. doi: [10.1097/PRS.00000000000011031](https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000011031)

8. Sorger JI, Hornicek FJ, Zavatta M, Menzner JP, Gebhardt MC, Tomford WW, et al. Allograft fractures revisited. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(382):66-74. doi: [10.1097/00003086-200101000-00011](https://doi.org/10.1097/00003086-200101000-00011)
9. Liao C, Li Y, Tjong SC. Polyetheretherketone and Its Composites for Bone Replacement and Regeneration. *Polymers (Basel).* 2020;12(12):2858. doi: [10.3390/polym12122858](https://doi.org/10.3390/polym12122858)
10. Milavec H, Kellner C, Ravikumar N, Albers CE, Lerch T, Hoppe S, et al. First Clinical Experience with a Carbon Fibre Reinforced PEEK Composite Plating System for Anterior Cervical Discectomy and Fusion. *J Funct Biomater.* 2019;10(3):29. doi: [10.3390/jfb10030029](https://doi.org/10.3390/jfb10030029)