

Роль МРТ серця в стратифікації ризику раптової серцевої смерті у пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією

М. С. Іщенко^{*,B,C,D}, К. В. Руденко^{*,E,F}, В. В. Лазоршинець^{*,F}, Ю. І. Вітковський^{*,A,B,C},
М. О. Трегубова^{*,E}, П. А. Данченко^{*,E}

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України», м. Київ

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

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – поширена генетична хвороба серця, що доволі часто діагностують у всьому світі. Відомо, що поширеність ГКМП у молодих людей у світі становить приблизно 1 випадок на 500 осіб. Клінічний діагноз ГКМП у дорослих пацієнтів може бути встановлений за допомогою візуалізації (2D-ехокардіографії або магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця), коли максимальна товщина будь-якого сегмента лівого шлуночка (ЛШ), виміряна в кінцево-діастолічну фазу серцевого циклу, становить 15 мм і немає інших причин гіпертрофії.

Мета роботи – показати роль і діагностичні можливості МРТ серця як потужного діагностичного інструменту для виявлення й оцінювання факторів ризику раптової серцевої смерті в пацієнтів із ГКМП.

Матеріали і методи. У період із січня 2022 року до вересня 2023 року на базі відділення променевої діагностики ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України» здійснили й проаналізували 236 МРТ-досліджень серця пацієнтів, у яких припустили ГКМП. Усі обстеження виконали на магнітно-резонансному томографі Toshiba Vantage Titan 1,5T (до травня 2023 року) та Canon Vantage Oriion 1,5T (з травня до вересня 2023 року) з ЕКГ-синхронізацією та синхронізацією за диханням; внутрішньовенно вводили парамагнітний контрастний засіб. Статистичне та математичне опрацювання даних виконали, застосувавши пакет прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результати. Середній вік обстежених становив 41 ± 28 років; з-поміж пацієнтів 142 (60 %) чоловіки і 94 (40 %) жінки. У 39 (16,5 %) хворих виявили симетричну неабструктивну форму ГКМП; у 184 (78,0 %) – асиметричну абструктивну форму; у 4 (1,5 %) пацієнтів діагностована апікальна форма ГКМП. Крім того, у 9 (4,0 %) пацієнтів виявлено мезовентрикулярну форму ГКМП, з-поміж них в одного хворого діагностовано поєднання мезовентрикулярної та апікальної форм. В усіх обстежених зафіксовано такі фактори ризику раптової серцевої смерті (РСС): товщина міокарда понад 30 мм – у 60 (25,4 %) хворих; апікальна аневризма ЛШ – у 8 (3,3 %); зниження систолічної функції ЛШ (ФВ ЛШ < 50 %) – у 4 (1,6 %); патологічне пізнь контрастне посилення (LGE) – у 164 (69,4 %) осіб.

Висновки. МРТ серця – сучасний, високоточний, потужний метод діагностики, який відіграє ключову роль під час виявлення й оцінювання факторів ризику РСС у пацієнтів із ГКМП. МРТ серця допомагає ідентифікувати пацієнтів із ГКМП і високим ризиком РСС, яким доцільна її профілактика за допомогою імплантованого кардіовертера-дефібрилятора.

Ключові слова:

гіпертрофічна кардіоміопатія, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, порушення ритму серця, методи візуалізації, септальна мієктомія, імплантація кардіовертера-дефібрилятора.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144). С. 171-177

*E-mail: amosov.radiology@gmail.com

The role of cardiac MRI in risk stratification for sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy

M. S. Ishchenko, K. V. Rudenko, V. V. Lazoryshynets, Yu. I. Vitkovskiy, M. O. Tregubova, P. A. Danchenko

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a prevalent genetic heart disease with a worldwide prevalence. Its estimated incidence in young individuals is approximately 1 case per 500 population. HCM in adults can be clinically diagnosed through visualization, either via 2D echocardiography or cardiac magnetic resonance (CMR) imaging, where the maximum thickness of any left ventricular (LV) segment, measured in end-diastolic phase, is 15 mm in the absence of other hypertrophy causes.

Aim. To demonstrate the role and diagnostic capabilities of CMR as a powerful diagnostic tool for detecting and evaluating sudden cardiac death (SCD) risk factors in patients with HCM.

Materials and methods. From January 2022 to September 2023, 236 CMR examinations were conducted and analyzed at the Diagnostic Radiology Department of Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery in patients with suspected HCM. All examinations were performed on a magnetic resonance tomograph "Toshiba Vantage Titan 1.5T" until May 2023, and "Canon Vantage Oriion 1.5T" from May to September 2023, with ECG and respiratory synchronization as well as intravenous injection of gadolinium-based contrast agent (Gadovist 1.0) at a dose of 0.1 mL/kg body weight. Statistical and mathematical data processing was performed by using the Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA) application package.

Results. The mean age of the examined patients was 41 ± 28 years, there were 142 male (60 %) and 94 (40 %) female patients. Symmetric non-obstructive HCM was identified in 39 patients (16.5 %) and 184 patients (78.0 %) had asymmetric obstructive HCM. Apical HCM was diagnosed in 4 patients (1.5 %), and midventricular HCM – in 9 patients (4.0 %) including one patient with a combination of midventricular and apical forms.

Risk factors for SCD were identified in 60 patients (25.4 %) with myocardial thickness exceeding 30 mm, 8 patients (3.3 %) with apical aneurysm, 4 patients (1.6 %) with reduced LV systolic function (LV ejection fraction <50 %), and 164 patients (69.4 %) with pathological late gadolinium enhancement.

Keywords:

hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular hypertrophy, arrhythmia, imaging modalities, septal myectomy, cardioverter-defibrillator implantation.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(3):171-177

Conclusions. CMR is a modern, high-precision and powerful diagnostic method that plays a key role in identifying and assessing SCD risk factors in patients with HCM. CMR helps to identify HCM patients at high SCD risk who may benefit from preventive measures such as implantable cardioverter-defibrillator therapy.

Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) – найпоширеніше генетично детерміноване захворювання серця. Повідомляють, що поширеність ГКМП у загальній популяції в світі становить приблизно 1 випадок на 200–500 осіб. ГКМП характеризується переважно аутосомно-домінантним типом успадкування з майже однаковим розподілом випадків за статтю; втім, є дані, що цю нозологію у жінок діагностують рідше, ніж у чоловіків [1,2].

Клінічний діагноз ГКМП у дорослих пацієнтів може бути встановлений за допомогою візуалізації (2D-ехокардіографії або магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця), коли максимальна товщина будь-якого сегмента лівого шлуночка (ЛШ), виміряна в кінцево-діастолічну фазу серцевого циклу, становить 15 мм і немає інших причин гіпертрофії. Менш виражена гіпертрофія стінки (13–14 мм) може бути діагностичним критерієм, якщо у членів сім'ї пацієнта діагностовано ГКМП або позитивний щодо ГКМП генетичний тест [2,3].

ГКМП може виникнути в будь-якому віці, і більшість пацієнтів мають хороший прогноз із середньостатистичною тривалістю життя. Характерні симптоми – задишка, запаморочення, за грудинний біль і втрата свідомості. ГКМП може супроводжуватись виникненням життєво-грозливих тахіаритмій, зокрема шлуночкової тахікардії або тахіаритмії, що можуть призвести до раптової серцевої смерті (РСС).

РСС – найтяжче ускладнення ГКМП. Саме ГКМП є найчастішою причиною РСС у пацієнтів молодого віку й атлетів. У первинній профілактиці РСС складним залишається виявлення відносно малої групи пацієнтів із найвищим ризиком. Оскільки пароксизми шлуночкової тахікардії визначають під час добового ЕКГ-моніторингу майже у 20 % пацієнтів з ГКМП, оптимальна ідентифікація пацієнтів із високим ризиком РСС є надзвичайно важливою [3].

Імплантований кардіовертер-дефібрилятор (ІКД) довів свою ефективність у профілактиці РСС. Дослідження показали високий рівень належного втручання у первинній і вторинній профілактиці РСС у пацієнтів, що належать до групи високого ризику [1]. Крім того, за результатами низки досліджень, септальна мієктомія може парадоксально знизити ризик аритмічної серцевої смерті [3,4].

За останніми рекомендаціями (2020) Американської асоціації серця та Американського коледжу кардіологів (АНА/АСС) з діагностики та лікування пацієнтів із ГКМП, до вже відомих факторів ризику раптової серцевої смерті (РСС у сімейному анамнезі, виражена гіпертрофія міокарда ЛШ, втрата свідомості без очевидної причини, напади шлуночкової тахікардії) додано апікальну аневризму ЛШ, зниження систолічної функції ЛШ (<50 %) та виражене пізнь контрастне посилення (LGE) >15 %, виявлене під час МРТ серця [3,5].

Крім того, МРТ серця дає змогу оцінити окремі фактори ризику РСС, як-от діаметр лівого передсердя та обструкцію вихідного тракту лівого шлуночка (ВТ ЛШ), на які під час визначення ризику РСС пропонують звертати увагу в рекомендаціях Європейського товариства

кардіологів (ESC) з ведення пацієнтів із кардіоміопатіями [6]. Отже, МРТ серця викликає значний науковий інтерес, зокрем для оцінювання тяжкості хвороби та стратифікації ризику РСС [3,6].

Мета роботи

Показати роль і діагностичні можливості МРТ серця як потужного діагностичного інструменту для виявлення й оцінювання факторів ризику раптової серцевої смерті в пацієнтів із ГКМП.

Матеріали і методи дослідження

У період із січня 2022 року до вересня 2023 року на базі відділення променевої діагностики ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова Національної академії медичних наук України» здійснили й проаналізували 236 МРТ-досліджень серця пацієнтів, у яких припустили ГКМП.

Усі обстеження виконали на магнітно-резонансному томографі Toshiba Vantage Titan 1,5T (до травня 2023 року) та Canon Vantage Oriion 1,5T (з травня до вересня 2023 року). Обстеження виконали з ЕКГ-синхронізацією та синхронізацією за диханням із наступним опрацюванням зображень. Під час МРТ усім хворим внутрішньовенно вводили гадоліній-вмісний парамагнітний контрастний засіб (Гадовіст 1,0) у дозі 0,1 мл/кг маси тіла.

Використали стандартизований протокол сканування для всіх пацієнтів [5]:

1. bSSFP-послідовність у дво-, три-, чотирикамерній проекціях по довгій осі, двокамерній проекції по короткій осі, спеціалізованій проекції на вихідний тракт лівого шлуночка – для визначення маси міокарда, максимальної товщини стінки, об'єму передсердь і функціональних показників шлуночків, оцінювання вихідного тракту лівого шлуночка (включаючи оцінювання анатомо-фізіологічних особливостей мітрального клапана та його підклапанного апарату, що є одним із компонентів обструкції ВТ ЛШ);

2. T2-послідовність у двокамерній, чотирикамерній проекціях по довгій осі, двокамерній проекції по короткій осі – для визначення наявності набряку міокарда;

3. МР-перфузія – для визначення перфузії міокарда (враховуючи, що в усіх пацієнтів із ГКМП може виникати мікровазкулярна ішемія міокарда);

4. Раннь контрастне посилення (EGE) – для визначення гіперемії міокарда та тромбів у порожнинах серця;

5. Пізн контрастне посилення (LGE) – для виявлення фіброзних змін у міокарді [7].

Результати обстежень лікарі-рентгенологи опрацювали й інтерпретували на робочих станціях «Vitre™ Advanced Visualization» із пакетом «Medis® Suite Cardiovascular MR (CVMR)».

Статистичне та математичне опрацювання даних виконали, застосувавши пакет прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результати

Середній вік обстежених становив 41 ± 28 років; з-поміж пацієнтів 142 (60 %) чоловіки і 94 (40 %) жінки. У 39 (16,5 %) хворих виявили симетричну необструктивну форму ГКМП (рис. 2). У 184 (78,0 %) пацієнтів визначили асиметричну обструктивну форму ГКМП із переважним потовщенням переднього та передньо-перетинкового сегментів лівого шлуночка на базальному та середньому рівнях (рис. 1, 5). У 4 (1,5 %) осіб діагностували апікальну форму ГКМП (рис. 3). У 9 (4,0 %) випадках визначили мезовентрикулярну форму ГКМП, з-поміж них в одного хворого діагностували поєднання мезовентрикулярної та апікальної форм (рис. 4).

Середня товщина міокарда ЛШ становила 24 ± 17 мм. Зауважимо, що товщина міокарда понад 30 мм зафіксована у 60 (25,4 %) пацієнтів. Апікальна аневризма лівого шлуночка діагностована у 8 (3,3 %) осіб; зниження систолічної функції лівого шлуночка – у 4 (1,6 %); патологічне пізнє контрастне посилення (LGE) – у 164 (69,4 %) хворих, пізнє контрастне посилення (LGE) понад 15 % від усього міокарда зафіксовано у 64 (27,0 %) осіб.

Наведені фактори, що виявляють під час обстеження пацієнтів на МРТ серця, є основними візуалізаційними чинниками ризику РСС. Їх використовують для стратифікації ризику РСС, за рекомендаціями Американської асоціації серця [3].

Крім того, у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) з ведення пацієнтів із ГКМП пропонують оцінювати ще такі фактори ризику РСС [6]:

1. Вік пацієнта. Для хворих віком менше ніж 16 років визначення ризику РСС не можливе [8];

2. Розмір лівого передсердя. Дилатація лівого передсердя є частим явищем при ГКМП, і його розміри є цінною прогностичною інформацією (рис. 8). В окремих дослідженнях показано прямий зв'язок між розміром лівого передсердя, що кількісно визначений через такі параметри, як об'єм ЛП (>34 мл/м²) або передньо-задній діаметр (>48 мм), і ризиком РСС [9,10];

3. Градієнт на ВТ ЛШ. Якщо градієнт на ВТ ЛШ перевищує 30 мм рт. ст. (у стані спокою), у пацієнтів визначають тісну кореляцію з підвищеним ризиком РСС [11,12,13,14].

Обговорення

ГКМП – доволі поширене захворювання серця, що діагностують у будь-якому віці. Важливою характеристикою ГКМП є її асоціація з раптовою серцевою смертю. Це обґрунтовує важливість оптимізації стратегій профілактики та виявлення пацієнтів із високим ризиком [1,2,3,6]. Для стратифікації ризику РСС у пацієнтів із ГКМП використовують МРТ серця, щоб вивчити візуалізаційні фактори, які наведені в рекомендаціях Американської асоціації серця (2020) [3].

Максимальна товщина стінки ЛШ. Враховуючи, що в окремих пацієнтів із ГКМП максимальна товщина стінки ЛШ може бути занижена (або переоцінена), за даними ехокардіографії, використання МРТ серця дає змогу точно визначити максимальну товщину стінки лівого шлуночка на будь-якому рівні [15]. Товщина міокарда понад 30 мм – один з основних факторів ризику РСС, оскільки при ГКМП визначають прямий зв'язок між ризиком РСС і максимальною товщиною стінки ЛШ [10,11,13,14,15].

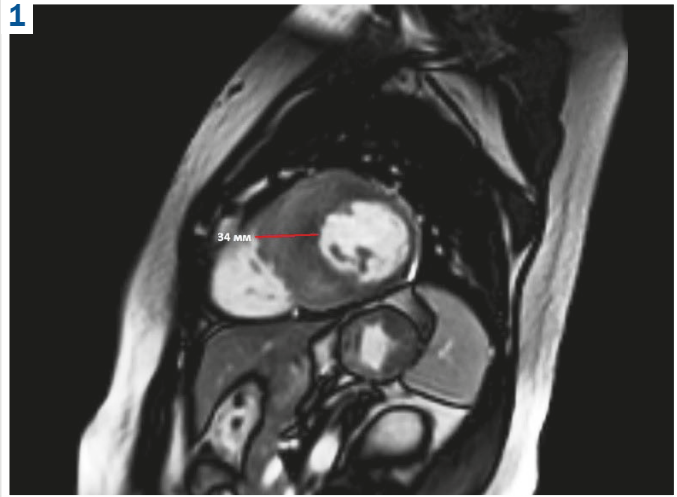


Рис. 1. МРТ серця в ssfp-cine послідовності, проекція по короткій осі. Визначена асиметрична форма ГКМП із максимальним потовщенням стінки в ділянці передньо-перетинкового сегмента ЛШ на серединному рівні – до 34 мм.

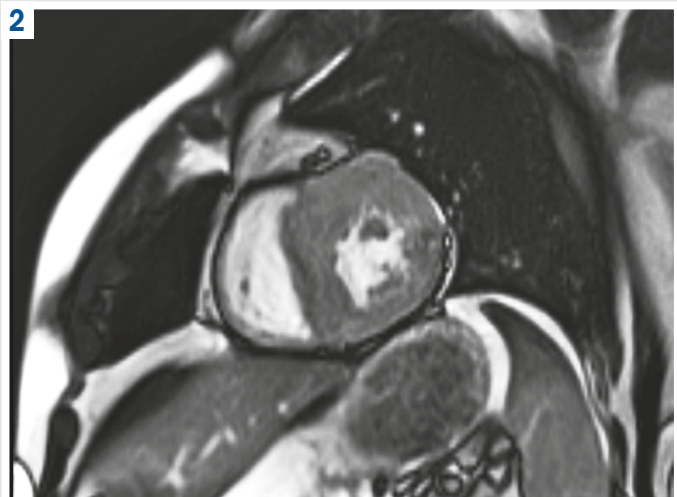


Рис. 2. МРТ серця в ssfp-cine послідовності, проекція по короткій осі. Визначена симетрична форма ГКМП із максимальним потовщенням стінки до 25 мм.

Апікальна аневризма. Апікальну аневризму визначають як локальний дискінетичний або акінетичний сегмент найбільш дистальної частини лівого шлуночка з різко стоншеною стінкою незалежно від розміру (рис. 6). Зауважимо, що під час пізнього контрастного посилення стінка аневризми завжди накопичує контрастну речовину, тобто фактично є рубцем. Враховуючи, що ехокардіографія має вузьке акустичне вікно для оцінювання верхівки, за допомогою цього методу не завжди можна діагностувати апікальну аневризму лівого шлуночка. МРТ характеризується високою роздільною здатністю, і це робить його високочутливим методом для діагностики апікальних аневризм ЛШ [3,9,15,16,17,18].

Зниження систолічної функції ЛШ. Іноді в пацієнтів визначають зниження систолічної функції ЛШ, зокрема ФВ ЛШ становить менше ніж 50 %, що можна визначити за допомогою ехокардіографії або МРТ серця. Такі пацієнти мають вищий ризик РСС порівняно з хворими з нормальною ФВ ЛШ [15,16,19,20].

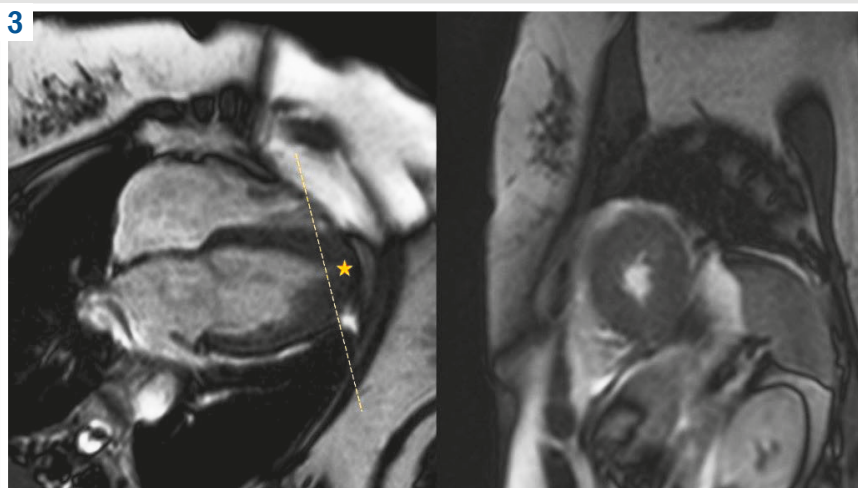


Рис. 3. МРТ серця в ssfr-cine послідовності, чотирикамерна проекція (фото зліва) та проекція по короткій осі (фото справа). Визначена апікальна форма ГКМП із максимальним потовщенням стінки до 22 мм у ділянці апікальних сегментів лівого шлуночка (жовта зірочка на зображенні).

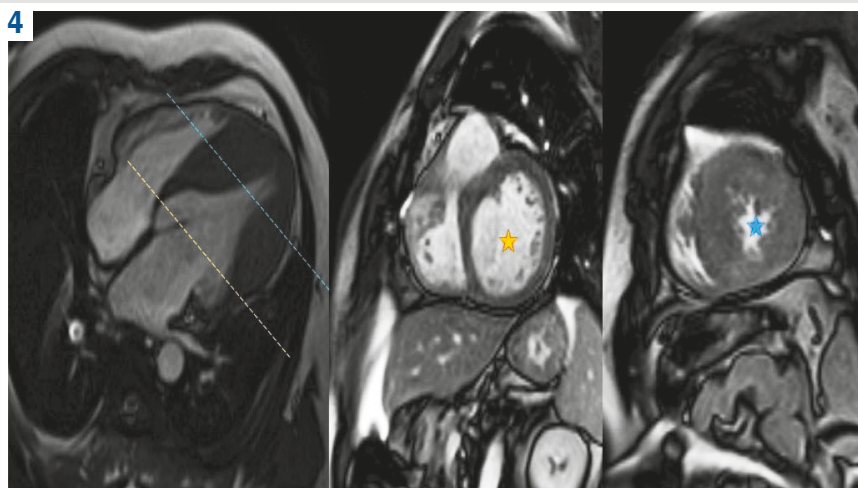


Рис. 4. МРТ серця в ssfr-cine послідовності, чотирикамерна проекція (фото зліва) та проекції по короткій осі на базальному та середньо-апикальному рівнях (фото справа). Виявлена мезовентрикулярно-апикальна форма ГКМП із максимальним потовщенням стінки до 43 мм на середньому та апікальному рівнях лівого шлуночка (жовта зірочка на зображенні показує базальний рівень, синя зірочка – середній апікальний рівень).

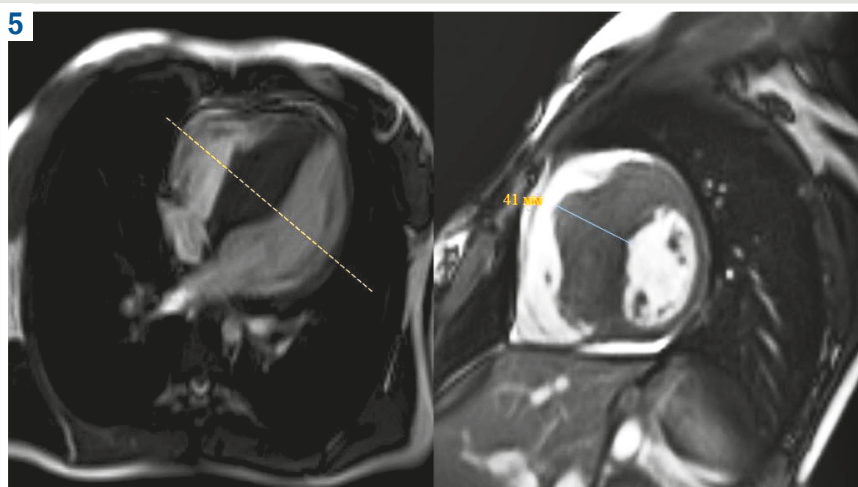


Рис. 5. МРТ серця в ssfr-cine послідовності, чотирикамерна проекція (фото зліва) та проекція по короткій осі на базальному та середньому рівні (фото справа). Визначена асиметрична форма ГКМП із максимальним потовщенням стінки до 41 мм на середньому рівні лівого шлуночка (жовта штрих-лінія показує рівень, на якому розташований зріз двокамерної проекції по короткій осі).

Вимірювання відсотка фіброзу міокарда шлуночків.

МРТ серця – єдиний неінвазивний і високоточний метод для вимірювання фіброзу міокарда шлуночків. LGE є неінвазивним візуалізаційним маркером збільшеного ризику потенційно небезпечних для життя шлуночкових тахіаритмій і прогресування серцевої недостатності з систолічною дисфункцією (рис. 7). Дослідники

стверджують, що великий об'єм LGE (понад 15 % від загальної маси ЛШ) може вдвічі підвищувати ризик РСС [7,15,16,20,21]. Важливі відмінності в патерні та поширенні гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, розміри порожнин серця, а також патерні і розподіл LGE можуть допомогти під час диференціації ГКМП від інших захворювань, що пов'язані з гіпертрофією

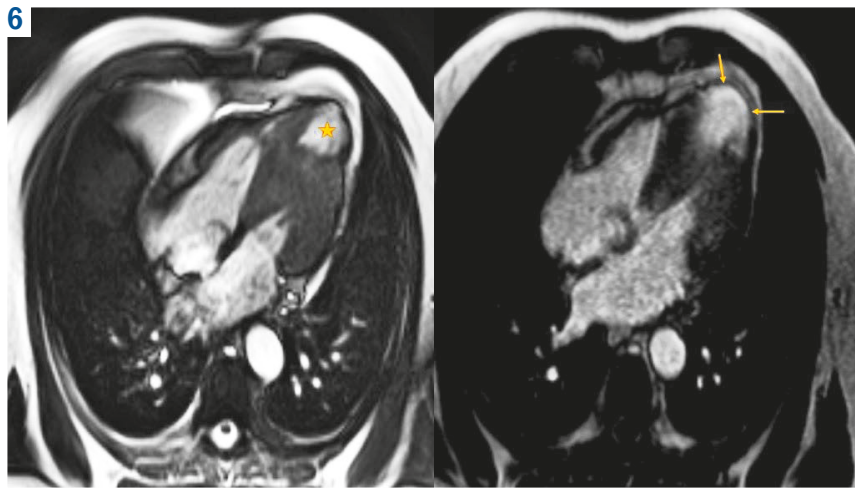


Рис. 6. МРТ серця в чотирикамерній проекції (зображення зліва – ssfp cine, справа – LGE). Визначена типова апікальна аневіризма лівого шлуночка у пацієнта з необструктивною формою ГКМП (жовта зірочка – апікальна аневіризма, жовті стрілки – рубцеві зміни, виявлені під час LGE).

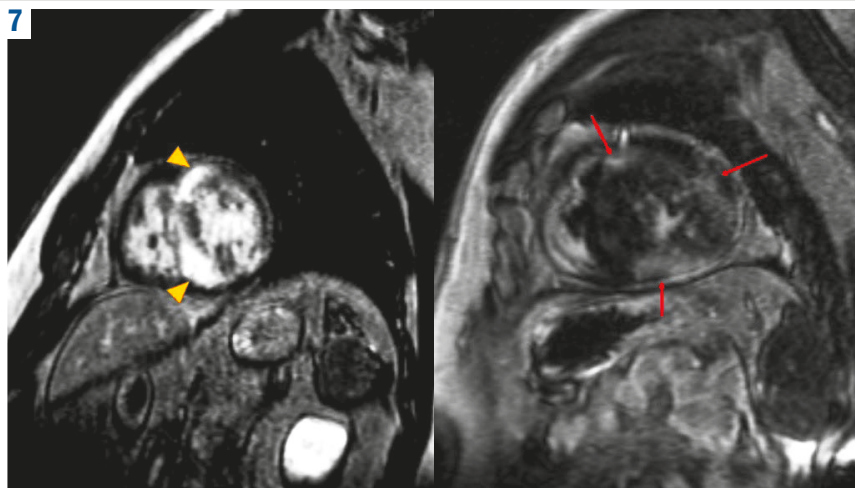


Рис. 7. МРТ серця в проекції короткої осі, LGE-послідовність у двох пацієнтів із ГКМП. Визначено різні варіанти типового для ГКМП пізнього контрастного посилення (LGE). Осередки фіброзу позначені жовтими стрілками справа та червоними стрілками зліва. У пацієнта на фото справа виявлено також зниження систолічної функції лівого шлуночка до 47 % через істотні фіброзні зміни міокарда лівого шлуночка.

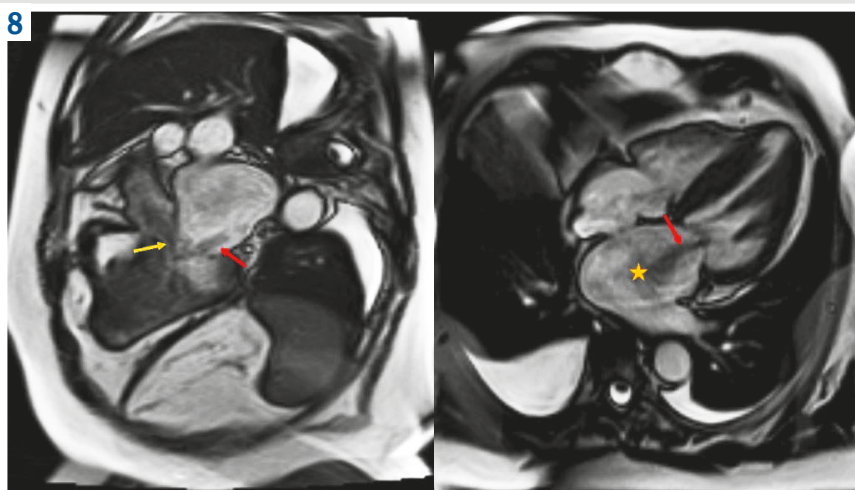


Рис. 8. МРТ серця в три- і чотирикамерній проекції в ssfp-cine послідовності. Визначена виражена обструкція ВТ ЛШ (жовта стрілка показує значне передньо-систолічне підтягування (SAM) до міжшлуночкової перетинки та турбулентний хід крові в бік аорти), виражена мітральна недостатність (червона стрілка на обох фото), різка дилатація лівого передсердя (жовта зірочка).

міокарда, включаючи спадкові кардіоміопатії (хвороба Фабрі), інфільтративні кардіоміопатії (амілоїдоз серця) або стани зі значною вторинною гіпертрофією, що спричинена перевантаженням тиском (гіпертензивне серце) [3, 16, 21, 22].

У нашому дослідженні підтверджено високу ефективність МРТ під час виявлення й оцінювання факторів

ризиків РСС у пацієнтів із ГКМП. Визначили різні форми захворювання, включаючи симетричну необструктивну, асиметричну обструктивну й апікальну форму. За допомогою МРТ визначили й інші фактори ризику РСС, що дало змогу ефективно оцінити ризик у таких пацієнтів та визначити оптимальні стратегії лікування й профілактики РСС.

Результати цього дослідження підтверджують важливість і необхідність використання МРТ серця під час діагностики та стратифікації ризику РСС у пацієнтів із ГКМП. Цей метод дає змогу ефективно діагностувати захворювання, оцінити його тяжкість, виявити візуалізаційні фактори ризику РСС і вчасно вжити профілактичних заходів для запобігання РСС.

Висновки

1. ГКМП є найчастішою причиною РСС у пацієнтів молодого віку й атлетів.
2. МРТ серця – сучасний, високоточний, неінвазивний метод діагностики, який разом з оцінюванням клініко-анамнестичних даних відіграє ключову роль у виявленні пацієнтів із ГКМП і високим ризиком щодо РСС. Цим пацієнтам рекомендована первинна чи вторинна профілактика РСС за допомогою ІКД окремо або в комбінації з виконанням септальної мієктомії.
3. МРТ серця дає чимало додаткової інформації, яку можна використати під час лікування, для контролю терапії та диференціальної діагностики різних хвороб, що супроводжуються гіпертрофією міокарда лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення факторів ризику РСС, які можна виявляти за допомогою МРТ серця, у пацієнтів із ГКМП. Для цього можливе ширше використання МРТ серця в осіб із ГКМП, доцільне застосування стандартизованих протоколів сканування. Це сприятиме своєчасному виявленню факторів ризику РСС, точнішому оцінюванню ризику, а також дасть змогу покращити профілактику РСС у пацієнтів із ГКМП.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 29.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.04.2024

Відомості про авторів:

Іщенко М. С., лікар-рентгенолог відділення променевої діагностики, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-4166-7173

Руденко К. В., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, заступник директора з лікувально-координаційної роботи, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-1508-9293

Лазоришинець В. В., д-р мед. наук, професор, академік НАМН України, чл.-кор. НАН України, директор ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-1748-561X

Вітковський Ю. І., лікар-рентгенолог відділення променевої діагностики, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-7765-3013

Трегубова М. О., лікар-рентгенолог, зав. відділення променевої діагностики, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-9758-0018

Данченко П. А., лікар-хірург відділення хірургічного лікування патології міокарда, трансплантації та механічної підтримки серця та легень, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-2111-7510

Information about the authors:

Ishchenko M. S., MD, Radiologist, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director of Therapeutic and Coordinating Work, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Lazoryshynets V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Director of National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Vitkovskiy Yu. I., MD, Radiologist, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Tregubova M. O., MD, Radiologist, Head of Radiology Department, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Danchenko P. A., MD, Surgeon, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

References

1. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Evolution of risk stratification and sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy: Twenty years with the implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2021;18(6):1012-23. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.01.019
2. Elliott PM, Anastakis A, Borgers MA, Borggreffe M, Cecchi F, Charon P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
3. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e558-e631. doi: 10.1161/CIR.0000000000000937
4. Desai MY, Smedira NG, Dhillon A, Masri A, Wazni O, Kanj M, et al. Prediction of sudden death risk in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Potential for refinement of current criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(2):750-9.e3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.03.150
5. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020 Feb 24;22(1):17. doi: 10.1186/s12968-020-00607-1
6. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194
7. Ismail TF, Jabbour A, Gulati A, Mallorie A, Raza S, Cowling TE, et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2014;100(23):1851-8. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305471
8. Balaji S, DiLorenzo MP, Fish FA, Etheridge SP, Aziz PF, Russell MW, et al. Risk factors for lethal arrhythmic events in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and an implantable defibrillator: An international multicenter study. *Heart Rhythm*. 2019;16(10):1462-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.04.040
9. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, Garberich RF, Wang W, Link MS, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Apical Aneurysm: Implications for Risk Stratification and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):761-73. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.063
10. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, van Zwet EW, Delgado V, Schali J, et al. Global Longitudinal Strain and Left Atrial Volume Index Provide Incremental Prognostic Value in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):e005706. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005706
11. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac

- death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014;35(30):2010-20. doi: [10.1093/eurheartj/eh439](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh439)
12. Elliott PM, Gimeno JR, Tomé MT, Shah J, Ward D, Thaman R, et al. Left ventricular outflow tract obstruction and sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27(16):1933-41. doi: [10.1093/eurheartj/ehl041](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl041)
 13. Vamos M, Healey JS, Wang J, Connolly SJ, Mabo P, Van Erven L, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: A SIMPLE substudy. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):386-92. doi: [10.1016/j.hrthm.2017.11.020](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.11.020)
 14. Maron BJ, Dearani JA, Ommen SR, Maron MS, Schaff HV, Nishimura RA, et al. Low Operative Mortality Achieved With Surgical Septal Myectomy: Role of Dedicated Hypertrophic Cardiomyopathy Centers in the Management of Dynamic Subaortic Obstruction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1307-8. doi: [10.1016/j.jacc.2015.06.1333](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1333)
 15. Ramchand J, Fava AM, Chetrit M, Desai MY. Advanced imaging for risk stratification of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2020 Jul;106(14):1111-2. doi: [10.1136/heartjnl-2020-316770](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316770)
 16. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130(6):484-95. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094)
 17. Ichida M, Nishimura Y, Kario K. Clinical significance of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy patients: the role of diagnostic electrocardiography. *J Cardiol*. 2014;64(4):265-72. doi: [10.1016/j.jjcc.2014.02.011](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.02.011)
 18. Wang W, Lian Z, Rowin EJ, Maron BJ, Maron MS, Link MS. Prognostic Implications of Nonsustained Ventricular Tachycardia in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(3):e004604. doi: [10.1161/CIRCEP.116.004604](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004604)
 19. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, Patel PP, Koethe B, Wells S, et al. Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(24):3033-43. doi: [10.1016/j.jacc.2020.04.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.045)
 20. Killu AM, Park JY, Sara JD, Hodge DO, Gersh BJ, Nishimura RA, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Europace*. 2018;20(1):82-8. doi: [10.1093/europace/euw327](https://doi.org/10.1093/europace/euw327)
 21. Mentias A, Raeisi-Giglou P, Smedira NG, Feng K, Sato K, Wazni O, et al. Late Gadolinium Enhancement in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Preserved Systolic Function. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):857-70. doi: [10.1016/j.jacc.2018.05.060](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.060)
 22. Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, et al. Prognostic Value of LGE-CMR in HCM: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12):1392-1402. doi: [10.1016/j.jcmg.2016.02.031](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.031)

Рівні біомаркерів sST2 і NT-proBNP у пацієнтів із гострим коронарним синдромом і субклінічним гіпотиреозом

Н. Б. Кузь *^{B,C,D}, Т. М. Соломенчук ^{A,E,F}

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Ключові слова: біомаркери, sST2, NT-proBNP, гострий коронарний синдром, серцева недостатність, функція щитоподібної залози, субклінічний гіпотиреоз, тиреотропний гормон.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144). С. 178-183

*E-mail: nanaknb18@gmail.com

Мета роботи – оцінити рівні розчинної форми стимулювального фактора росту, що експресується геном 2 (sST2), та N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) залежно від наявності супутнього субклінічного гіпотиреозу (СГ).

Матеріали і методи. У дослідження залучили 125 пацієнтів із ГКС віком від 36 до 81 років (середній вік – 60,98 ± 0,81 року). За станом функції щитоподібної залози (ЩЗ) хворих поділили на дві групи. У першу (I) групу залучили 51 (40,8 %) хворого на СГ (рівень тиреотропного гормону (ТТГ) – >4,0 мкМО/мл), середній вік – 62,51 ± 1,18 року; II групу – 74 (59,2 %) пацієнти з нормальною функцією ЩЗ (рівень ТТГ – 0,4–4,0 мкМО/мл), середній вік – 59,93 ± 1,08 року. Стан СГ визначали при рівні ТТГ >4,0 мкМО/мл та рівні вільного тироксину (FT4) у сироватці крові в межах норми.

Результати. У групі пацієнтів із ГКС та СГ (I) виявлено достовірно вищі середні рівні sST2 і NT-proBNP порівняно з хворими без порушень функції ЩЗ (II): 46,6 (27,9; 57,7) нг/мл (I) проти 29,9 (22,0; 38,5) нг/мл (II), $p = 0,001$; 173,0 (103,4; 1005,1) нг/л (I) проти 95,9 (71,8; 178,6) нг/л (II), $p = 0,0001$ відповідно. Серед пацієнтів із ГКС і СГ (I) в 1,94 раза частіше визначали рівень sST2 35–70 нг/мл, у 2,28 раза – sST2 становив >70 нг/мл порівняно з хворими із ГКС без порушення функції ЩЗ (II): на 22,74 % (47,06 ± 6,99 % (I) проти 24,32 ± 4,99 % (II), $p = 0,008$) та на 15,81 % (21,57 ± 5,76 % (I) проти 9,46 ± 3,40 % (II), $p < 0,05$) відповідно. У групі ГКС і СГ (I) виявлено на 75,67 % достовірно більшу частку осіб із рівнем NT-proBNP >600 нг/л (33,33 ± 6,60 % (I) проти 8,11 ± 3,17 % (II), $p = 0,001$) порівняно з групою хворих із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II). У 2,31 раза частіше зафіксували рівень NT-proBNP <125 нг/л у групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) порівняно з хворими із ГКС і СГ (I): на 36,06 % (63,51 ± 5,60 % (II) проти 27,45 ± 6,25 % (I), $p = 0,00002$). У результаті оцінювання зв'язку між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP встановлено достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок у групі пацієнтів із ГКС і СГ (I) – коефіцієнт кореляції (r) = 0,775, $p < 0,001$. У групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) визначили середньої сили кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP ($r = 0,678$, $p < 0,001$).

Висновки. У групі пацієнтів із ГКС і помірно зниженою функцією ЩЗ (СГ) визначили достовірно вищі середні рівні sST2 і NT-proBNP і вірогідно більшу частку осіб із рівнями sST2 ≥35 нг/мл, NT-proBNP >600 нг/л порівняно з групою пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ. Ці результати можуть свідчити про вищий ризик розвитку, прогресування й ускладнень серцевої недостатності (СН) внаслідок більшої ймовірності міокардіального фіброзу та наступного ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із ГКС і СГ. Встановили достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP у групі пацієнтів із ГКС і СГ (I) – $r = 0,775$, $p < 0,001$. У групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP виявився менш вираженим – $r = 0,678$, $p < 0,001$. Визначення комбінації цих біомаркерів може бути більш інформативним для діагностики та прогнозування перебігу СН у пацієнтів із ГКС і супутньою дисфункцією ЩЗ, ніж дослідження окремих біомаркерів. Так, одночасне підвищення sST2 і NT-proBNP понад припустимі значення дає змогу виокремити групу особливо високого ризику виникнення та прогресування СН з-поміж пацієнтів із ГКС.

Keywords: biomarkers, sST2, NT-proBNP, acute coronary syndrome, heart failure, thyroid function, hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(3):178-183

Levels of sST2 and NT-proBNP biomarkers in patients with acute coronary syndrome and subclinical hypothyroidism

N. B. Kuz, T. M. Solomenchuk

Aim. To evaluate the levels of soluble growth stimulator gene 2 (sST2) protein and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with acute coronary syndrome (ACS) depending on the presence of concomitant subclinical hypothyroidism (SH).

Materials and methods. 125 patients with ACS aged 36 to 81 years (mean age – 60.98 ± 0.81 years) were included in the study. All the patients were divided into two groups according to the state of thyroid function. Group I consisted of 51 patients (40.8 %) with SH (thyroid-stimulating hormone (TSH) level >4 μIU/mL), mean age – 62.51 ± 1.18 years; Group II – 74 patients (59.2 %) with normal thyroid function (TSH level 0.4–4.0 μIU/mL), mean age – 59.93 ± 1.08 years. The state of SH was diagnosed at a TSH level of >4.0 μIU/mL and a serum free thyroxine (FT4) level within the normal range.

Results. In the group of patients with ACS and SH (I), significantly higher mean levels of sST2 and NT-proBNP have been found compared to patients without thyroid dysfunction (II), 46.6 (27.9; 57.7) ng/ml (I) vs. 29.9 (22.0; 38.5) ng/ml (II), $p = 0.001$ and 173.0 (103.4; 1005.1) ng/l (I) vs. 95.9 (71.8; 178.6) ng/l (II), $p = 0.0001$, respectively. Among patients with ACS and SH (I), the sST2 level of 35–70 ng/ml was 1.94 times more often, and sST2 >70 ng/ml was 2.28 times more often as compared to those in patients with ACS without thyroid dysfunction (II), 22.74 % (47.06 ± 6.99 % (I) vs. 24.32 ± 4.99 % (II), $p = 0.008$) and 15.81 % (21.57 ± 5.76 % (I) vs. 9.46 ± 3.40 % (II), $p < 0.05$), respectively. The study on NT-proBNP levels in ACS patients with SH (I) has revealed a 75.67 % significantly higher proportion of individuals with NT-proBNP levels > 600 ng/L (33.33 ± 6.60 % (I)) as compared

to ACS patients with normal thyroid function (II) ($8.11 \pm 3.17\%$ (II), $p = 0.001$). The level of NT-proBNP <125 ng/l has been detected 2.31 times more often in the group of ACS patients with normal thyroid function (II) compared to that in ACS patients with SH (I), by 36.06% ($63.51 \pm 5.60\%$ (II) vs. $27.45 \pm 6.25\%$ (I), $p = 0.00002$). A significant strong positive correlation has been found in the group of ACS patients with SH (I) (correlation coefficient ($r = 0.775$, $p < 0.001$) in assessing the relationship between the mean levels of sST2 and NT-proBNP. In the group of ACS patients with normal thyroid function (II), a moderate correlation has been found between the mean levels of sST2 and NT-proBNP ($r = 0.678$, $p < 0.001$).

Conclusions. In the group of ACS patients with moderately reduced thyroid function (SH), significantly higher mean levels of sST2 and NT-proBNP and significantly higher percentage of individuals with sST2 levels ≥ 35 ng/mL, NT-proBNP >600 ng/L have been detected compared to the group of ACS patients with normal thyroid function. These results may indicate a higher risk of development, progression and complications of heart failure due to a higher probability of myocardial fibrosis and subsequent left ventricular remodeling in ACS patients with SH. The significant strong positive correlation has been found between the mean levels of sST2 and NT-proBNP in the group of ACS patients with SH (I) ($r = 0.775$, $p < 0.001$). In the group of ACS patients with normal thyroid function (II), the correlation between the mean levels of sST2 and NT-proBNP was less pronounced ($r = 0.678$, $p < 0.001$). Combined assessment of these biomarkers may be more informative for the diagnosis and prognosis of heart failure in ACS patients with concomitant thyroid dysfunction than measurements of individual biomarkers. In particular, the simultaneous increase in sST2 and NT-proBNP above reference values allows to identify a very high-risk group for heart failure occurrence and progression in ACS patients.

Впродовж останніх десятиліть у кардіологічну практику широко впроваджують використання біомаркерів, що характеризують різні патофізіологічні шляхи розвитку та прогресування серцевої недостатності (СН). Найбільшої уваги з-поміж них потребують N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) – біомаркер біомеханічного стресу та розчинна форма стимулювального фактора росту, що експресується геном 2 (sST2), – біомаркер міокардіального фіброзу. Вчасне їх залучення до діагностичного алгоритму може сприяти ранній верифікації діагнозу СН, стратифікації ризиків її прогресування та визначенню тактики лікування пацієнтів [1].

Натрійуретичні пептиди (НУП) – кардіопротекторні гормони, що виділяються кардіоіоцитами у відповідь на перевантаження міокарда тиском та об'ємом [1]. Відомою є роль визначення НУП (В-типу натрійуретичного пептиду (BNP) і NT-proBNP) для діагностики та стратифікації ризиків СН, що включені до більшості національних і міжнародних рекомендацій щодо серцевої недостатності після схвалення FDA у 2000 році [2].

Ще один перспективний біомаркер для стратифікації ризиків СН – sST2 [1]. Він продукується передусім поза межами серця у відповідь на гемодинамічне перевантаження, запалення та профіброзні зміни, що також є характерним для СН [3]. Оскільки sST2 не є кардіоспецифічним біомаркером, експерти не рекомендують використовувати його для прямої діагностики СН, проте його вважають корисним для стратифікації ризиків СН внаслідок процесів фіброзування. Згідно з даними метааналізу, у який залучено 4835 пацієнтів із гострою серцевою недостатністю (ГСН), встановлено: рівні sST2 під час госпіталізації, випуски зі стаціонара були прогностичними факторами смерті від усіх причин (HR 2,46 [1,80–3,37] і 2,06 [1,37–3,11] відповідно) та серцево-судинної смерті зокрема (HR 2,29 [1,41–3,73] і 2,20 [1,48–3,25] відповідно). Крім того, рівень sST2 передбачав імовірність повторної госпіталізації з приводу СН (HR 1,54 [1,03–2,32]) [4].

У дослідженні S. Boisot et al. показано користь повторного визначення sST2 під час госпіталізації пацієнтів із СН для прогнозування смертності впродовж трьох наступних місяців незалежно від BNP або NT-proBNP [5]. У метааналізі M. Emdin et al. підтверджено важливу

роль дослідження sST2 для стратифікації ризику прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН). Прогностичне значення рівнів sST2 у пацієнтів із ХСН при цьому було незалежним від рівнів NT-proBNP та високочутливого тропоніну Т (hs-TnT) [6].

Згідно з настановами Американського коледжу кардіологів / Американської асоціації серця (ACC/AHA) 2017 року, вимірювання sST2 може бути рекомендоване для прогностичного оцінювання пацієнтів із ХСН [7]. Втім, на думку експертів європейських настанов (ESC), поки що недостатньо доказів для рекомендацій визначення sST2 у клінічній практиці [8].

Зауважимо, що серед багатьох чинників серцева дисфункція з розвитком надалі клінічної картини СН може бути зумовлена також порушенням функції щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема станом гіпотиреозу. Крім того, знижену функцію ЩЗ пов'язують із посиленням проатерогенних змін ліпідного профілю, прискоренням розвитку та прогресування атеросклерозу з виникненням надалі гострого коронарного синдрому (ГКС). Тому крім наведених біомаркерів доцільно вивчати рівні гормонів ЩЗ у пацієнтів із ГКС та ознаками СН, особливо в осіб із субклінічними формами її дисфункції. Субклінічний гіпотиреоз (СГ) характеризується підвищеним рівнем тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальному рівні тироксину (Т4). Поширеність субклінічного гіпотиреозу становить 3–15% [9]. Встановили, що наявність субклінічної дисфункції ЩЗ (субклінічний гіпотиреоз / гіпертиреоз) асоціюється з підвищенням ризику СН [10]. Тому в настановах ACC/AHA щодо діагностики та лікування серцевої недостатності у дорослих рекомендовано обов'язково досліджувати функцію ЩЗ [11].

У метааналізі G. Yang et al., де проаналізовано дані 21 221 пацієнта з СН, вивчали прогностичні наслідки СН при супутньому СГ. Підтверджено, що СГ пов'язаний із несприятливим прогнозом у хворих на СН. СГ підвищує ризик смертності від усіх причин і смертності внаслідок серцево-судинних подій та/або госпіталізації пацієнтів із СН порівняно з хворими з нормальною функцією ЩЗ [10].

Діагностування СГ може бути потенційно корисним предиктором ускладнень і віддаленого прогнозу в пацієнтів із ГКС. Особливо актуальним залишається вивчення зв'язку між рівнями sST2 і NT-proBNP у пацієнтів із ГКС залежно від функції ЩЗ.

Мета роботи

Оцінити рівні розчинної форми стимулювального фактора росту, що експресується геном 2 (sST2), та N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом залежно від наявності супутнього субклінічного гіпотиреозу.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 125 пацієнтів із ГКС віком від 36 до 81 років (середній вік – $60,98 \pm 0,81$ року). За станом функції ЩЗ усіх хворих поділили на дві групи. У першу (I) групу залучили 51 (40,8 %) хворого на СГ (рівень тиреотропного гормону (ТТГ) – $>4,0$ мкМО/мл), середній вік – $62,51 \pm 1,18$ року; II групу – 74 (59,2 %) пацієнти з нормальною функцією ЩЗ (рівень ТТГ – $0,4\text{--}4,0$ мкМО/мл), середній вік – $59,93 \pm 1,08$ року. Серед усіх обстежених із ГКС частка осіб із нестабільною стенокардією (НС) становила 28,8 %, з інфарктом міокарда (ІМ) – 71,2 %. Так, у I групі частка пацієнтів із НС становила 23,53 %, з ІМ – 76,47 %; а в II групі – 32,43 % і 67,57 % відповідно, без вірогідної різниці між групами дослідження, $p > 0,05$.

Кров для дослідження брали зранку натще на першу – другу добу госпіталізації хворих у Центр серця та судин, відділення кардіології та реперфузійної терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова». Для оцінювання функції ЩЗ у хворих, яких залучили до дослідження, визначали рівень ТТГ і вільного тироксину (FT4) методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Immuno Chem-2100 на базі сертифікованої лабораторії Шпиталю імені Митрополита Андрея Шептицького з використанням наборів реактивів для кількісного визначення TSH ELISA (NovaTec, Німеччина) та Free T4 ELISA (NovaTec, Німеччина) відповідно. Також визначали вміст сироваткових NT-proBNP і sST2, застосовуючи набори реактивів NT-proBNP ELISA (Wuhan Fine Biotech, China) і Presage ST2 Assay (Critical Diagnostics, USA).

Функцію ЩЗ оцінювали відповідно до настанов American Thyroid Association і European Thyroid Association. Згідно з ними, як нормальний визначають рівень ТТГ від 0,4 до 4,0 мкМО/мл. Стан СГ визначають, якщо рівень ТТГ становить $>4,0$ мкМО/мл, а рівень FT4 у сироватці крові відповідає нормі [12, 13, 14].

У дослідження не залучали хворих із рівнем ТТГ $<0,4$ мкМО/мл, після операцій на ЩЗ (лобектомія ЩЗ, стан після резекції щитовидної залози), опромінення ший або радіоїодтерапії в анамнезі, з інфекційними, онкологічними, гематологічними захворюваннями, порушенням мозкового кровообігу, захворюваннями надниркових залоз, тяжкими соматичними захворюваннями у період загострення і в стадії декомпенсації (тяжка ниркова, печінкова, дихальна недостатність), аритміями з вираженими розладами гемодинаміки, декомпенсованим цукровим діабетом (ЦД), психічними захворюваннями, коматозними станами будь-якої етіології.

Усі пацієнти підписали інформовану добровільну згоду на участь у науковому дослідженні.

Статистично результати опрацювали, використавши програми Microsoft Office Excel 2021 та Statistica 10.0.

Достовірність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента у разі нормального розподілу та U-критерію Манна–Вітні при розподілі, що відрізнявся від нормального. Показники наведено як середнє значення та похибка середнього значення ($M \pm m$), а також як медіана (Me) та міжквартильний інтервал (Q25; Q75). Взаємозв'язки оцінювали за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном. Різницю показників вважали достовірною, якщо рівень значущості >95 % ($p < 0,05$).

Результати

У групі пацієнтів із ГКС і СГ (I) встановили достовірно вищі середні значення sST2 і NT-proBNP порівняно з хворими без порушень функції ЩЗ (II). Так, середні рівні sST2 становили $46,6$ (27,9; 57,7) нг/мл (I) проти $29,9$ (22,0; 38,5) нг/мл (II), $p = 0,001$; NT-proBNP – $173,0$ (103,4; 1005,1) нг/л (I) проти $95,9$ (71,8; 178,6) нг/л (II), $p = 0,0001$. Згідно з результатами, що одержали, у половини обстежених I групи рівень sST2 становив $27,9\text{--}57,7$ нг/мл, у 25 % осіб – $\leq 27,9$ нг/мл, у ще 25 % – $\geq 57,7$ нг/мл. У II групі у 50 % хворих рівень sST2 становив від $22,0$ нг/мл до $38,5$ нг/мл, у 25 % – $\leq 22,0$ нг/мл, у ще 25 % – $\geq 38,5$ нг/мл. Рівень NT-proBNP у половини обстежених I групи становив $103,4\text{--}1005,1$ нг/л, у 25 % випадків – $\leq 103,4$ нг/л, у 25 % – $\geq 1005,1$ нг/л. У половини пацієнтів II групи рівень NT-proBNP становив від $71,8$ нг/л до $178,6$ нг/л, у 25 % – $\leq 71,8$ нг/л, у 25 % – $\geq 178,6$ нг/л (табл. 1).

У групах дослідження хворих поділили залежно від рівня експресії sST2, використовуючи алгоритм Aneta Aleksova et al., розроблений для застосування при ГКС (тип 1 і 2 інфаркту міокарда (ІМ)). За ним пацієнтів поділили на 3 класи залежно від прогнозу ймовірності несприятливого ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) з розвитком надалі серцевої недостатності в пацієнтів із ГКС: при sST2 <35 нг/мл – не спостерігають активації процесів фіброзу (несприятливе ремоделювання малоімовірне), при sST2 $35\text{--}70$ нг/мл – помірна активація процесів фіброзу (несприятливе ремоделювання більш імовірне), sST2 >70 нг/мл – висока ймовірність активації нейгормональних реакцій і процесів фіброзу з наступним ремоделюванням ЛШ [15].

Згідно з результатами нашого дослідження, у групі пацієнтів із ГКС і СГ (I) порівняно з хворими із ГКС без порушення функції ЩЗ (II) в 1,94 раза частіше рівень sST2 становив $35\text{--}70$ нг/мл, а sST2 у 2,28 раза частіше дорівнював >70 нг/мл: на $22,74$ % ($47,06 \pm 6,99$ % (I) проти $24,32 \pm 4,99$ % (II), $p = 0,008$) та на $15,81$ % ($21,57 \pm 5,76$ % (I) проти $9,46 \pm 3,40$ % (II), $p < 0,05$) відповідно. Разом із тим, у групі з ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) визначили на $34,85$ % достовірно більшу частку осіб з імовірно мінімальною активністю процесів фіброзу (sST2 <35 нг/мл) порівняно з групою ГКС і СГ (I): $66,22 \pm 5,50$ % (II) проти $31,37 \pm 6,50$ % (I) відповідно, $p = 0,00005$ (табл. 2). Ці дані свідчать про більшу ймовірність міокардального фіброзу та наступного ремоделювання ЛШ із розвитком СН в осіб із ГКС і супутнім СГ.

В International Collaboration on NT-proBNP study (ICON) встановлено специфічність, чутливість і прогностичне значення концентрації NT-proBNP у хворих

Таблиця 1. Рівні sST2 і NT-proBNP у сироватці крові пацієнтів із гострим коронарним синдромом і субклінічним гіпотиреозом (I) та нормальною функцією щитоподібної залози (II)

Показник, одиниці вимірювання	I група, n = 51	II група, n = 74	p-value
sST2, нг/мл	46,6 (27,9; 57,7)*	29,9 (22,0; 38,5)	0,001
NT-proBNP, нг/л	173,0 (103,4; 1005,1)**	95,9 (71,8; 178,6)	0,0001

*: p = 0,001; **: p = 0,0001 – достовірність різниці між групами дослідження.

Таблиця 2. Розподіл хворих залежно від рівнів sST2 щодо ймовірності активації процесів фіброзу у групах пацієнтів із гострим коронарним синдромом і субклінічним гіпотиреозом (I) та з нормальною функцією ЩЗ (II) [15]

Рівень sST2	I група, n = 51	II група, n = 74	p-value
<35 нг/мл	31,37 ± 6,50 % [#]	66,22 ± 5,50 %	0,00005
35–70 нг/мл	47,06 ± 6,99 %*	24,32 ± 4,99 %	0,008
>70 нг/мл	21,57 ± 5,76 %**	9,46 ± 3,40 %	<0,05

[#]: p < 0,001; *: p < 0,01; **: p < 0,05 – достовірність різниці між групами дослідження.

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів залежно від рівнів NT-proBNP щодо ймовірності діагностики серцевої недостатності у групах пацієнтів із гострим коронарним синдромом і субклінічним гіпотиреозом (I) та з нормальною функцією ЩЗ (II) [16]

Рівень NT-proBNP	I група 40, n = 51	II група, n = 74	p-value
<125 нг/л СН малоімовірна	27,45 ± 6,25 % [#]	63,51 ± 5,60 %	0,00002
125–600 нг/л «Сіра зона»	39,22 ± 6,84 %	28,38 ± 5,24 %	>0,05
>600 нг/л СН ймовірна	33,33 ± 6,60 % [#]	8,11 ± 3,17 %	0,001

*: p ≤ 0,001 достовірність різниці між групами дослідження.

на гостру серцеву недостатність. За результатами, що одержали дослідники, рівень NT-proBNP <300 нг/л майже на 90 % виключає ГСН [16]. Ці дані наведено у настановах Європейського товариства кардіологів (2021 р.) з ведення хворих на гостру та хронічну СН. Згідно з цими рекомендаціями, критерієм виключення гострої та хронічної СН є рівні NT-proBNP <300 нг/л та <125 нг/л відповідно [17].

Показники, встановлені у групах хворих, проаналізували залежно від рівнів NT-proBNP, використали референтні значення дослідження ICON [16]. До «сірої зони» (рівень NT-proBNP становить 125–600 нг/л) належать пацієнти, у яких причиною підвищеного рівня NT-proBNP може бути і кардіальна, і некардіальна патологія. Ці хворі потребують дообстеження для верифікації СН, оскільки на підвищення рівня NT-proBNP можуть впливати цукровий діабет, хронічне захворювання нирок, гостре порушення мозкового кровообігу та інші стани [2,18].

У групі ГКС і СГ (I) виявлено на 75,67 % достовірно більшу частку осіб із високою ймовірністю СН (NT-proBNP становив >600 нг/л) – 33,33 ± 6,60 % (I), а в групі ГКС і нормальної функції ЩЗ (II) – 8,11 ± 3,17 %, p = 0,001. У 2,31 раза частіше зафіксували рівень NT-proBNP <125 нг/л у групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) порівняно з хворими із ГКС і СГ (I): на 36,06 % (63,51 ± 5,60 % (II) проти 27,45 ± 6,25 % (I), p = 0,00002). Не виявили достовірної міжгрупової різниці між частками осіб I та II груп із рівнем NT-proBNP 125–600 нг/л: 39,22 ± 6,84 % (I) та 28,38 ± 5,24 % (II), p > 0,05 (табл. 3). Ці результати можуть свідчити про більшу ймовірність СН у пацієнтів із ГКС і СГ.

Проаналізували зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP. Встановили достовірний сильний прямий кореляційний зв'язок у групі пацієнтів із ГКС

і СГ (I) – коефіцієнт кореляції (r) = 0,775, p < 0,001. У групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP виявився менш вираженим – r = 0,678, p < 0,001. Результати дослідження свідчать, що визначення комбінації цих біомаркерів може бути інформативнішим для діагностики та прогнозування СН у пацієнтів із ГКС і супутньою дисфункцією ЩЗ.

Обговорення

Нині добре обґрунтовано й науково підтверджено асоціацію СГ і підвищеного ризику ішемічної хвороби серця, СН в осіб, молодших за 65 років [19,20]. Незважаючи на те, що СГ пов'язаний зі збільшенням ризику СН [21,22], взаємозв'язок між СГ і розвитком СН, клінічними наслідками у пацієнтів із ГКС вивчено недостатньо.

У доступній фаховій літературі виявили небагато інформації щодо рівнів sST2 та NT-proBNP у хворих із дисфункцією ЩЗ і ГКС. В одному з них (метааналіз Hongling Zhang et al., 2023 р.) вивчали вплив дисфункції ЩЗ на рівні NT-proBNP. Здійснили пошук досліджень, опублікованих до 31 липня 2022 року, в базах даних PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science. За результатами 21 дослідження, подібно до отриманих нами даних, серед пацієнтів із СН зафіксовано значно вищі рівні NT-proBNP в осіб із гіпотиреозом (явним і субклінічним), а також із явним гіпертиреозом порівняно з обстеженими без порушень функції ЩЗ (стандартизована середня різниця (ССР) [95 % довірчий інтервал (ДІ)] = 0,32 [0,08; 0,56] та 0,33 [0,21; 0,46], 0,31 [0,01; 0,62] відповідно). Підвищені рівні NT-proBNP в обстежених без серцевої недостатності визначені в осіб із явним гіпертиреозом (ССР 2,38, 95 % ДІ: 1,00–3,76) [23].

В одному з найновіших досліджень (Eddy Barasch et al., 2024 р.) також показано асоціацію стану СГ із достовірно вищим рівнем NT-proBNP ($p = 0,004$). Подібно до результатів, що одержали у нашому дослідженні, автори виявили зв'язок СГ із вищим рівнем sST2. Крім того, дослідники встановили вищий рівень hs-TnT ($p = 0,005$) в осіб із явним гіпотиреозом. У дослідження залучили 3163 учасники, серед них 2477 – із нормальною функцією ЩЗ, 465 осіб – із СГ, 47 обстежених – із явним гіпотиреозом, 45 – з ендogenous субклінічним гіпертиреозом, 129 пацієнтів – з екзогенним субклінічним гіпертиреозом (внаслідок приймання гормонів ЩЗ) [24].

У дослідженні А. S. Maisel, S. Di Somma, як і в нашій роботі, встановлено позитивну кореляцію між плазматичними рівнями sST2 і BNP у пацієнтів із СН [25]. Це може свідчити про більш виражені процеси міокардіального ремоделювання внаслідок біомеханічного стресу в осіб із супутнім СГ порівняно з хворими без дисфункції ЩЗ.

Висновки

1. У групі пацієнтів із ГКС і помірно зниженою функцією ЩЗ (СГ) визначили достовірно вищі середні рівні sST2 і NT-proBNP і вірогідно більшу частку осіб із рівнями sST2 ≥ 35 нг/мл, NT-proBNP >600 нг/л порівняно з групою пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ. Ці результати можуть свідчити про вищий ризик розвитку, прогресування й ускладнень серцевої недостатності внаслідок більшої ймовірності міокардіального фіброзу та наступного ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів із ГКС і СГ.

2. Встановили достовірний сильний прямиий кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP у групі пацієнтів із ГКС і СГ (I) – $r = 0,775$, $p < 0,001$. У групі пацієнтів із ГКС і нормальною функцією ЩЗ (II) кореляційний зв'язок між середніми рівнями sST2 і NT-proBNP виявився менш вираженим – $r = 0,678$, $p < 0,001$.

3. Визначення комбінації цих біомаркерів може бути більш інформативним для діагностики та прогнозування перебігу СН у пацієнтів із ГКС і супутньою дисфункцією ЩЗ, ніж дослідження окремих біомаркерів. Так, одночасне підвищення sST2 і NT-proBNP понад припустимі значення дає змогу виокремити групу особливо високого ризику виникнення та прогресування СН з-поміж пацієнтів із ГКС.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 20.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 04.04.2024

Відомості про авторів:

Кузь Н. Б., аспірантка каф. сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4024-1442

Соломенчук Т. М., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6153-0457

Information about the authors:

Kuz N. B., MD, Postgraduate Student at the Department of Family Medicine FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Solomenchuk T. M., MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Family Medicine FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

References

- Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022;27(2):625-43. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w
- Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824-39. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
- Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarone P, Passino C, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(17):2193-203. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1039
- Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, Bayes-Genis A, Pascual Figal DA, de Boer RA, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2017;5(4):287-96. doi: 10.1016/j.jchf.2016.12.016
- Boisot S, Beede J, Isakson S, Chiu A, Clopton P, Januzzi J, et al. Serial sampling of ST2 predicts 90-day mortality following destabilized heart failure. *J Card Fail.* 2008;14(9):732-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.06.415
- Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R, et al. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(19):2309-20. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136(6):e137-61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592
- Gosi SK, Garla VV. Subclinical Hypothyroidism. 2023 Mar 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Yang G, Wang Y, Ma A, Wang T. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):83. doi: 10.1186/s12872-019-1055-x
- Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119(14):1977-2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064
- Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, Torlinska B, Boelaert K, Šumilo D, et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ.* 2019;366:14892. doi: 10.1136/bmj.14892
- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J.* 2015;4(3):149-63. doi: 10.1159/000438750
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, Wemeau JL. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507
- Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G, et al. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome-There is Meat on the Bone. *J Clin Med.* 2019;8(2):270. doi: 10.3390/jcm8020270
- Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative

- of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27(3):330-7. doi: [10.1093/eurheartj/ehi631](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi631)
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, 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](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368)
 18. Zhao YH, Gao H, Pan ZY, Li J, Huang WH, Wang ZF, et al. Prognostic Value of NT-proBNP After Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(4):104659. doi: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104659](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104659)
 19. Redford C, Vaidya B. Subclinical hypothyroidism: Should we treat? *Post Reprod Health.* 2017;23(2):55-62. doi: [10.1177/2053369117705058](https://doi.org/10.1177/2053369117705058)
 20. Störk S, Handrock R, Jacob J, Walker J, Calado F, Lahoz R, et al. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(11):913-22. doi: [10.1007/s00392-017-1137-7](https://doi.org/10.1007/s00392-017-1137-7)
 21. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CH. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Investig Arterioscler.* 2014;26(6):296-309. doi: [10.1016/j.arteri.2014.07.003](https://doi.org/10.1016/j.arteri.2014.07.003)
 22. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med.* 2005;118(2):132-6. doi: [10.1016/j.amjmed.2004.07.052](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.07.052)
 23. Zhang H, Li X, Zhang N, Tian L. Effect of thyroid dysfunction on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1083171. doi: [10.3389/fendo.2023.1083171](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1083171)
 24. Barasch E, Gottdiener J, Buzkova P, Cappola A, Shah S, DeFilippi C, et al. Association of thyroid dysfunction in individuals ≥ 65 years of age with subclinical cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jan 6:dgae001. doi: [10.1210/clinem/dgae001](https://doi.org/10.1210/clinem/dgae001)
 25. Maisel AS, Di Somma S. Do we need another heart failure biomarker: focus on soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2). *Eur Heart J.* 2017;38(30):2325-33. doi: [10.1093/eurheartj/ehw462](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw462)

Diagnostic value of lung ultrasonographic parameters in predicting outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in oxygen-dependent patients requiring intensive care unit treatment

K. V. Kalashnyk^{ID}^{B,C,D}, M. Yu. Kolesnyk^{ID}^{A,E,F}, O. V. Riabokon^{ID}^{*A,E,F}, V. V. Cherkaskyy^{ID}^{B,C,D}

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:

coronavirus disease, COVID-19, lung, diagnostic ultrasound, lung ultrasound, diagnosis, treatment, prognosis.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(3):184-191

*E-mail: ryabokon.zsmu@ukr.net

The aim – to determine the diagnostic value of lung ultrasound parameters in predicting outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in oxygen-dependent patients requiring intensive care unit treatment.

Materials and methods. We examined 105 patients with COVID-19 who needed supplemental oxygen and were treated in the Department of Anesthesiology and Intensive Care. The age of patients ranged between 39 and 80 years, 63 participants were male and 42 – female. To determine the diagnostic value of lung ultrasound parameters in predicting the severe course of COVID-19 in oxygen-dependent patients, they were divided into groups: Group I – recovered patients (n = 39); Group II – patients with a fatal outcome (n = 66). In all the patients, the diagnosis of COVID-19 was confirmed by RNA-SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab specimens. The patients were examined and treated according to the Protocol of the Ministry of Health of Ukraine. The lung ultrasound protocol used in the study included 14 lung examination zones and a score of lung tissue infiltration degree from 0 to 3 points. Statistical processing of the data was performed with Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPBZ804I382130ARCN10-J).

Results. In oxygen-dependent patients with severe COVID-19 and a fatal outcome, infiltrative changes in the lung parenchyma were more severe based on the lung ultrasound total score both at the time of admission ($p < 0.01$) and after 5 days of treatment ($p < 0.01$). The cutoff score of ≥ 19 at the time of hospitalization (AUC = 0.753, $p < 0.01$; sensitivity – 76.9 %, specificity – 68.2 %) and ≥ 17 after 5 days of treatment (AUC = 0.799, $p < 0.01$; sensitivity – 71.4 %, specificity – 92.1 %) had a prognostic value for assessing the risk of death in oxygen-dependent patients with severe COVID-19. A lung ultrasound score > 19 at the time of admission increased the risk of death by 2.96 times (RR = 2.96, 95 % CI 1.43–2.87, $p < 0.001$). Lung ultrasound found pleural effusion only in oxygen-dependent COVID-19 patients who died. In the treatment dynamics after 5 days, the rate of pleural effusion detection in this group of patients was three times increased (from 9.1 % to 27.3 %, $p < 0.01$).

Conclusions. The study has revealed the diagnostic value of lung ultrasound parameters in predicting outcomes of COVID-19 in oxygen-dependent patients requiring intensive care unit treatment. Cutoffs of the total score characterizing the degree of lung tissue infiltration have been determined, that allowing to assert a high probability for a lethal outcome of the disease.

Ключові слова:

коронавірусна хвороба, COVID-19, ультразвукове дослідження легень, діагностика, лікування, прогноз.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144). С. 184-191

Діагностична значущість параметрів ультразвукового дослідження легень у прогнозуванні наслідків коронавірусної хвороби COVID-19 у кисневозалежних хворих, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії

К. В. Калашник, М. Ю. Колесник, О. В. Рябоконт, В. В. Черкаський

Мета роботи – з'ясувати діагностичну значущість параметрів ультразвукового дослідження легень у прогнозуванні наслідків коронавірусної хвороби COVID-19 у кисневозалежних хворих, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії.

Матеріали і методи. Обстежили 105 хворих на COVID-19, які потребували кисневої підтримки та перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії. У дослідження залучили 63 чоловіків і 42 жінок, вік хворих – від 39 до 80 років. Для з'ясування діагностичної значущості параметрів ультразвукового дослідження (УЗД) легень у прогнозуванні перебігу COVID-19 у кисневозалежних хворих із тяжким перебігом обстежених поділили на групи: I – пацієнти, які одужали (n = 39); II – хворі з летальним наслідком (n = 66). У всіх хворих діагноз COVID-19 підтверджено виділенням із носоглоткового слизу RNA-SARS-CoV-2. Пацієнтів обстежили та лікували згідно з чинним протоколом МОЗ України. Протокол УЗД легень, який застосовано під час роботи, передбачав обстеження 14 зон легень і бальне оцінювання ступеня інфільтрації легеневої тканини (від 0 до 3 балів). Статистично результати опрацювали у програмі Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPBZ804I382130ARCN10-J).

Результати. У кисневозалежних пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, у яких надалі зафіксували летальний наслідок хвороби, ступінь виразності інфільтративних змін паренхіми легень виявився вищим за сумою балів під час УЗД легень і при госпіталізації ($p < 0,01$), і через 5 днів лікування ($p < 0,01$). Прогностичне значення щодо оцінювання ризику летального наслідку у кисневозалежних хворих із тяжким перебігом COVID-19 мав межовий рівень суми балів ≥ 19 під час госпіталізації (AUC = 0,753, $p < 0,01$; чутливість – 76,9 %, специфічність – 68,2 %) та ≥ 17 через 5 днів лікування (AUC = 0,799, $p < 0,01$; чутливість – 71,4 %, специфічність – 92,1 %). Сума балів > 19 , встановлена під час УЗД легень при надходженні цих хворих, свідчила про підвищений ризик смерті у 2,96 рази (RR = 2,96, 95 % CI 1,43–2,87, $p < 0,001$). Наявність випоту у плевральних порожнинах у кисневозалежних хворих на COVID-19, за даними УЗД легень, зафіксували лише у пацієнтів, у яких надалі настав летальний наслідок. У динаміці через 5 днів лікування частота виявлення гідротораксу у цієї групи хворих збільшувалася втричі (з 9,1 % до 27,3 %, $p < 0,01$).

Висновки. У результаті дослідження встановили діагностичне значення параметрів УЗД легень у прогнозуванні наслідків COVID-19 у кисневозалежних хворих, які потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії. Визначили межові рівні суми балів, що характеризують ступінь інфільтрації легеневої тканини та дають підстави передбачити високу ймовірність летального наслідку хвороби.

Since the outbreak of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, the world has needed a fast and safe method for visualizing lung damage. Already in mid-2020, the World Health Organization (WHO) provided recommendations on the choice of imaging methods to determine lung damage in COVID-19 [1], in which lung ultrasound (LUS) was recommended as an alternative method of examination, especially for sensitive populations (pregnant women, children, etc.) and patients with severe disease admitted to intensive care units (ICU).

The history of LUS in humans dates back to 1961, when a group of researchers provided the first characteristics of LUS [2]. The first artifacts, currently found, were named “A-lines” [3]. Subsequently, in 1967, two independent groups of researchers described LUS patterns that were characteristic of patients with pulmonary thromboembolism [4] and pleural effusion [5]. Studies on LUS diagnostic capabilities continued, and the “comet tail artifact” was described in 1982 [6], which later got the name of “B-line” [3]. In 1997, D. Lichtenstein et al. confirmed the importance of this artifact as a marker of alveolar-interstitial lung parenchymal edema in various pathological conditions [7].

In 2012, the first consensus [3] on the LUS technology was formed, it was updated in 2022 and recommendations for the interpretation of LUS findings were developed [8]. In a systematic review [9] of publications on LUS, researchers presented a large number of studies. They noted the availability of general recommendations on the technique, but there was no general protocol for LUS. Thus, the number of zones on the chest that are recommended by different scientists to be examined ranges from 8 to 14 [10,11,12,13]. Approaches to quantification of ultrasound findings also vary. They are evaluated both on a scale of 0 to 3 points [12,13,14] and on a scale of 0 to 4 points [15].

LUS gained clinical importance during the pandemic of new COVID-19. This was due to a sharp increase in demand for visualization of changes in the lung parenchyma and detection of pneumonia signs. However, with such a burden on the medical system, it was impossible to perform computed tomography or chest radiography on all patients in time. Therefore, the WHO [1] published a recommendation on the use of LUS. This was driven by a low cost, a possibility of performing examinations at the patient's bedside, the so-called “point-of-care” principle [16], and the absence of radiation exposure, which allowed for multiple examinations. Today it is clear that oxygen-dependent patients with COVID-19 cannot always be transported for chest computed tomography. The 2022 consensus [8], after reviewing publications on the clinical characteristics of ICU patients, also recommended LUS for routine use in critically ill patients.

In 2020, a group of researchers [13] made a proposal to the community of scientists to unify the system for evaluating LUS findings. It was proposed to use 14 zones of parenchymal lesions with scores from 0 to 3. According to the authors, this approach to LUS was to improve the quality of the data obtained, examine patients more fully, and allow

for future analysis of the results and the development of forthcoming recommendations [13].

Lung ultrasonography allows assessing the presence of interstitial pulmonary edema in various pathologies, and in combination with other laboratory data, can provide much more useful information for clinicians [17,18]. Therefore, in our opinion, it is advisable to clarify the diagnostic assessment of the lung damage degree in COVID-19 patients, primarily in those with severe disease and oxygen dependence requiring ICU treatment.

Aim

The aim of the study – to define the diagnostic value of lung ultrasound parameters in predicting COVID-19 outcomes in oxygen-dependent patients requiring intensive care unit treatment.

Material and methods

The study included 105 patients with COVID-19 who needed supplemental oxygen and were treated in the ICU of the Municipal Non-Profit Enterprise “Regional Infectious Diseases Clinical Hospital” of Zaporizhzhia Regional Council. The age of patients ranged between 39 and 80 years, with a median age of 66.0 [54.0; 71.5] years. There were 63 men and 42 women.

To determine the diagnostic value of LUS parameters in predicting the severe course of COVID-19 in oxygen-dependent patients, they were divided into groups: Group I – recovered patients (n = 39); Group II – patients with a fatal outcome (n = 66). In all the patients, the diagnosis of COVID-19 was confirmed by RNA-SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab specimens by polymerase chain reaction. The patients were examined and treated in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 722 dated 28.03.2020 “Organization of Medical Care for Patients with Coronavirus Disease (COVID-19)” (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2122 dated 17.09.2020 “On Amendments to the Standards of Medical Care “Coronavirus Disease (COVID-19)”); Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 10 dated 07.01.2021 “On Approval of Amendments to the Medical Care Standards “Coronavirus Disease (COVID-19)”); Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 638 dated 06.04.2021 “On Amendments to the Protocol “Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)””. LUS was performed at the time of ICU admission and in the dynamics after 5 days.

The LUS protocol used in this study included 14 lung examination zones (Fig. 1) and a score from 0 to 3 based on the following sonographic findings [13]:

- 0 points – normal lung parenchyma with A-lines (or less than 3 B-lines) and no other artefacts;
- 1 point – signs of interstitial parenchymal edema (3 or more B-lines, “white lung” phenomenon, unchanged pleural line);

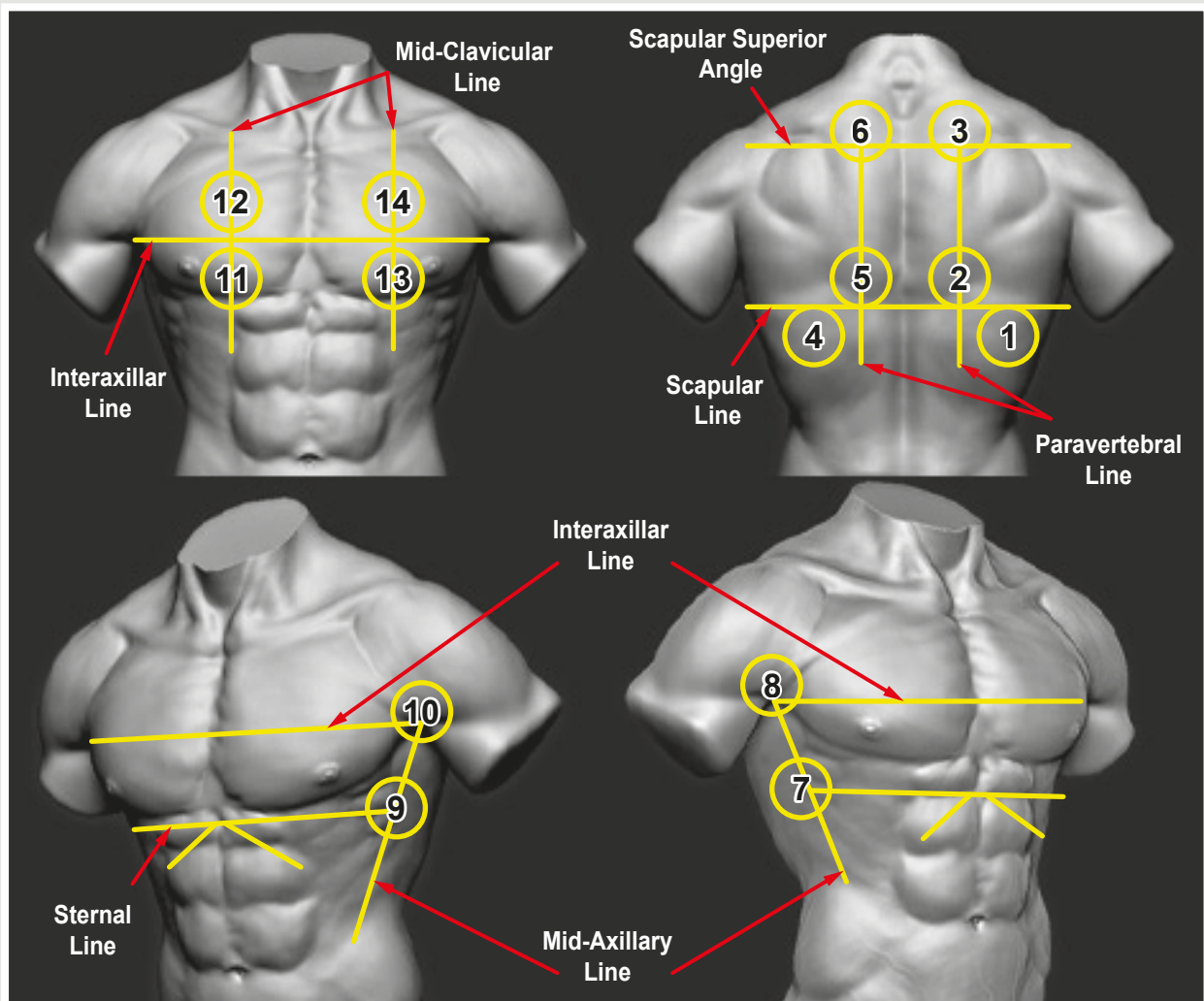


Fig. 1. Standardized areas of lung ultrasound in patients with COVID-19 [13].

– 2 points – signs of superficial consolidation (3 or more B-lines, “white lung” phenomenon, pleural line abnormalities);

– 3 points – signs of large parenchymal consolidations (complete distortion of lung tissue architecture; so-called “air-bronchogram” – a phenomenon with significant parenchymal consolidation, i. e., visibility of small airways).

The scores in all the zones were added up and a total score of examinations was presented ranging from 0 to 42 points.

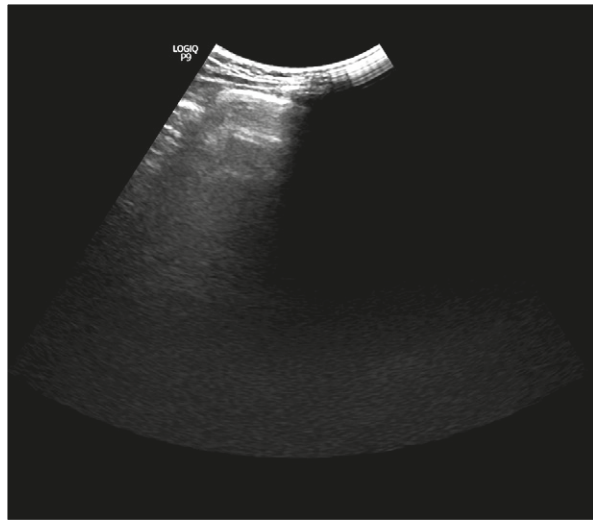
An expert-class ultrasound machine GE LOGIQ P9 (USA) with a modified Abdomen preset was used in the study to better visualize artefacts from the pleura and lung parenchyma. The settings were changed as follows:

1. A convection probe was used with a frequency of 3–5 MHz;
2. The focus point was set at a depth of 5–7 cm at or below the level of the pleura line;
3. The initial depth of the examination – 14 cm;
4. Multifocus – turned off;
5. Artefact reduction settings – turned off;
6. Signal amplification was adjusted to a minimal level for better visualization of artefacts.

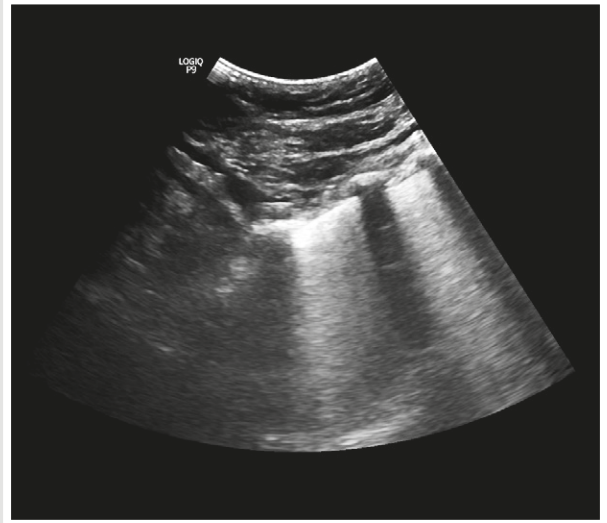
The data obtained during the study were statistically processed using the formed patient database in the program Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ8041382130ARCN10-J). The following statistical methods were used to analyze the results: differences between quantitative indicators in the independent groups were determined by the Mann-Whitney test, and in the dependent groups – by the Wilcoxon test. Differences in qualitative values were determined using the χ^2 test. ROC analysis (15-day trial version of MedCalc Version 22.016 x64) was used to find the cut-off points for the sum of scores. The relative risk level (Relative risk-RR) was also calculated in MedCalc Version 22.016 x64.

Results

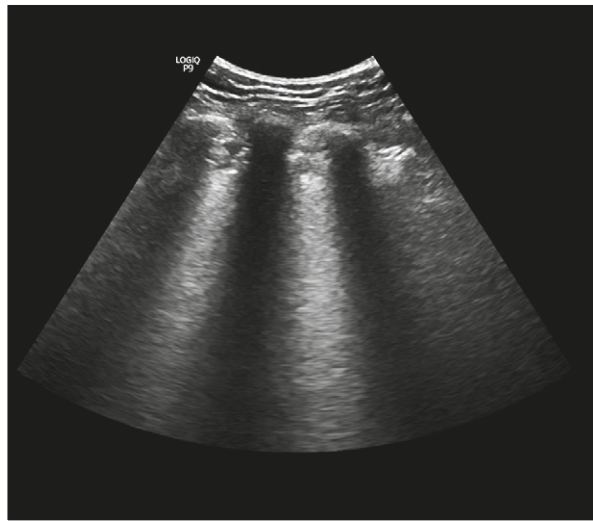
According to the study results, it has been found that hospitalization of oxygen-dependent patients with severe COVID-19 to the ICU occurred on the second week of the disease, namely, in Group I patients – on day 9.0 [7.0; 11.0] and in Group II patients – on day 8.0 [6.0; 11.0]. At the same time, there was no statistically significant difference in the



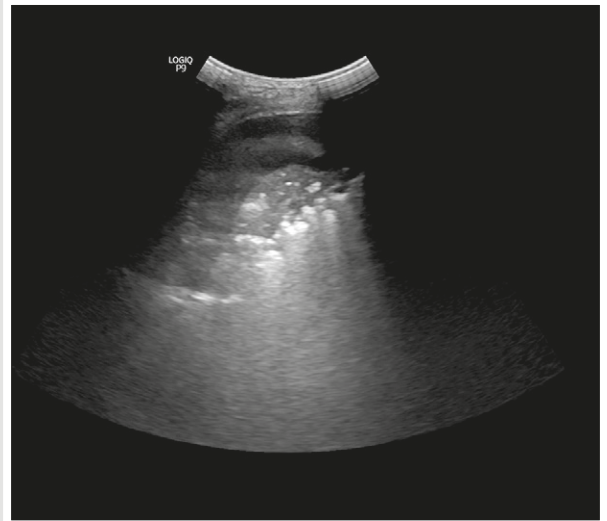
0 point (normal): A-lines are visualized in the form of repeated hyperechoic lines.



1 point: severe interstitial edema of the lung parenchyma in the form of a "white lung" (formed by a combination of multiple B-lines) is visualized.



2 points: superficial consolidation is visualized under the visceral pleura against the background of severe interstitial edema of the lung parenchyma.



3 points: complete loss of the lung parenchyma airtiness is visualized with the formation of pulmonary consolidation and air-bronchogram.

Fig. 2. Examples of the main sonographic findings in oxygen-dependent patients infected with COVID-19 (own observations).

hospitalization time of patients between the study groups ($p > 0.05$). Oxygen saturation when breathing air on admission to the ICU in Group II patients had a clear tendency to a lower level than that in Group I patients and was 79.0 [77.5; 84.5] % against 84.0 [80.0; 88.0] %, respectively ($p > 0.05$). The mean age of patients did not differ statistically ($p > 0.05$) between the study groups.

At the time of hospitalization, LUS in all the patients revealed signs of lung parenchymal infiltration, ranging from 0 to 3 points, and were most pronounced in the lower basal pulmonary segments. In Fig. 2, we provide examples of the lung parenchyma infiltration degree in points based on our own observations.

In the next part of our work, we quantified the severity of pulmonary infiltrative changes by the sum of scores obtained. It has been revealed that at the time of admission to the ICU of oxygen-dependent patients with COVID-19,

this parameter was statistically significantly higher in Group II patients who died compared with Group I patients who recovered ($p < 0.0001$). Quantitative assessment of the total scores in the dynamics after 5 days has enabled to determine a certain relationship between an increase in the severity of changes and an unfavorable outcome of the disease in the future.

So, after 5 days of complex treatment, in Group II patients, there was a further increase in the severity of pulmonary infiltrative changes, which was confirmed by a statistically significant increase in the median score according to LUS ($p < 0.05$), indicating a worsening of the interstitial edema severity in the lung parenchyma. In contrast to Group II patients, Group I patients, who recovered, showed stabilization of the pulmonary infiltration severity, which was confirmed by the absence of statistically significant changes in this parameter in the dynamics after 5 days ($p = 0.47$) (Table 1).

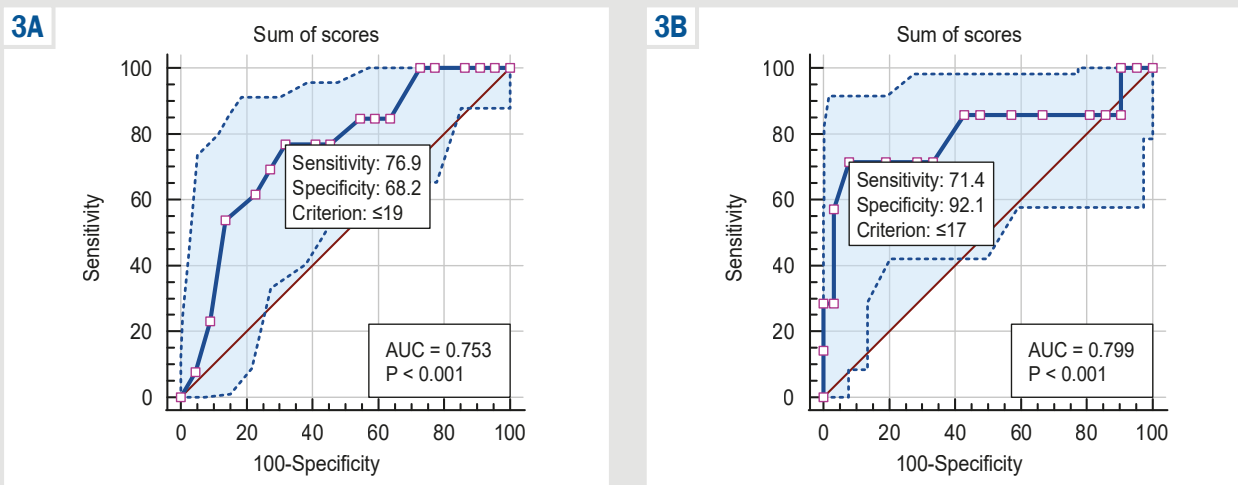


Fig. 3. ROC analysis showing the diagnostic value of the total scores characterizing the pulmonary infiltration severity according to LUS in predicting the course of COVID-19 in oxygen-dependent patients on admission to the ICU (A) and in the dynamics of the 5-day follow-up (B).

Table 1. Comparison of lung ultrasonography results in oxygen-dependent patients with severe COVID-19 in the dynamics depending on the disease outcome

Parameter, units of measurement	At the time of hospitalization		After 5 days	
	Group I, n = 39	Group II, n = 66	Group I, n = 39	Group II, n = 66
Sum of scores, Me [Q25; Q75]	16.0 [16.0; 19.0]	22.0 [18.0; 26.0] ¹	16.0 [14.0; 21.0]	23.0 [19.0; 25.0] ^{1,2}
Pleural effusion, absolute (%)	–	6 (9.1 %)	–	18 (27.3 %) ²
Spontaneous pneumothorax, absolute (%)	–	–	–	3 (4.5 %)

¹: significant differences in comparison to Group I patients at the time of hospitalization ($p < 0.01$); ²: significant differences in comparison to the corresponding group of patients at the time of hospitalization ($p < 0.05$).

Table 2. Risk assessment in oxygen-dependent patients with COVID-19 according to LUS at the time of ICU admission

Point	Group I, n = 39	Group II, n = 66	Relative risk
≤ 19 points	30	21	RR = 2.96, 95 % CI 1.43–2.87, $p < 0.001$
> 20 points	9	45	

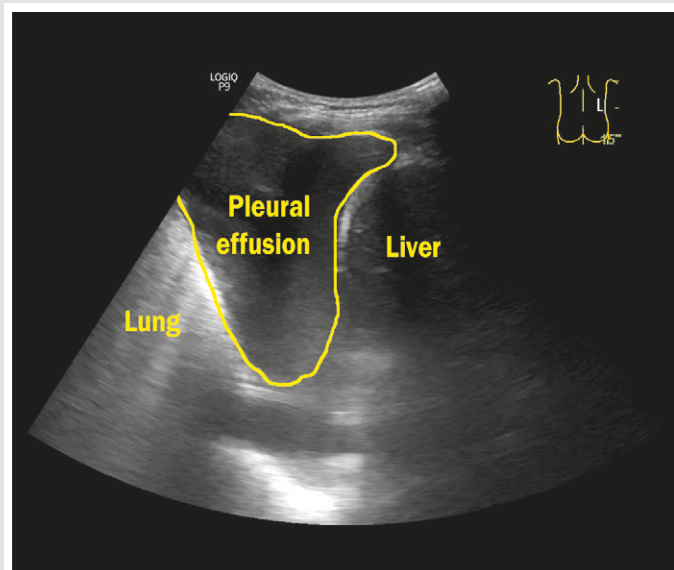


Fig. 4. Schematic representation of pleural effusion in oxygen-dependent patients infected with COVID-19 (own observation).

Based on the data obtained, in further calculations, we were looking to determine the threshold value of the total scores to assess the diagnostic value of this parameter in predicting the risk of developing a lethal outcome of COVID-19. To that end, we have performed a ROC analysis stating that the score characterizing the pulmonary infiltration severity ≥ 19 (AUC = 0.753, $p < 0.01$) indicated a high risk of developing a lethal outcome in the future (sensitivity – 76.9 %, specificity – 68.2 %) in oxygen-dependent patients on admission to the ICU (Fig. 3A).

We also calculated the threshold level of the total scores characterizing the severity of pulmonary tissue infiltration when examining patients in the dynamics after 5 days of complex treatment in the ICU. It has been found that this indicator ≥ 17 during the follow-up period indicated a risk of death (AUC = 0.799, $p < 0.01$) (sensitivity – 71.4 %, specificity – 92.1 %) (Fig. 3B). Death from COVID-19 in Group II patients was recorded on day 26.5 [18.5; 29.0] of the disease.

The level of sensitivity did not change significantly in both calculations, unlike the level of specificity. However, it should be noted that at the time of LUS in the dynamics of the 5-day follow-up, the condition of Group II patients was

objectively more severe due to the progression of acute respiratory distress syndrome, in oxygen-dependent of whom, the need for a statistically significantly higher oxygen flow to maintain oxygen saturation above 95 % was confirmed, as compared to Group I patients. So, the rate of oxygen flow in Group II patients was 30.0 [20.0; 40.0] l/min versus 15.0 [10.0; 25.0] l/min in Group I patients ($p = 0.002$). Therefore, it is of importance to understand how much the risk of death increases when the score exceeds ≥ 19 . For this purpose, we calculated the level of relative risk (RR) determining that the total score exceeding > 19 on admission of oxygen-dependent patients with COVID-19 to the ICU increased the relative risk of death by 2.96 times (95 % CI 1.43–2.87) (Table 2).

Among other LUS findings in oxygen-dependent patients with COVID-19 treated in the ICU, the complex treatment follow-up found signs of pleural effusion and spontaneous pneumothorax only in patients with further adverse disease course.

Ultrasonographic signs of pleural effusion were detected in 6 (9.1 %) Group II patients upon admission to the ICU, and the incidence of pleural effusion detection was 3 times higher (27.3 % vs. 9.1 %, $\chi^2 = 7.33$, $p < 0.01$) in the 5-day follow-up (Table 1). Fig. 4 presents our own ultrasound detection of pleural effusion signs in the pleural cavity of an oxygen-dependent patient with critical course of COVID-19.

Only 3 (4.5 %) Group II patients developed spontaneous pneumothorax in the dynamics with subsequent fatal outcome (Table 1).

Discussion

Based on our study results, oxygen-dependent COVID-19 patients with unfavorable outcome of the disease had significantly higher degrees of pulmonary tissue infiltration at the time of ICU admission compared to patients who recovered. LUS has revealed not only severe bilateral interstitial edema of the lung parenchyma, but also superficial and large consolidations in Group II patients who died. It should be noted that in addition to these more clear infiltrative changes in the lungs, pleural effusion was detected only in Group II patients at the moment of hospitalization. The data obtained are comparable to the results of other researchers.

So, a study [19] conducted with the enrolment of 130 COVID-19 patients has determined that total scores on admission in patients who died from the disease was also significantly higher compared to those in survivors. Even without considering 12 examination zones used by researchers, this suggests that high values of total LUS scores are prognostically unfavorable. In 2022, researchers also obtained similar data [20] through a large systematic analysis showing an average score of 22.52 in patients admitted to the ICU by also scanning 12 zones. Studies with this number of examination zones were conducted since that is the number used by many publications of that time. However, according to other authors [13], it makes sense to expand LUS examinations up to 14 zones to obtain a more complete picture of the lungs, especially on the posterior chest surface.

Based on our findings, the presence of pleural effusion (unilateral or bilateral) on admission to the ICU was detected only among Group II patients. The fact of such detection

has been seen in other studies. For example, a group of researchers [21] examined 280 patients with COVID-19 and divided them into mild, moderate, and severe cases. Pleural effusion was observed exclusively among patients with the severe disease course (5 out of 57, 8.8 %). According to a meta-analysis [20], pleural effusion was detected in patients treated in the ICU with an incidence of 26 %. It should also be noted that in our study, the incidence of pleural effusion was 3 times higher in oxygen-dependent patients with COVID-19 who died, meaning that the presence of pleural effusion (unilateral or bilateral) worsened the prognosis of the disease.

We performed LUS in oxygen-dependent patients with COVID-19 in the ICU in the dynamics of complex treatment, which made it possible to assess changes in the severity of pulmonary infiltrative changes by the total points for patients with severe course of the disease. As a result, it has been found that in Group I patients, the total scores characterizing the degree of pulmonary tissue infiltration did not increase in the dynamics, unlike those in Group II patients, in whom this indicator was statistically significantly increased after the 5-day follow-up. In other words, we have clearly demonstrated that due to the usability of LUS, it was possible not only to assess the state of the lung parenchyma in the dynamics, but also to predict probable treatment outcomes. In the literature available to us today, we have not found studies on the calculation of prognostic values of the pulmonary parenchymal infiltration severity, expressed in quantitative parameters, namely the total points, in the treatment dynamics in the ICU. We believe that this method is informative in the dynamics of follow-up for this category of patients and requires further improvement.

The ROC analysis resulted in a cut-off value of ≥ 19 points, which allowed to consider oxygen-dependent patients with COVID-19 at high risk of death at the time of ICU admission. Such calculations were carried out by other authors, namely [20], where the cut-off value was a score of 17 points. That is, patients who exceeded this score had an unfavorable outcome of treatment in the ICU. It should be emphasized that the authors calculated this cut-off point for a protocol of 12 examination zones. In other studies, the results were also similar: the total of 18 points [19], 21 points [22], 22 points [23], 15 points (but the protocol included 8 examination areas) [24]. In all the above literature, there was a statistically significant difference in the score between the groups of patients who survived or died.

After receiving data on the cut-off point, we calculated the relative risk of death in oxygen-dependent patients with severe COVID-19 when the total of 19 points (95 % CI 1.43–2.87) was exceeded by the results of LUS at the time of ICU admission. It has been found that in this case, the risk of death was increased almost 3-fold. Other researchers have found a similar pattern, namely the authors [25] examined patients in the ICU also according to a 14-zone LUS protocol and determined a cut-off value that was the total points > 24 . The authors have calculated the relative risk when exceeding this value, namely a 6-fold increase in the risk of death (95 % CI 1.29–24.8). A study [19] has demonstrated a 2.6-fold increase in the risk of death in patients with severe COVID-19 when the score exceeded 18 (95 % CI 1.14–6.30).

Conclusions

1. In oxygen-dependent patients with severe COVID-19 who require treatment in the ICU followed by a fatal outcome, the severity of infiltrative changes in the lung parenchyma is higher in terms of the total lung ultrasound scores both at the time of admission to the ICU ($p < 0.01$) and after 5 days of treatment ($p < 0.01$).

2. The prognostic value for assessing the risk of death in oxygen-dependent patients with severe COVID-19 requiring treatment in the ICU is an increase in the total score threshold ≥ 19 at the time of hospitalization (AUC = 0.753, $p < 0.01$; sensitivity – 76.9 %, specificity – 68.2 %) and ≥ 17 after 5 days of treatment (AUC = 0.799, $p < 0.01$; sensitivity – 71.4 %, specificity – 92.1 %).

3. Exceeding a lung ultrasound score of > 19 at the time of admission to the ICU increases the risk of death by 2.96 times (RR = 2.96, 95 % CI 1.43–2.87, $p < 0.001$) in oxygen-dependent patients with severe COVID-19.

4. The presence of pleural effusion (unilateral or bilateral) in lung ultrasound images in oxygen-dependent patients with severe COVID-19 requiring treatment in the ICU is detected only in those with a fatal outcome. In the dynamics after 5 days of treatment, the incidence of pleural effusion detection in this group of patients is increased 3-fold (from 9.1 % to 27.3 %, $\chi^2 = 7.33$, $p < 0.01$).

Prospects for further research. In our view, the identified informativeness of quantifying the degree of infiltrative changes in the lung parenchyma for oxygen-dependent COVID-19 patients with severe disease to predict the risk of death indicates the prospects of using LUS data in assessing the treatment effectiveness for patients in the ICU setting.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.03.2024
Після доопрацювання / Revised: 28.03.2024
Схвалено до друку / Accepted: 04.04.2024

Information about the authors:

Kalashnyk K. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-4532-8953

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-7394-4649

Cherkaskyi V. V., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-2959-8803

Відомості про авторів:

Калашник К. В., PhD, доцент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

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

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

References

- Akl EA, Blažič I, Yaacoub S, Frija G, Chou R, Appiah JA, et al. Use of Chest Imaging in the Diagnosis and Management of COVID-19: A WHO Rapid Advice Guide. *Radiology*. 2021;298(2):E63-9. doi: 10.1148/radiol.2020203173
- Dunn F, Fry WJ. Ultrasonic absorption and reflection by lung tissue. *Phys Med Biol*. 1961;5:401-10. doi: 10.1088/0031-9155/5/4/302
- Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4
- Miller LD, Joyner CR Jr, Dudrick SJ, Eskin DJ. Clinical use of ultrasound in the early diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Surg*. 1967;166(3):381-93. doi: 10.1097/0000658-196709000-00006
- Joyner CR Jr, Miller LD, Dudrick SJ, Eskin DJ, Bloom P. Reflected ultrasound in the study of diseases of the chest. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1967;78:28-37.
- Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, Lapayowker MS, Becker JM. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med*. 1982;1(1):1-7. doi: 10.7863/jum.1982.1.1.1
- Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1640-6. doi: 10.1164/ajrcm.156.5.96-07096
- Demi L, Wolfram F, Klersy C, De Silvestri A, Ferretti VV, Muller M, et al. New International Guidelines and Consensus on the Use of Lung Ultrasound. *J Ultrasound Med*. 2023;42(2):309-44. doi: 10.1002/jum.16088
- Peixoto AO, Costa RM, Uzun R, Fraga AM, Ribeiro JD, Marson FA. Applicability of lung ultrasound in COVID-19 diagnosis and evaluation of the disease progression: A systematic review. *Pulmonology*. 2021;27(6):529-62. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.004
- Tung-Chen Y. Lung ultrasound in the monitoring of COVID-19 infection. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):e62-5. doi: 10.7861/clinmed.2020-0123
- Tan G, Lian X, Zhu Z, Wang Z, Huang F, Zhang Y, et al. Use of Lung Ultrasound to Differentiate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia From Community-Acquired Pneumonia. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(10):2651-8. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.006
- Mafori TT, Lopes AJ, da Costa CH, da Cal MS, Lopes MC, da Silva BR, et al. Changes in lung ultrasound of symptomatic healthcare professionals with COVID-19 pneumonia and their association with clinical findings. *J Clin Ultrasound*. 2020;48(9):515-21. doi: 10.1002/jcu.22905
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID-19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method. *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1413-9. doi: 10.1002/jum.15285
- Veronese N, Sbroglio LG, Valle R, Marin L, Boscolo Fiore E, Tiozzo A. Prognostic Value of Lung Ultrasonography in Older Nursing Home Residents Affected by COVID-19. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(10):1384-6. doi: 10.1016/j.jamda.2020.07.034
- Zhao L, Yu K, Zhao Q, Tian R, Xie H, Xie L, et al. Lung Ultrasound Score in Evaluating the Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(11):2938-44. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.024
- Frleigh CD, Duff E. Point-of-care ultrasound. *The Nurse Practitioner*. 2022;47(8):14-20. doi: 10.1097/01.npr.0000841944.00536.b2
- Buda N, Kosiak W, Welnicki M, Skoczylas A, Olszewski R, Piotrowski J, et al. Recommendations for Lung Ultrasound in Internal Medicine. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):597. doi: 10.3390/diagnostics10080597
- Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004;100(1):9-15. doi: 10.1097/0000542-200401000-00006
- Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1873-83. doi: 10.1007/s00134-020-06212-1

20. Gil-Rodríguez J, Pérez de Rojas J, Aranda-Laserna P, Benavente-Fernández A, Martos-Ruiz M, Peregrina-Rivas JA, et al. Ultrasound findings of lung ultrasonography in COVID-19: A systematic review. *Eur J Radiol.* 2022;148:110156. doi: [10.1016/j.ejrad.2022.110156](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110156)
21. Ji L, Cao C, Gao Y, Zhang W, Xie Y, Duan Y, et al. Prognostic value of bedside lung ultrasound score in patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):700. doi: [10.1186/s13054-020-03416-1](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03416-1)
22. Bosso G, Allegorico E, Pagano A, Porta G, Serra C, Minerva V, et al. Lung ultrasound as diagnostic tool for SARS-CoV-2 infection. *Intern Emerg Med.* 2021;16(2):471-476. doi: [10.1007/s11739-020-02512-y](https://doi.org/10.1007/s11739-020-02512-y)
23. Boero E, Rovida S, Schreiber A, Berchiolla P, Charrier L, Cravino MM, et al. The COVID-19 Worsening Score (COWS)-a predictive bedside tool for critical illness. *Echocardiography.* 2021;38(2):207-16. doi: [10.1111/echo.14962](https://doi.org/10.1111/echo.14962)
24. Pisani L, Vercesi V, van Tongeren PS, Lagrand WK, Leopold SJ, Huson MA, et al. The diagnostic accuracy for ARDS of global versus regional lung ultrasound scores – a post hoc analysis of an observational study in invasively ventilated ICU patients. *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(Suppl 1):44. doi: [10.1186/s40635-019-0241-6](https://doi.org/10.1186/s40635-019-0241-6)
25. Perrone T, Soldati G, Padovini L, Fiengo A, Lettieri G, Sabatini U, et al. A New Lung Ultrasound Protocol Able to Predict Worsening in Patients Affected by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia. *J Ultrasound Med.* 2021;40(8):1627-35. doi: [10.1002/jum.15548](https://doi.org/10.1002/jum.15548)

Якість життя як показник ефективності дентальної одномоментної імплантації

Є. Ю. Неженцев^{id}*A-D, С. О. Чертов^{id}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:
дентальна
імплантація, якість
життя.

Запорізький
медичний журнал.
2024. Т. 26, № 3(144).
С. 192-199

*E-mail:
ae1404vk@gmail.com

Мета роботи – дослідити в динаміці показники якості життя у пацієнтів після дентальної одномоментної імплантації залежно від техніки її виконання.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 51 пацієнта, яким виконали дентальну одномоментну імплантацію. Залежно від техніки виконання дентальної імплантації пацієнтів поділили на 2 групи. В основну групу спостереження залучили 25 осіб, яким після екстракції зуба імплантат встановлювали в підготовлене ложе з попереднім заповненням лунки ксенографтом Sensobone; після цього формували м'якотканинну манжету, армовану кістковопластичним матеріалом (зону м'яких тканин заповнювали ксенографтом Sensobone та вільним сполучнотканинним аутографтом), надалі фіксували тимчасову коронку. У групу порівняння залучили 26 пацієнтів, яким після екстракції зуба імплантат встановлювали в підготовлене ложе з попереднім заповненням лунки ксенографтом Sensobone; після цього зону м'яких тканин заповнювали ксенографтом Sensobone та фіксували тимчасову коронку. Для оцінювання якості життя (ЯЖ) пацієнтам запропонували заповнити опитувальник ОНІР-14. Анкетування здійснили до імплантації, через 3 місяці та через рік після імплантації. Результати дослідження опрацювали з використанням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica версія 13 (Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JРZ804I382130ARCN10-J).

Результати. Проблеми з одним – двома зубами у пацієнтів, які потребували дентальної імплантації, призводили до обмежених проблем із ЯЖ. Це визначили за загальним підвищенням інтегрального показника ОНІР-14. У пацієнтів обох груп до імплантації визначили незадовільні показники ЯЖ, що пов'язані з достовірним підвищенням майже усіх параметрів за ОНІР-14. Це вірогідно залежало від кількості встановлених пацієнту імплантатів. В обох групах ЯЖ незадовільна переважно через психосоціальний аспект, фізичний фактор і менше задоволення від життя через проблеми з зубами. Вже через 3 місяці після імплантації визначили істотне підвищення рівня ЯЖ до задовільного стану в обох групах. Проте в основній групі ЯЖ краща, ніж у групі порівняння. Про це свідчив достовірною нижчий на 12 % інтегральний показник ОНІР-14. Через рік після імплантації в пацієнтів основної групи спостереження інтегральний показник ОНІР-14 становив $8,5 \pm 0,8$ ум. од., що свідчило про хорошу ЯЖ. У групі порівняння цей показник дорівнював $14,2 \pm 0,8$ ум. од., що відповідало задовільній ЯЖ. Нормалізація ЯЖ у пацієнтів основної групи спостереження відбувалася внаслідок відновлення фізичного стану, зникнення болю, нормалізації психосоціального стану та підвищення відчуття задоволеності від життя. Окремих пацієнтів із групи порівняння продовжували турбувати проблеми з порушенням фізичного та психосоціального станів.

Висновки. Дентальна одномоментна імплантація – важливий фактор, що впливає на поліпшення ЯЖ пацієнтів, тому ЯЖ є важливим показником ефективності дентальної одномоментної імплантації. Застосування м'якотканинної манжети, армованої кістковопластичним матеріалом, дає змогу досягти хорошої ЯЖ порівняно з застосуванням лише матриці з кістковопластичного матеріалу (внаслідок досягнення кращого естетичного результату), що зумовлює лише задовільні показники ЯЖ у тому самому терміні спостереження.

Keywords:
dental implantation,
quality of life.

Zaporozhye
medical journal.
2024;26(3):192-199

Quality of life as a measure of the single-step dental implantation effectiveness

Ye. Yu. Niezhtentsev, S. O. Chertov

Aim. The study aims to examine the quality-of-life dynamics in patients after single-step dental implantation depending on the technique of its implementation.

Materials and methods. The study included 51 patients who underwent single-step dental implantation. Depending on the dental implantation technique, the patients were divided into two groups: the study group consisted of 25 patients who underwent implant placement in the preliminary prepared bed with a post-extraction socket grafting using Sensobone xenograft, followed by a formation of soft-tissue cuff reinforced with a bone grafting material (Sensobone xenograft and free connective tissue autograft were placed on the soft tissue area) with subsequent fixation of a temporary crown. The comparison group included 26 patients who underwent implant placement in the preliminary prepared bed with a post-extraction socket grafting using Sensobone xenograft, followed by the Sensobone xenograft placement on the soft tissue area and a temporary crown fixation. To assess the quality of life (QOL), the patients were asked to fill out the OHIP-14 questionnaire before the implantation, three months and one year after the implantation. The study results were processed using the statistical licensed software package Statistica, version 13 (Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. License No. JРZ804I382130ARCN10-J).

Results. Problems with one or two teeth in patients requiring dental implantation led to limited QOL difficulties, reflected in the overall increase in the OHIP-14 total score. Patients in both groups had unsatisfactory QOL before implantation that was associated with a significant increase in almost all OHIP-14 items, which was significantly depended on the number of implants placed in a patient. In both groups, poor QOL was mainly due to psychosocial aspects, a physical factor, and a lower life satisfaction caused by dental problems. It has been found that a significant increase in the QOL level to a satisfactory state was seen as early as

3 months after the implantation in both groups. However, QOL was better in the study group than in the comparison group, as was evidenced by a 12 % significantly lower OHIP-14 total score. One year after implantation, the study group patients reported the OHIP-14 total score of 8.5 ± 0.8 indicating good QOL. In the comparison group, this index was 14.2 ± 0.8 showing satisfactory QOL. Normalization of QOL in the study group patients was due to the restoration of physical condition, pain relief, normalization of psychosocial state, and increased feeling of satisfaction with their life. Some patients in the comparison group reported continuing problems with physical and psychosocial disorders.

Conclusions. Single-step dental implantation is a significant factor influencing the improvement of QOL in patients. QOL is an important measure of the single-step dental implantation effectiveness. The use of a soft tissue cuff reinforced with bone grafting material allows achieving good QOL compared to the use of a bone grafting material matrix alone (due to a higher aesthetic result), since QOL remains satisfactory after the same time.

Дентальна імплантація – ефективний метод відновлення цілісності зубів [1]. При адентії зубні імплантати сприяють поліпшенню функції ротової порожнини та якості життя (ЯЖ) пацієнта [2]. Одномоментна (негайна) імплантація в пацієнтів з одиночною втратою переднього зуба може скоротити період лікування та забезпечити кращі відновні й естетичні ефекти [3]. Після мінімально інвазивної екстракції негайна імплантація спричиняє отримання більшого задоволення лікуванням, кращий естетичний ефект і хороші перспективи клінічного застосування [4].

Показник ЯЖ є загальноприйнятим у всьому світі, дає змогу здійснити різнобічне оцінювання стану здоров'я пацієнта, зокрема й схарактеризувати ступінь задоволеності потреб пацієнта. Оскільки здоров'я ротової порожнини є частиною загального стану здоров'я людини, то є також важливим компонентом ЯЖ, що включає чотири складові стоматологічного здоров'я: функціональні, психологічні, соціальні та наявність дискомфорту або болю [5]. Більшість проблем зі здоров'ям ротової порожнини призводять до високого рівня незадоволеності пацієнтів щодо естетики, зовнішнього вигляду, працездатності та виконання повсякденних функцій життя (приймання їжі, сон, розмови) [6]. Факторами, що впливають на результати дентальної імплантації, є системний стан пацієнта, звички щодо гігієни ротової порожнини, терапія захворювань пародонта, кваліфікованість стоматолога, ступінь травми під час процедури, мікробна інфекція, кількість імплантатів тощо [7].

Вплив стану ротової порожнини на ЯЖ пацієнтів у дентальній імплантології оцінюють за допомогою різних опитувальників. Найпоширеніші параметри, що вивчають, – OHRQoL (Oral Health Related Quality of Life), за яким оцінюють вплив здоров'я ротової порожнини на ЯЖ; OHIP-14 та OHIP-49 (Oral Health Impact Profile), які визначають профіль впливу здоров'я ротової порожнини (розроблено багато версій цього опитувальника: OHIP-14, OHIP-49 (іспанська), OHIP-7T (китайська) тощо); GOHAI (Geriatric Oral Health Assessment Index), що описує геріатричний оціночний показник здоров'я ротової порожнини; DIDL (Dental Impact on Daily Living), який характеризує вплив стоматологічного статусу на повсякденне життя [6,7,8,9].

OHRQoL можна визначити різними способами, але найпоширенішим методом є анкетування за кількома пунктами [6]. Так, один із різновидів анкети OHRQoL складається з 4 категорій, що включають 16 запитань: симптоми (2 запитання), фізичний стан (5 запитань), психологічний стан (5 запитань), соціальний статус (4 запитання) [10]. Оцінювання здійснюють так: поганий ефект – 2 бали; немає ефекту – 3 бали; хороший ефект

– 4 бали; дуже хороший ефект – 5 балів. Бали, отримані з усіх питань, підсумовують, щоб одержати бали за 4 категоріями окремо та загальний бал OHRQoL. Вищий загальний бал вказує на вищу якість життя за OHRQoL.

За даними фахової літератури, OHIP – надійний опитувальник для оцінювання OHRQoL у пацієнтів стоматологічного профілю [9,11,12]. Для опису концепції OHRQoL запропоновано чотири показники: функція ротової порожнини, орально-лицевий біль, орально-лицевий зовнішній вигляд, психосоціальний вплив [11,12].

Психологічні фактори можуть відігравати важливу роль у пацієнтів, які мають труднощі з адаптацією до нових зубних протезів [8,13]. Так, С. J. Teng et al. [8], оцінивши зв'язок між показниками самозадоволеності зубними протезами у людей похилого віку з використанням опитувальника OHIP-7T, встановили: саме психологічні аспекти мають найбільший вплив на OHRQoL.

Вивчаючи дані опитувальника OHIP, P. Larsson et al. [12] встановили, що у пацієнтів із різними станами, які потребують естетичного лікування (пов'язані зі зносом зубів, ортодонцією, адентією або відбілюванням зубів), визначають помірний вплив OHRQoL на оро-зовнішній вигляд. Oghli I. et al. [14] виявили помірний вплив OHRQoL на больовий аспект у пацієнтів із поширеним орально-лицевим болем.

Raes S. et al. [15] дослідили зміни OHRQoL після встановлення одиночних імплантатів із негайним навантаженням в естетичну зону в альвеолярних виступах, що загоїлися, або лунки для екстракції. Анкети OHIP-14 обстежені заповнювали до операції, через один (тимчасова коронка), шість (постійна коронка), дванадцять і шістьдесят місяців. Дослідники встановили: загальний бал за OHIP-14 для обох груп достовірно знизився з 0,50 (вихідний) до 0,17 (через 6 місяців), що свідчило про поліпшення. Через 5 років загальний бал за OHIP-14 показав вірогідно краще поліпшення у групі зі встановленими імплантатами в естетичну зону в альвеолярних виступах, що загоїлися. На підставі цих даних автори зробили висновок, що відсутність одного зуба в естетичній зоні верхньої щелепи призводить до обмежених проблем за OHRQoL та визначається за загальним низьким балом за OHIP-14.

У дослідженні В. К. Alzarea показано: здоров'я тканин після імплантації є необхідною умовою успішного лікування з використанням зубних імплантатів [7]. Автор оцінював OHRQoL у пацієнтів із зубними імплантатами шляхом використання опитувальника OHIP-14.

Отже, дослідження, присвячені оцінюванню якості життя в динаміці у пацієнтів, які потребують дентальної імплантації, є актуальними.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Показник	Основна група спостереження, n = 25	Група порівняння, n = 26
Чоловіки	16 (64,0 %)	15 (57,7 %)
Жінки	9 (36,0 %)	11 (42,3 %)
Середній вік	47,1 ± 1,7	46,7 ± 1,9

Мета роботи

Дослідити в динаміці показники якості життя у пацієнтів після дентальної одномоментної імплантації залежно від техніки її виконання.

Матеріали і методи дослідження

Клінічні дослідження здійснили на базі приватних стоматологічних клінік (ТОВ «ДНІПРО ДЕНТАЛ ХАБ» та ТОВ «КЛІНІКА ЛІКАРЯ НСЖЕНЦЕВА») та кафедри пропедевтичної та хірургічної стоматології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. У дослідження залучили 51 пацієнта, яким здійснили дентальну одномоментну імплантацію.

Залежно від техніки виконання дентальної імплантації пацієнтів поділили на дві групи. В основну групу спостереження залучили 25 осіб, яким після екстракції зуба імплантат встановлювали в підготовлене ложе з попереднім заповненням лунки ксенографтом Sensobone; після цього формували м'якотканинну манжету, армовану кістковопластичним матеріалом (зону м'яких тканин заповнювали ксенографтом Sensobone та вільним сполучнотканинним аутотрансплантатом), надалі фіксували тимчасову коронку. У групу порівняння залучили 26 пацієнтів, яким після екстракції зуба імплантат встановлювали в підготовлене ложе з попереднім заповненням лунки ксенографтом Sensobone; після цього зону м'яких тканин заповнювали ксенографтом Sensobone та фіксували тимчасову коронку.

Групи дослідження зіставні за віком і статтю пацієнтів (табл. 1).

Для оцінювання ЯЖ (OHRQoL) пацієнтам запропонували заповнити опитувальник OHIP-14 (профіль впливу на здоров'я ротової порожнини) [7]. Опитування здійснили до імплантації, через 3 місяці та через рік після неї. Опитувальник OHIP-14 складається з семи розділів: обмеження функції, біль, психологічний дискомфорт, фізична й психологічна неповноцінність, соціальна неповноцінність та інвалідність [7]. Загальний бал за OHIP-14 (7 шкал по два пункти в кожній) оцінювали за п'ятибальною шкалою Лайкерта від 0 до 4, де 0 – ніколи, 1 – майже ніколи, 2 – іноді, 3 – досить часто, 4 – дуже часто [15]. Індекс обраховували окремо за шкалами та загалом за опитувальником (інтегральний показник OHIP-14) – від 0 до 56 балів (0–14 балів – хороша ЯЖ; 15–28 балів – задовільна; 29–42 бали – незадовільна; 43–56 балів – погана).

Результати дослідження опрацювали на персональному комп'ютері з використанням статистичного пакету ліцензійної програми Statistica, версія 13 (Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J). Описова статистика для кількісних змінних, що відповідають закону нормального розподілу, наведена як середнє значення (M) та похибка

середнього значення (m). Будували довірчий інтервал для середнього з довірчою ймовірністю 0,95 [16]. Достовірність відмінностей порівнюваних величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка [17]. Вірогідність відмінностей порівнюваних величин визначали за критерієм Манна–Вітні [18]. Усі тести двобічні. Достовірною вважали різницю за $p < 0,05$. Для виявлення зв'язків між групами досліджених параметрів виконали кореляційний аналіз шляхом обчислення рангових коефіцієнтів кореляції між кількісними ознаками Спірмена (r): значення коефіцієнта менше за 0,3 – слабкий зв'язок, значення $>0,3$, але $<0,7$ – помірний, 0,7 і більше – високий зв'язок. [19].

Результати

Оцінивши показники, що одержали за опитувальником OHIP-14 (табл. 2), встановили, що до імплантації вони достовірно не відрізнялися у пацієнтів із груп дослідження.

Серед усіх показників ЯЖ опитувальника OHIP-14 найбільш виразно та достовірно вищими були показники психологічного дискомфорту та психологічних порушень.

Так, проаналізувавши психологічний дискомфорт, встановили, що оцінка сором'язливості через свої зуби в основній групі становила $3,0 \pm 0,1$ ум. од., у групі порівняння – $3,3 \pm 0,1$ ум. од. Через 3 місяці після імплантації вона достовірно знизилася в обох групах: до $1,1 \pm 0,1$ ум. од. і $1,3 \pm 0,1$ ум. од. відповідно. Через рік наступне вірогідне зниження цього показника визначили лише в основній групі спостереження – до $0,5 \pm 0,1$ ум. од., це достовірно менше (у 2,2 раза), ніж у групі порівняння. Таку саму тенденцію встановлено для оцінки напруження через проблеми з зубами. Так, цей показник через рік після імплантації в основній групі спостереження достовірно нижчий (у 3,7 раза) – $0,4 \pm 0,1$ ум. од. проти $1,5 \pm 0,1$ ум. од.

Оцінка того, наскільки складно розслабитися через проблеми з зубами, через 3 місяці після імплантації вдвічі знизилася (достовірно) в основній групі, в 1,7 раза – у групі порівняння. Через рік вірогідне зниження цього показника продовжувалося лише в основній групі – до $0,5 \pm 0,1$ ум. од. Це достовірно менше (у 2,4 раза), ніж у групі порівняння. Сором через проблеми з зубами до імплантації пацієнти оцінили як $3,2 \pm 0,1$ ум. од. в основній групі, $3,5 \pm 0,1$ ум. од. – у групі порівняння. Через 3 місяці після імплантації він достовірно зменшився (в 1,7 раза) в обох групах. Через рік надалі показник знижувався лише в пацієнтів основної групи спостереження – до $0,4 \pm 0,1$ ум. од.; це вірогідно менше (у 3,5 раза), ніж у групі порівняння.

Серед показників шкали «Соціальна обмеженість» пацієнти обох груп до імплантації скаржилися на підвищену дратівливість щодо інших людей через проблеми з зубами. Так, в основній групі оцінка становила $2,9 \pm 0,1$ ум. од., у групі порівняння – $2,7 \pm 0,1$ ум. од. Після імплантації в основній групі спостереження в динаміці визначили достовірне зниження показника до $1,0 \pm 0,1$ ум. од. через рік; це вірогідно нижче (в 1,4 раза), ніж у групі порівняння. Зазначимо, що у групі

Таблиця 2. Показники опитувальника ОНІР-14 в динаміці у пацієнтів після дентальної одномоментної імплантації залежно від техніки її виконання, $M \pm m$

Шкала	Запитання	Середнє значення до імплантації		Середнє значення через 3 місяці після імплантації		Середнє значення через рік після імплантації		p
		Основна група, n = 25	Група порівняння, n = 26	Основна група, n = 25	Група порівняння, n = 26	Основна група, n = 25	Група порівняння, n = 26	
Функціональне обмеження	1. Чи виникали у Вас проблеми з вимовою будь-яких слів через проблеми з зубами, порожниною рота чи протезами?	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1-5 <0,05 3-5 <0,05
	2. Чи відчували Ви, що відчуття смаку погіршилося через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	1,2 ± 0,1	1,4 ± 0,2	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05
Фізичний біль	3. Чи відчували Ви біль у роті?	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1-5 <0,05 3-5 <0,05 5-6 <0,05
	4. Вам незручно їсти будь-яку їжу через проблеми з зубами, порожниною рота чи протезами?	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05 3-5 <0,05 3-4 <0,05 5-6 <0,05
Психологічний дискомфорт	5. Чи відчуваєте Ви сором/язливість через свої зуби, порожнину рота чи зубні протези?	3,0 ± 0,1	3,3 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,2	0,5 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05 3-5 <0,05 2-4 <0,05 5-6 <0,05
	6. Чи відчуваєте Ви напруження через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	3,2 ± 0,1	3,4 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05 3-5 <0,05 2-4 <0,05 5-6 <0,05
Фізичні порушення	7. Чи була Ваша дієта незадовільною через проблеми з зубами, порожниною рота чи протезами?	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05
	8. Чи доводилося Вам переривати прийом їжі через проблеми з зубами, ротовою порожниною або зубними протезами?	2,4 ± 0,2	2,6 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05 2-4 <0,05
Психологічні порушення	9. Чи було Вам складно розслабитися через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05 3-5 <0,05 2-4 <0,05 5-6 <0,05
	10. Вам було дещо соромно через проблеми з зубами, порожниною рота чи зубними протезами?	3,2 ± 0,1	3,5 ± 0,1	1,8 ± 0,1	2,0 ± 0,1	0,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05 3-5 <0,05 2-4 <0,05 5-6 <0,05
Соціальна обмеженість	11. Чи були Ви дещо дратівливими щодо інших людей через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	2,9 ± 0,1	2,7 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05 3-5 <0,05 2-4 <0,05 5-6 <0,05
	12. Чи виникали у Вас труднощі під час виконання Вашої звичайної роботи через проблеми з зубами, порожниною рота або зубними протезами?	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05 2-4 <0,05
Шкода (інвалідність)	13. Чи відчуваєте Ви, що життя загалом приносило менше задоволення через проблеми з зубами, порожниною рота чи зубними протезами?	2,5 ± 0,2	2,2 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	1-3 <0,05 1-5 <0,05 3-5 <0,05 2-4 <0,05
	14. Ви були абсолютно не в змозі функціонувати через проблеми з зубами, порожниною рота або зубними протезами?	0	0	0	0	0	0	-
Інтегральний показник ОНІР-14		28,3 ± 1,3	28,8 ± 1,2	16,2 ± 0,6	18,3 ± 0,7	8,5 ± 0,8	14,2 ± 0,6	1-3 <0,05 1-5 <0,05 3-5 <0,05 2-4 <0,05 2-6 <0,05 4-6 <0,05 3-4 <0,05 5-6 <0,05

Таблиця 3. Кореляційний аналіз залежності рівня інтегрального показника ОНІР-14 від показників ЯЖ у динаміці в пацієнтів основної групи спостереження (n = 25)

Шкала	Залитання	Інтегральний показник ОНІР-14					
		до імплантації		через 3 місяці після імплантації		через рік після імплантації	
		r	p	r	p	r	p
Функціональне обмеження	1. Чи виникали у Вас проблеми з вимовою будь-яких слів через проблеми з зубами, порожниною рота чи протезами?	0,423	<0,05	0,538	<0,05	0,679	<0,05
	2. Чи відчували Ви, що відчуття смаку погіршилося через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	0,455	<0,05	0,475	<0,05	0,441	<0,05
Фізичний біль	3. Чи відчували Ви біль у роті?	0,747	<0,05	0,594	<0,05	0,668	<0,05
	4. Вам незручно їсти будь-яку їжу через проблеми з зубами, порожниною рота чи протезами?	0,720	<0,05	0,600	<0,05	0,785	<0,05
Психологічний дискомфорт	5. Чи відчуваєте Ви сором/язливість через свої зуби, порожнину рота чи зубні протези?	0,728	<0,05	0,431	<0,05	0,836	<0,05
	6. Чи відчуваєте Ви напруженість через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	0,580	<0,05	0,169	>0,05	0,723	<0,05
Фізичні порушення	7. Чи була Ваша діста незадовільною через проблеми з зубами, порожниною рота чи протезами?	0,609	<0,05	0,430	<0,05	0,471	<0,05
	8. Чи доводилося Вам переривати прийом їжі через проблеми з зубами, ротовою порожниною або зубними протезами?	0,719	<0,05	0,110	>0,05	0,499	<0,05
Психологічні порушення	9. Чи було Вам складно розслабитися через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	0,816	<0,05	0,619	<0,05	0,836	<0,05
	10. Вам було дещо соромно через проблеми з зубами, порожниною рота чи зубними протезами?	0,682	<0,05	0,209	>0,05	0,723	<0,05
Соціальна обмеженість	11. Чи були Ви дещо дратівливими щодо інших людей через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	0,673	<0,05	0,548	<0,05	0	>0,05
	12. Чи виникали у Вас труднощі під час виконання Вашої звичайної роботи через проблеми із зубами, порожниною рота або зубними протезами?	0,575	<0,05	0,197	>0,05	0,168	>0,05
Шкода (інвалідність)	13. Чи відчуваєте Ви, що життя загалом приносило менше задоволення через проблеми з зубами, порожниною рота чи зубними протезами?	0,675	<0,05	0,419	<0,05	0,591	<0,05
	14. Ви були абсолютно не в змозі функціонувати через проблеми з зубами, порожниною рота або зубними протезами?	0	0	0	0	0	0

порівняння цей показник достовірно знизився через 3 місяці після імплантації. Оцінка, що характеризувала труднощі під час виконання звичайної роботи через проблеми з зубами, від початку була низька в обох групах (в основній групі – $1,3 \pm 0,1$ ум. од., у групі порівняння – $1,2 \pm 0,1$ ум. од.). Цей показник достовірно знизився в обох групах через 3 місяці після імплантації, залишався у таких межах і через рік.

Вихідні показники функціонального обмеження в пацієнтів і основної групи спостереження, і групи порівняння низькі, достовірно не відрізнялися. Проте в основній групі ця оцінка в динаміці вірогідно покращувалася, і це відрізняло її від контрольної групи. Так, частота проблем із вимовою достовірно знизилася до $0,8 \pm 0,1$ ум. од. через рік після імплантації порівняно з вихідною оцінкою ($1,4 \pm 0,1$ ум. од.), а частота відчуття погіршення смаку – до $0,6 \pm 0,1$ ум. од. (проти $1,2 \pm 0,1$ ум. од.).

Аналізуючи оцінки жування, виявлено: в основній групі спостерегали достовірне зниження в динаміці щодо значення до імплантації: $1,6 \pm 0,1$ ум. од. – через 3 місяці, $1,0 \pm 0,1$ ум. од. – через рік, вихідні параметри – $2,2 \pm 0,2$ ум. од. Цей показник також вірогідно нижчий щодо групи порівняння і через 3 місяці ($1,6 \pm 0,1$ ум. од. проти $1,9 \pm 0,1$ ум. од.), і через рік ($1,0 \pm 0,1$ ум. од. проти $1,6 \pm 0,1$ ум. од.) після імплантації. У групі порівняння не виявили вірогідних змін оцінок за шкалою «Фізичного болю» в динаміці.

Оцінки за шкалою «Фізичні порушення» помірні, пацієнти скаржилися на переривання прийому їжі через проблеми з зубами. В основній групі ця оцінка становила $2,4 \pm 0,2$ ум. од., у групі порівняння – $2,6 \pm 0,1$ ум. од. Про-

тягом року після імплантації в основній групі цей показник достовірно знижувався та становив $1,3 \pm 0,1$ ум. од. У групі порівняння показник вірогідно знизився через 3 місяці після імплантації.

Оцінювання за шкалою «Шкода (інвалідність)» показала зменшення задоволення від життя через проблеми з зубами. Так, в основній групі спостереження оцінка становила $2,5 \pm 0,2$ ум. од., у групі порівняння – $2,2 \pm 0,1$ ум. од. Як і інші показники, ця оцінка достовірно знижувалася в пацієнтів основної групи спостереження протягом року, а у групі порівняння – лише через 3 місяці після імплантації. Через рік у пацієнтів обох груп оцінка незадоволеності від життя незначна, без вірогідної різниці.

Оцінивши інтегральний показник ОНІР-14, встановили: до імплантації ЯЖ у пацієнтів і основної, і групи порівняння була незадовільною ($28,3 \pm 1,3$ ум. од. та $28,8 \pm 1,2$ ум. од. відповідно). Через 3 місяці в пацієнтів обох груп ЯЖ стала задовільною, але в основній групі спостереження інтегральний показник ОНІР-14 достовірно нижчий (на 12 %), ніж у групі порівняння. Через рік після імплантації в пацієнтів основної групи спостереження інтегральний показник ОНІР-14 становив $8,5 \pm 0,8$ ум. од., що свідчило про хорошу ЯЖ. У групі порівняння цей показник в 1,6 раза вищий, дорівнював $14,2 \pm 0,8$ ум. од., що відповідало задовільній ЯЖ.

У результаті кореляційного аналізу встановлено, що в основній групі спостереження до імплантації визначено достовірну помірну й високу кореляційну залежність зростання рівня інтегрального показника ОНІР-14 від односпрямованого зростання всіх показників ЯЖ (табл. 3).

Таблиця 4. Кореляційний аналіз залежності рівня інтегрального показника ОНІР-14 від показників ЯЖ у динаміці у пацієнтів групи порівняння (n = 26)

Шкала	Запитання	Інтегральний показник ОНІР-14					
		до імплантації		через 3 місяці після імплантації		через рік після імплантації	
		r	p	r	p	r	p
Функціональне обмеження	1. Чи виникали у Вас проблеми з вимовою будь-яких слів через проблеми з зубами, порожниною рота чи протезами?	0,525	<0,05	0,578	<0,05	0,331	>0,05
	2. Чи відчували Ви, що відчуття смаку погіршилося через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	0,684	<0,05	0,543	<0,05	0,415	<0,05
Фізичний біль	3. Чи відчували Ви біль у роті?	0,647	<0,05	0,501	<0,05	0,303	>0,05
	4. Вам незручно їсти будь-яку їжу через проблеми з зубами, порожниною рота чи протезами?	0,790	<0,05	0,435	<0,05	0,526	<0,05
Психологічний дискомфорт	5. Чи відчуваєте Ви сором'язливість через свої зуби, порожнину рота чи зубні протези?	0,751	<0,05	0,582	<0,05	0,721	<0,05
	6. Чи відчуваєте Ви напруження через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	0,856	<0,05	0,820	<0,05	0,805	<0,05
Фізичні порушення	7. Чи була Ваша дієта незадовільною через проблеми з зубами, порожниною рота чи протезами?	-0,176	>0,05	-0,166	>0,05	0,158	>0,05
	8. Чи доводилося Вам переривати прийом їжі через проблеми з зубами, ротовою порожниною або зубними протезами?	0,791	<0,05	0,445	<0,05	0,550	<0,05
Психологічні порушення	9. Чи було Вам складно розслабитися через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	0,494	>0,05	0,550	<0,05	0,543	<0,05
	10. Вам було дещо соромно через проблеми з зубами, порожниною рота чи зубними протезами?	0,768	<0,05	0,097	>0,05	0,125	>0,05
Соціальна обмеженість	11. Чи були Ви дещо дратівливими щодо інших людей через проблеми з зубами, порожниною рота або протезами?	0,528	<0,05	0,397	<0,05	0,359	>0,05
	12. Чи виникали у Вас труднощі під час виконання Вашої звичайної роботи через проблеми із зубами, порожниною рота або зубними протезами?	0,849	<0,05	0,628	<0,05	0,698	<0,05
Шкода (інвалідність)	13. Чи відчуваєте Ви, що життя загалом приносило менше задоволення через проблеми з зубами, порожниною рота чи зубними протезами?	0,690	<0,05	0,374	>0,05	0,511	<0,05
	14. Ви були абсолютно не в змозі функціонувати через проблеми з зубами, порожниною рота або зубними протезами?	0	0	0	0	0	0

Так, високий достовірний кореляційний зв'язок визначили між інтегральним показником ОНІР-14 і фізичним болем (болем у роті та незручністю їсти будь-яку їжу через проблеми з зубами: $r = 0,747$, $p < 0,05$ та $r = 0,720$, $p < 0,05$ відповідно), психологічним дискомфортом (сором'язливість через свої зуби: $r = 0,728$, $p < 0,05$), фізичними порушеннями (перериванням прийому їжі через проблеми з зубами: $r = 0,719$, $p < 0,05$), психологічними порушеннями (складно розслабитися через проблеми з зубами: $r = 0,816$; $p < 0,05$). Помірний вірогідний кореляційний зв'язок визначили з такими показниками, як функціональне обмеження (проблеми з вимовою будь-яких слів і відчуття погіршення смаку через проблеми з зубами), психологічний дискомфорт (напруження через проблеми з зубами), фізичні порушення (незадовільна дієта через проблеми з зубами), психологічні порушення (сором через проблеми з зубами), соціальна обмеженість (дратівливість щодо інших людей і труднощі під час виконання звичайної роботи через проблеми з зубами), шкода (життя приносить менше задоволення через проблеми з зубами).

Через 3 місяці після імплантації в основній групі спостереження визначили помірний достовірний кореляційний зв'язок між зниженням інтегрального показника ОНІР-14 і зниженням таких показників ЯЖ, як функціональне обмеження (проблеми з вимовою будь-яких слів і відчуття погіршення смаку через проблеми з зубами), фізичний біль (біль у роті та незручність їсти будь-яку їжу через проблеми з зубами), психологічний дискомфорт (сором'язливість через свої зуби), фізичні порушення (незадовільна дієта через проблеми з зу-

бами), психологічні порушення (складно розслабитися через проблеми з зубами), соціальна обмеженість (дратівливість щодо інших людей через проблеми з зубами), шкода (життя приносить менше задоволення через проблеми з зубами).

Через рік після імплантації в основній групі спостереження високий достовірний кореляційний зв'язок встановили між зниженням інтегрального показника ОНІР-14 і зниженням таких показників ЯЖ: фізичний біль (незручність їсти будь-яку їжу через проблеми з зубами: $r = 0,785$, $p < 0,05$), психологічний дискомфорт (сором'язливість і дратівливість через свої зуби: $r = 0,836$, $p < 0,05$ та $r = 0,723$, $p < 0,05$ відповідно), психологічні порушення (складно розслабитися та сором через проблеми з зубами: $r = 0,836$, $p < 0,05$ та $r = 0,723$, $p < 0,05$ відповідно). Помірний вірогідний кореляційний зв'язок визначили зі зниженням таких показників: функціональне обмеження (проблеми з вимовою будь-яких слів і відчуття погіршення смаку через проблеми з зубами), фізичний біль (біль у роті через проблеми з зубами), фізичні порушення (незадовільна дієта та переривання прийому їжі через проблеми з зубами), шкода (життя приносить менше задоволення через проблеми з зубами).

Кореляційний аналіз залежності рівня інтегрального показника ОНІР-14 від показників ЯЖ у динаміці у пацієнтів групи порівняння наведено у таблиці 4. У групі порівняння до імплантації також визначили достовірну помірну та високу кореляційну залежність зростання рівня інтегрального показника ОНІР-14 від односпрямованого зростання майже всіх показників ЯЖ.

Високий вірогідний кореляційний зв'язок встановили між інтегральним показником ОНІР-14 і фізичним болем (незручно їсти будь-яку їжу через проблеми з зубами: $r = 0,790$, $p < 0,05$), психологічним дискомфортом (сором'язливістю і напруженням через свої зуби: $r = 0,751$, $p < 0,05$ та $r = 0,856$, $p < 0,05$ відповідно), фізичними порушеннями (перериванням прийому їжі через проблеми з зубами: $r = 0,91$, $p < 0,05$), психологічними порушеннями (сором через проблеми з зубами: $r = 0,768$; $p < 0,05$), соціальною обмеженістю (труднощі під час виконання звичайної роботи через проблеми з зубами: $r = 0,849$, $p < 0,05$). Помірний достовірний кореляційний зв'язок визначили з такими показниками, як функціональне обмеження (проблеми з вимовою будь-яких слів і відчуття погіршення смаку через проблеми з зубами), фізичний біль (біль у роті через проблеми з зубами), психологічні порушення (складно розслабитися через проблеми з зубами), соціальна обмеженість (дратівливість щодо інших людей через проблеми з зубами), шкода (життя приносить менше задоволення через проблеми з зубами).

У групі порівняння через 3 місяці після імплантації визначили високий достовірний кореляційний зв'язок між зниженням інтегрального показника ОНІР-14 і зниженням показника психологічного дискомфорту (напруження через свої зуби: $r = 0,820$, $p < 0,05$). Помірний вірогідний кореляційний зв'язок встановили між зниженням інтегрального показника ОНІР-14 і зниженням таких показників ЯЖ, як функціональне обмеження (проблеми з вимовою будь-яких слів і відчуття погіршення смаку через проблеми з зубами), фізичний біль (біль у роті та незручність їсти будь-яку їжу через проблеми з зубами), психологічний дискомфорт (сором'язливість через свої зуби), фізичні порушення (переривання прийому їжі через проблеми з зубами), психологічні порушення (складно розслабитися через проблеми з зубами), соціальна обмеженість (дратівливість щодо інших людей і труднощі під час виконання звичайної роботи через проблеми з зубами).

Через рік після імплантації у групі порівняння високий достовірний кореляційний зв'язок встановили тільки між зниженням інтегрального показника ОНІР-14 і зниженням показників психологічного дискомфорту (сором'язливість і драгівливість через свої зуби: $r = 0,721$, $p < 0,05$ та $r = 0,805$, $p < 0,05$, відповідно). Помірний вірогідний кореляційний зв'язок визначили зі зниженням таких показників, як функціональне обмеження (відчуття погіршення смаку через проблеми з зубами), фізичний біль (незручність їсти будь-яку їжу через проблеми з зубами), фізичні порушення (переривання прийому їжі через проблеми з зубами), психологічні порушення (складно розслабитися через проблеми з зубами), соціальна обмеженість (труднощі під час виконання звичайної роботи через проблеми з зубами), шкода (життя приносить менше задоволення через проблеми з зубами).

Виявили також, що в обох групах у динаміці визначено вірогідний високий кореляційний зв'язок між змінами інтегрального показника ОНІР-14 і кількістю виконаних імплантацій у пацієнта. В основній групі спостереження імплантацію одного зуба здійснили у 16 (64,0 %) пацієнтів, двох зубів – у 9 (36,0 %); у групі порівняння – у

16 (61,5 %) і 10 (38,5 %) відповідно. Так, в основній групі спостереження до імплантації підвищення інтегрального показника ОНІР-14 прямо пов'язано з проблемами двох зубів ($r = 0,835$, $p < 0,05$); і через 3 місяці, і через рік після імплантації достовірно зниження інтегрального показника ОНІР-14 також було прямо пов'язано з покращенням ЯЖ у пацієнтів з імплантацією двох зубів ($r = 0,804$, $p < 0,05$ і $r = 0,719$, $p < 0,05$ відповідно). У групі порівняння визначили таку саму тенденцію до імплантації ($r = 0,792$, $p < 0,05$), через 3 місяці ($r = 0,774$, $p < 0,05$) і через рік після імплантації ($r = 0,835$; $p < 0,05$).

Обговорення

Згідно з даними, що одержали, проблеми з одним – двома зубами у пацієнтів, які потребували дентальної імплантації, призводили до обмежених проблем із ЯЖ (OHRQoL). Це виявили за загальним підвищенням інтегрального показника ОНІР-14. Подібні висновки зробили S. Raes et al. [15]. У пацієнтів обох груп дослідження до імплантації визначили незадовільну ЯЖ, що пов'язана з достовірним підвищенням майже усіх показників за ОНІР-14. Це достовірно залежало від кількості встановлених імплантатів пацієнту (чим більше імплантатів, тим гірші показники). Зазначимо, що в обох групах ЯЖ була незадовільною переважно через психосоціальний аспект (психологічний дискомфорт, психологічні порушення, соціальна обмеженість), фізичний фактор (фізичний біль і фізичні порушення) та менше задоволення від життя через проблеми з зубами (шкода (інвалідність)). На те, що найбільший вплив на ЯЖ у пацієнтів із зубними протезами має психологічний аспект, вказують С. J. Teng et al. [8], а про помірний вплив больового аспекту на OHRQoL свідчать дані, що одержали I. Oghli et al. [14].

Проаналізувавши зміни ЯЖ пацієнтів у динаміці, встановлено: вже через 3 місяці після імплантації спостерігали значне підвищення рівня ЯЖ до задовільного стану в обох групах. Проте в основній групі спостереження ЯЖ краща, ніж у групі порівняння; на це вказував вірогідно нижчий (на 12 %) інтегральний показник ОНІР-14.

Через рік після імплантації в пацієнтів основної групи спостереження інтегральний показник ОНІР-14 становив $8,5 \pm 0,8$ ум. од.; це відповідало хорошій ЯЖ. Зазначимо, що інтегральний показник ОНІР-14 достовірно нижчий (в 1,6 раза) щодо групи порівняння, де цей показник дорівнював $14,2 \pm 0,8$ ум. од. та відповідав параметрам задовільної ЯЖ. Нормалізація ЯЖ у пацієнтів основної групи спостереження відбувалася шляхом відновлення фізичного стану, зникнення болю, нормалізації психосоціального стану та підвищення відчуття задоволеності від життя. Окремих пацієнтів із групи порівняння продовжували турбувати проблеми з порушенням фізичного та психосоціального станів.

Висновки

1. Дентальна одномоментна імплантація – важливий фактор, що впливає на поліпшення якості життя пацієнтів, тому якість життя є важливим показником ефективності дентальної одномоментної імплантації.

2. Застосування м'якотканинної манжети, армованої кістковопластичним матеріалом, під час дентальної одномоментної імплантації дає змогу досягти хорошої якості життя порівняно з застосуванням лише матриці з кістковопластичного матеріалу (внаслідок досягнення кращого естетичного результату), що зумовлює лише задовільні показники якості у тому самому терміні спостереження.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні оцінювання якості життя в динаміці у пацієнтів після дентальної одномоментної імплантації з використанням візуальної аналогової шкали, а саме опитувальника задоволеності пацієнта PSQ (Patient Satisfaction Questionnaire).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 05.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 04.04.2024

Схвалено до друку / Accepted: 10.04.2024

Відомості про авторів:

Неженцев Є. Ю., аспірант каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-9337-1457

Чертов С. О., канд. мед. наук., доцент, зав. каф. пропедевтичної та хірургічної стоматології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9867-1061

Information about the authors:

Niezhentsev Ye. Yu., MD, Postgraduate Student of the Department of Surgical and Propaedeutic Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Chertov S. O., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Surgical and Propaedeutic Dentistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Borisenko A, Antonenko M, Zelinsky N, Stolyar V, Popov R. Early postoperative complications in dental implant patients. *Georgian Med News*. 2020;(302):23-8.
- Sayardoust S, Norstedt W, Shah FA. The long-term impact of alveolar ridge preservation with xenograft bone mineral on peri-implant health after 5 years in function: A retrospective cohort study of 108 patients assessed clinically and radiologically. *Clin Exp Dent Res*. 2022;8(3):640-9. doi: 10.1002/cre2.583
- Zhang K, Yang C, Luo S. Immediate implants show good therapeutic and aesthetic effect in patients with class III and IV bone loss of the anterior teeth. *Am J Transl Res*. 2023;15(4):2885-93.
- Ning H, Xia FR, Zhang Y. [Clinical observation of delayed implantation and immediate implantation after minimally invasive extraction]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2019 Dec;28(6):657-61. Chinese.
- Spanemberg JC, Cardoso JA, Slob EM, López-López J. Quality of life related to oral health and its impact in adults. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2019;120(3):234-9. doi: 10.1016/j.jomas.2019.02.004
- Malik R, K T, Singh V, Jain A, Mitra S, Singh S. Impact of Dental Treatment on Oral Health-Related Quality of Life of Patients. *Cureus*. 2023;15(5):e38625. doi: 10.7759/cureus.38625
- Alzarea BK. Assessment and Evaluation of Quality of Life (OHRQoL) of Patients with Dental Implants Using the Oral Health Impact Profile (OHIP-14) – A Clinical Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):ZC57-60. doi: 10.7860/JCDR/2016/18575.7622
- Teng CJ, Lin SC, Chen JH, Chen Y, Kuo HC, Ho PS. The association between denture self-satisfaction rates and OHRQoL – a follow-up study. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):140. doi: 10.1186/s12903-020-01119-1
- Yeh DY, Kuo HC, Yang YH, Ho PS. The Responsiveness of Patients' Quality of Life to Dental Caries Treatment-A Prospective Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164707. doi: 10.1371/journal.pone.0164707
- Association of Periodontitis With Oral Health Related Quality of Life. *Case Medical Research*. 2020 Jan 22 [cited 2024 Apr 10]. Available from: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04240015>
- Sekulic S, John MT, Häggman-Henrikson B, Theis-Mahon N. Dental patients' functional, pain-related, aesthetic, and psychosocial impact of oral conditions on quality of life-Project overview, data collection, quality assessment, and publication bias. *J Oral Rehabil*. 2021;48(3):246-55. doi: 10.1111/joor.13045
- Larsson P, Bondemark L, Häggman-Henrikson B. The impact of oro-facial appearance on oral health-related quality of life: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2021;48(3):271-81. doi: 10.1111/joor.12965
- Zou Y, Zhan D. Patients' expectation and satisfaction with complete denture before and after the therapy. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(6):495-8. doi: 10.2298/vsp140229002z
- Oghli I, List T, Su N, Häggman-Henrikson B. The impact of oro-facial pain conditions on oral health-related quality of life: A systematic review. *J Oral Rehabil*. 2020;47(8):1052-64. doi: 10.1111/joor.12994
- Raes S, Raes F, Cooper L, Giner Tarrida L, Vervaeke S, Cosyn J, et al. Oral health-related quality of life changes after placement of immediately loaded single implants in healed alveolar ridges or extraction sockets: a 5-year prospective follow-up study. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(6):662-7. doi: 10.1111/clr.12858
- Vetter TR. Descriptive Statistics: Reporting the Answers to the 5 Basic Questions of Who, What, Why, When, Where, and a Sixth, So What? *Anesth Analg*. 2017;125(5):1797-1802. doi: 10.1213/ANE.0000000000002471
- Le Boedec K. Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Vet Clin Pathol*. 2016;45(4):648-56. doi: 10.1111/vcp.12390
- McGee M. Case for omitting tied observations in the two-sample t-test and the Wilcoxon-Mann-Whitney Test. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200837. doi: 10.1371/journal.pone.0200837
- Pripp AH. Pearsons eller Spearman's korrelasjonskoeffisienter [Pearson's or Spearman's correlation coefficients]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018;138(8). Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr

Reimplantation of the left renal vein in case of nutcracker syndrome: a 25-year experience of one center

I. I. Kobza^{1,A,F}, I. R. Nesterenko^{2,B,C,D,E}

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, ²Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

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

Keywords:

vascular compression syndrome, surgical procedures, long-term outcomes.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(3):200-203

*E-mail: nesterenko-irenka@ukr.net

The aim was to assess the long-term outcomes of the left renal vein reimplantation in case of nutcracker syndrome.

Materials and methods. The study included 56 patients with critical stenosis of the left renal vein who underwent left renal vein reimplantation from May 1999 to August 2023. 10 patients were operated on between 1999 and 2013, that provided an opportunity to study long-term outcomes in the period from 7 to 21 years (a retrospective part). 46 patients underwent the surgery between 2018 and 2023 (a prospective part).

Results. According to the long-term outcome analysis of the left renal vein reimplantation conducted in the period from 3 months to 21 years, all the patients reported a gradual regression of clinical symptoms, namely, resolution of pain syndrome, hematuria, proteinuria, erectile dysfunction, dyspeptic phenomena. Ultrasonography detected a statistically significant increase in the left renal vein diameter from 1.90 ± 0.87 mm to 7.50 ± 0.76 mm ($p = 0.0123$) in the aorto-mesenteric segment after the surgery and a statistically significant decrease in the peak systolic velocity from 187.30 ± 2.95 cm/sec to 38.70 ± 0.76 cm/sec ($p = 0.0178$) in this area. A statistically significant decrease in the left gonadal vein diameter from 6.60 ± 1.30 to 4.20 ± 0.84 mm ($p = 0.0118$) after the surgery was noted and a decrease in the left kidney parenchymal thickness from 2.20 ± 0.46 to 1.60 ± 0.54 mm ($p = 0.0123$) was observed.

Conclusions. Reimplantation of the left renal vein has been proven to be an effective treatment for critical stenosis of the left renal vein.

Ключові слова:

судинно-компресійний синдром, хірургічне лікування, віддалені результати.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144). С. 200-203

Реімплантація лівої ниркової вени при синдромі Лускунчика: 25-річний досвід одного центру

I. I. Kobza, I. R. Nesterenko

Мета роботи – оцінити віддалені результати реімплантації лівої ниркової вени при синдромі Лускунчика.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 56 пацієнтів із критичним стенозом лівої ниркової вени, яким здійснили реімплантацію лівої ниркової вени (РЛНВ) у період з травня 1999 до серпня 2023 року. У 1999–2013 рр. прооперовані 10 пацієнтів, що дало змогу вивчити віддалені результати в строк від 7 до 21 року (ретроспективна частина); у 2018–2023 рр. прооперовані 46 хворих (проспективна частина). Усі пацієнти запрошені на контрольний огляд, що передбачав опитування, оцінювання об'єктивного статусу та виконання ультразвукової доплерографії (УЗДГ) місця РЛНВ, лівої гонадної вени та лівої нирки.

Результати. Віддалені наслідки РЛНВ проаналізували в термін від трьох місяців до 21 року. Встановили, що всі пацієнти визначають поступовий регрес клінічної симптоматики: зникнення больового синдрому, гематурії, протеїнурії, еректильної дисфункції, диспептичних явищ. На УЗДГ виявлено статистично достовірне збільшення діаметра лівої ниркової вени в аорто-мезентеріальному сегменті після операції (з $1,90 \pm 0,87$ мм до $7,50 \pm 0,76$ мм, $p = 0,0123$) та статистично вірогідне зменшення пікової систолічної швидкості в цій ділянці (з $187,30 \pm 2,95$ см/с до $38,70 \pm 0,76$ см/с, $p = 0,0178$). Встановили статистично достовірне зменшення діаметра лівої гонадної вени після операції (з $6,60 \pm 1,30$ мм до $4,20 \pm 0,84$ мм, $p = 0,0118$) та зменшення товщини паренхіми лівої нирки (з $2,20 \pm 0,46$ мм до $1,60 \pm 0,54$ мм, $p = 0,0123$).

Висновки. Реімплантація лівої ниркової вени довела свою ефективність при критичному стенозі лівої ниркової вени.

The first experience of surgical treatment for nutcracker syndrome (NS) was described by Pastershank in 1974 and consisted in the eradication of the fibrous tunnel between the aorta and superior mesenteric artery (SMA) in order to eliminate the left renal vein (LRV) compression [1]. From then onwards, open surgical correction of aorto-mesenteric compression has been supplemented by a number of interventions, namely, nephropexy with varicose renal vein removal (this method has not proved effective), LRV reimplantation, SMA transposition, kidney autotransplantation, and gonadocaval bypass [2].

Reimplantation of the left renal vein (RLRV) in patients with LRV critical stenosis in case of NS is currently the most optimal method of phlebohypertension correction in

the LRV system preventing the development of NS severe complications such as LRV aneurysm, left gonadal vein (LGV) thrombosis and decompensated forms of pelvic congestion syndrome [3].

Aim

The aim was to assess long-term outcomes of the left renal vein reimplantation in case of nutcracker syndrome.

Materials and methods

The study included 56 patients (37 were males and 19 were females, the mean age was 28.24 ± 2.74) with critical

Table 1. LRV Doppler ultrasound parameters of the patients before and after RLRV, mean values, Wilcoxon W-test

Parameter	Patients with critical LRV stenosis before the surgery (n = 10), M ± m	Patients with critical LRV stenosis after RLRV (n = 8), M ± m	Wilcoxon W-test
Diameter, mm			
Renal hilum	13.40 ± 1.96	10.20 ± 1.08	p = 0.0117
Aorto-mesenteric segment	1.90 ± 0.87	7.50 ± 0.76	p = 0.0123
Peak blood flow velocity, cm/sec			
Renal hilum	27.40 ± 0.78	24.50 ± 0.98	p = 0.0077
Aorto-mesenteric segment	187.30 ± 2.95	38.70 ± 0.76	p = 0.0178

Table 2. LGV Doppler ultrasound parameters and the presence of pathological reflux in it in the patients before and after RLRV, mean values, Wilcoxon W-test

Parameter	Patients with critical LRV stenosis before the surgery (n = 10), M ± m	Patients with critical LRV stenosis after RLRV (n = 8), M ± m	Wilcoxon W-test
LGV diameter, mm	6.60 ± 1.30	4.20 ± 0.84	p = 0.0118
Presence of pathological refluxes in GV	+2 / +3	No pathological refluxes	

Table 3. LK Doppler ultrasound parameters in the patients before and after RLRV, mean values, Wilcoxon W-test

Parameter	Patients with critical LRV stenosis before the surgery (n = 10), M ± m	Patients with critical LRV stenosis after RLRV (n = 8), M ± m	Wilcoxon W-test
An increase in LK parenchymal thickness in comparison with the right one, cm	2.20 ± 0.46	1.60 ± 0.54	p = 0.0123
Signs of venous stasis of the LK	present	absent	

stenosis of the left renal vein who underwent RLRV from May 1999 to August 2023.

10 patients (9 males and 1 female, mean age 29.42 ± 0.78 years) were operated on between 1999 and 2013, that provided an opportunity to study long-term outcomes in the period from 7 to 21 years (a retrospective part). 46 patients (28 males and 18 females, mean age 23.65 ± 1.87 years) underwent the surgery between 2018 and 2023 (a prospective part). All the patients were assigned for follow-up examinations, which included a survey, objective status and Doppler ultrasound of the reconstruction site, LRV, LGV and the left kidney (LK) of patients.

Comparison of mean values between the groups of patients was performed using the non-parametric Mann-Whitney U-test. Wilcoxon W-test was used to compare the mean values before and after the treatment. Spearman's rank correlation coefficient (Rs) was calculated to determine the correlation between variables.

Results

8 patients of the retrospective part were examined at hospital visits, and 2 others were interviewed by telephone. All interviewed patients reported a gradual regression of clinical symptoms, namely, resolution of pain syndrome, hematuria, proteinuria, erectile dysfunction, dyspeptic phenomena. Objective findings: all the patients had no recurrence of varicocele. Ultrasound evaluation of LRV, LGV, LK parameters and comparison with preoperative indicators were performed, the data are presented in *Table 1*.

A statistically significant difference in the parameters between the two groups of patients ($p < 0.05$) has been found.

LGV ultrasound parameters and the presence of pathological refluxes in it were evaluated in the patients before and after RLRV, the data are presented in *Table 2*.

A statistically significant difference in the parameters of the patients before and after RLRV ($p < 0.05$) has been revealed.

The following LK ultrasound parameters were evaluated: size, thickness of parenchyma, signs of venous stasis.

According to the data in *Table 3*, reduced parenchymal thickness and no signs of LK venous stasis after RLRV were observed indicating elimination of phlebostasis in the LRV system.

A statistically significant difference in the indicators of the patients before and after RLRV ($p < 0.05$) has been found.

During ultrasound control of the reconstruction site, no stenosis was detected in 4 patients, non-critical stenosis of the reconstruction site (up to 50 %) was observed in 4 patients but without disturbances of venous outflow through the LRV, there was no difference in peak systolic velocity (PSV) in the LRV segments, pathological reflux and signs of LK venous stasis in the LGV were absent.

Long-term outcomes of treatment were studied in the period from 3 months to 5 years in the prospective part (46 patients). The mean age of individuals in this group was 24.00 ± 1.87 years.

The patients were recommended to undergo ultrasound control of the reconstruction site in 3, 6 and 12 months. The following parameters were evaluated: LRV diameter in the aorto-mesenteric segment and in the renal hilum, PSV of blood flow in these areas, differences in left and right kidney size, signs of LK venous stasis. Statistically significant differences were observed between all indicators in the patients before the surgical treatment and 3 months after RLRV ($p < 0.05$), except for the PSV indicator in the renal hilum ($p > 0.05$) (*Table 4*).

All the patients from the prospective group as well as the retrospective group patients reported a gradual regression of clinical symptoms, namely, resolution of pain syndrome,

Table 4. Doppler ultrasound parameters of the LRV and LK in the patients before RLRV and in 3, 6 and 12 months after the surgery, mean values, Wilcoxon W-test

Parameter, units of measurement	Patients with critical LRV stenosis before the surgery (n = 46)	Patients with critical LRV stenosis 3 months after RLRV (n = 46)	Patients with critical LRV stenosis 6 months after RLRV (n = 46)	Patients with critical LRV stenosis 12 months after RLRV (n = 46)	Wilcoxon W-test*
LRV diameter in the aorto-mesenteric segment, mm	1.70 ± 0.64	7.50 ± 0.76	7.30 ± 0.38	7.10 ± 0.65	p = 0.0123
LRV diameter in the renal hilum, mm	15.20 ± 1.74	12.10 ± 1.04	10.80 ± 0.94	9.60 ± 0.52	p = 0.0242
PSV of blood flow in the aorto-mesenteric segment, cm/sec	192.20 ± 8.65	37.70 ± 1.56	35.90 ± 0.78	35.20 ± 0.68	p = 0.0117
PSV of blood flow in the renal hilum, cm/sec	29.50 ± 0.88	28.80 ± 1.24	27.50 ± 0.67	27.10 ± 0.46	p = 0.0872
An increase in the left renal parenchymal thickness in comparison with the right one, cm	2.30 ± 0.44	1.60 ± 0.32	1.60 ± 0.45	1.50 ± 0.62	p = 0.0123
Signs of venous stasis of the left kidney	present	absent	absent	absent	

*: differences between parameters before the surgery and in 3 months after RLRV.

hematuria, proteinuria, erectile dysfunction, dyspeptic phenomena and improvements in quality of life.

The average duration of observation period was 48.36 ± 16.48 months.

Discussion

RLRV was first performed by Stewart in 1982 and consisted in its disconnection from the inferior vena cava (IVC), the IVC defect suturing and reanastomosis below the SMA [4].

RLRV advantages included a short period of renal ischemia, but the risk of LRV thrombosis was among its disadvantages [5,6]. Analyzing RLRV cases, Hohenfellner et al. also stated that the intervention demonstrated the regression of symptoms in 7 out of 8 patients with NS under the observation for 41–136 months [7]. The authors also described an insignificant risk of postoperative complications, including deep vein thrombosis, extraperitoneal hematoma requiring surgical treatment, paralytic ileus that were treated with conservative methods, and mechanical intestinal obstruction that occurred four years after the LRV reimplantation [7].

At the same time, according to Hohenfellner, one patient had to undergo nephrectomy, despite the performed RLRV and elimination of phlebohypertension, due to continuous massive hematuria from renal and urethral varicose veins [7]. That could be explained by the vascular architecture adaptation to chronic phlebohypertension in the LRV system.

Open surgical correction of AMC has proven its effectiveness on the whole, and even though its use correlates with a number of complications, such as bleeding, thrombosis, intestinal paresis, today it remains the “gold standard” for the treatment of phlebohypertension in the LRV system and shows better long-term postoperative outcomes compared to other methods [8].

Endovascular treatment of NS was first mentioned by Neste et al. in 1996 [9]. The advantages of the method included minimal invasiveness and avoidance of general anesthesia.

The experience of Ananthan is interesting. He has analyzed 61 cases of endovascular LRV stenting retrospectively. The observation period was from 6 months to 6 years. Complete regression of clinical symptoms was observed in 59 patients. Complications such as stent migration, restenosis, venous occlusion, or stent fracture were rare [10]. Among 61 patients, 2 developed complications. One of the complications was stent protrusion into the LRV collateral,

and the other was stent migration into the right atrium. Both complications were reversed by an open surgery [10].

Low molecular weight heparin for 3 days and switching to clopidogrel for 30 days and aspirin for 3 months were recommended after stenting [11].

However, some researchers indicated that not all patients had reduced pressure in the renal vein despite the correct stent placement in the narrowest segment of the renal vein [11,12]. The relative simplicity of the procedure and patient tolerance have resulted in widespread use of this technique.

A recently published study by Avgerinos ED included a retrospective analysis of 17 patients who underwent LRV stenting with a six-month follow-up period. All the patients reported resolution of left flank pain and hematuria. The stent migration into the inferior vena cava was observed in two cases. Restenosis requiring reintervention was noted in one patient [13].

Generally, most authors have leaned towards the opinion of good results after endovascular treatment in the first 3 months. At a later stage, this type of treatment should be selectively recommended due to the risk of complications (stent migration, embolism, fracture and stent protrusion) accounting for 8–10 % [11,14].

According to the latest consensus document on the management of vascular compression syndromes, endovascular treatment is unable to surpass the results of open surgery within a few years of surgical correction [15].

Conclusions

1. Based on the analysis of the RLRV long-term outcomes conducted in the period from 3 months to 21 years, all the patients reported gradual regression of clinical symptoms, namely, resolution of pain syndrome, hematuria, proteinuria, erectile dysfunction, dyspeptic phenomena.

2. Doppler ultrasound has shown a statistically significant increase in LRV diameter in the aorto-mesenteric segment from 1.90 ± 0.87 mm to 7.50 ± 0.76 mm ($p = 0.0123$) and a statistically significant decrease in PSV in this area from 187.30 ± 2.95 cm/sec to 38.70 ± 0.76 cm/sec ($p = 0.0178$) after the RLRV.

3. A statistically significant decrease in the diameter of LGV from 6.60 ± 1.30 mm to 4.20 ± 0.84 mm ($p = 0.0118$) and a decrease in LK parenchymal thickness from 2.20 ± 0.46 mm to 1.60 ± 0.54 mm ($p = 0.0123$) has been noted after RLRV.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.03.2024
 Після доопрацювання / Revised: 29.03.2024
 Схвалено до друку / Accepted: 10.04.2024

Information about the authors:

Kobza I. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8493-414X](https://orcid.org/0000-0001-8493-414X)

Nesterenko I. R., MD, PhD, Assistant of the Department of General and Vascular Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8358-291X](https://orcid.org/0000-0002-8358-291X)

Відомості про авторів:

Кобза І. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії № 2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Нестеренко І. Р., д-р філософії, асистент каф. загальної та судинної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

References

- Nastasi DR, Fraser AR, Williams AB, Bhamidi V. A systematic review on nutcracker syndrome and proposed diagnostic algorithm. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022;10(6):1410-6. doi: [10.1016/j.jvsv.2022.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.08.003)
- Nesterenko IR. Treatment of aorta mesenteric compression: current problems and prospects. *Art of Medicine.* 2021;(3):36-42. doi: [10.21802/artm.2021.3.19.36](https://doi.org/10.21802/artm.2021.3.19.36)
- Duncan AA. How I treat nutcracker syndrome. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2023;9(4):101344. doi: [10.1016/j.jvscit.2023.101344](https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2023.101344)
- Charondo LD, Hamouche F, Stoller M. The Journey and Barriers to Treatment of Patients With Renal Nutcracker Syndrome. *Urology.* 2022;169:250-5. doi: [10.1016/j.urology.2022.08.013](https://doi.org/10.1016/j.urology.2022.08.013)
- St Hilaire C, Paisley M, Greene J, Casey KM. Left renal vein transposition for posterior Nutcracker syndrome. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2021;7(2):243-6. doi: [10.1016/j.jvscit.2021.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2021.02.016)
- Fitzpatrick S, Dunlap E, Schweitzer E, Phelan M, Nagarsheth K. Surgical treatment of nutcracker syndrome results in improved pain and quality of life. *J Vasc Nurs.* 2023;41(4):235-9. doi: [10.1016/j.jvn.2023.10.001](https://doi.org/10.1016/j.jvn.2023.10.001)
- Sarikaya S, Altas O, Ozgur MM, Hancer H, Yilmaz F, Karagoz A, et al. Treatment of Nutcracker Syndrome with Left Renal Vein Transposition and Endovascular Stenting. *Ann Vasc Surg.* 2024;102:110-20. doi: [10.1016/j.avsg.2023.11.036](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2023.11.036)
- Franco-Mesa C, Gloviczki P, Erben Y. Nutcracker syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2021;62(5):467-71. doi: [10.23736/S0021-9509.21.11923-8](https://doi.org/10.23736/S0021-9509.21.11923-8)
- Rista E, Llambro M, Lazaj J, Aliu D, Saliuj K. Endovascular treatment of nutcracker syndrome. *Kidney Int.* 2022;102(4):942. doi: [10.1016/j.kint.2022.04.038](https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.04.038)
- Kolber MK, Cui Z, Chen CK, Habibollahi P, Kalva SP. Nutcracker syndrome: diagnosis and therapy. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(5):1140-9. doi: [10.21037/cdt-20-160](https://doi.org/10.21037/cdt-20-160)
- Fuentes-Perez A, Bush RL, Kalra M, Shortell C, Gloviczki P, Brigham TJ, et al. Systematic review of endovascular versus laparoscopic extravascular stenting for treatment of nutcracker syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(2):433-41. doi: [10.1016/j.jvsv.2022.10.001](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.10.001)
- Cronan JC, Hawkins CM, Kennedy SS, Marshall KW, Rostad BS, Gill AE. Endovascular management of nutcracker syndrome in an adolescent patient population. *Pediatr Radiol.* 2021;51(8):1487-96. doi: [10.1007/s00247-021-04986-0](https://doi.org/10.1007/s00247-021-04986-0)
- Avgerinos ED, Saadeddin Z, Humar R, Salem K, Singh M, Hager E, et al. Outcomes of left renal vein stenting in patients with nutcracker syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7(6):853-9. doi: [10.1016/j.jvsv.2019.06.016](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.06.016)
- Maharaj D, Mohammed SR, Caesar K, Dindyal S. Nutcracker syndrome: a case-based review. *Ann R Coll Surg Engl.* 2023 Dec 1. doi: [10.1308/rcsann.2023.0090](https://doi.org/10.1308/rcsann.2023.0090)
- D'Oria M, Zlatanovic P, Anthony A, Dua A, Flores AM, Tanious A, et al. International Union of Angiology consensus document on vascular compression syndromes. *Int Angiol.* 2023;42(4): 282-309. doi: [10.23736/S0392-9590.23.05100-3](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05100-3)

Оцінювання факторів ризику розвитку та морфологічних типів задньокапсулярної катаракти за допомогою оптичної когерентної томографії

Н. С. Луценко¹*, А. Д. Е. Ф., О. А. Ісакова¹ А. Д. Е., О. А. Рудичева¹ В. Е. Ф., Т. С. Кирилова¹ В. С.

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:
морфологія кришталика, задньокапсулярна катаракта, оптична когерентна томографія, фактори ризику розвитку.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144). С. 204-209

*E-mail: ninaluts2@gmail.com

Keywords:
lens morphology, cataract, optical coherence tomography, risk factors.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(3):204-209

Мета роботи – проаналізувати фактори ризику розвитку задньокапсулярної катаракти (ЗКК) у пацієнтів із різними морфологічними типами змін за допомогою оптичної когерентної томографії переднього відділу ока.

Матеріали і методи. Проспективне клінічне дослідження факторів ризику задньокапсулярної катаракти здійснили протягом 2020–2022 рр. У дослідження залучено 296 пацієнтів (512 очей).

Морфологічний тип задньої капсули визначали за допомогою оптичної когерентної томографії переднього відрізка ока (АОСТ) на приладі Optovue RTVue 100 XR Avanti (Optovue Inc., США).

Результати. Встановили вірогідно виражену різницю між першим і другим типом морфологічних змін кришталика при цукровому діабеті, тривалому застосуванні стероїдів і міопії ($\chi^2 = 68,01$, $p \leq 0,0001$), а також між другим і третім типом змін задньої капсули при міопії ($\chi^2 = 16,97$, $p \leq 0,0001$). При третьому типі морфологічних змін у кришталику виявили переважно фактори ризику розвитку ЗКК, що мали спадковий характер: у 77,8 % випадків в анамнезі визначили пігментний ретиніт, у 22,2 % – вроджену міопію.

Висновки. Визначення морфологічного типу помутніння задньої капсули у поєднанні з вивченням етіології процесу додають нових знань щодо прогнозування зорових функцій і планування техніки факоемулсифікації задньокапсулярної катаракти.

Assessment of the risk factors for the development and morphological types of posterior subcapsular cataract using optical coherence tomography

N. S. Lutsenko, O. A. Isakova, O. A. Rudycheva, T. S. Kyrylova

Aim. To analyze the risk factors for the development of posterior subcapsular cataract in patients with different morphological changes using anterior segment optical coherence tomography.

Materials and methods. A prospective clinical study on the risk factors for posterior subcapsular cataract was conducted during 2020–2022. The study involved 296 patients (512 eyes). The morphological type of the posterior capsule was evaluated using anterior segment optical coherence tomography (AS OCT), Optovue RTVue 100 XR Avanti (Optovue Inc., USA).

Results. Significant differences have been found between the first and second types of morphological changes in the posterior lens capsule in diabetes mellitus, long-term steroid use and myopia ($\chi^2 = 68.01$, $p \leq 0.0001$), as well as between the second and third types of posterior capsule changes in myopia ($\chi^2 = 16.97$, $p \leq 0.0001$). In the third type of morphological changes in the posterior lens capsule, mainly hereditary risk factors for the development of capsule opacification have been identified, namely, a history of retinitis pigmentosa in 77.8 % of cases, congenital myopia – in 22.2 %.

Conclusions. Defining the morphological type of posterior capsule opacities coupled with studying the etiology of the process provide new knowledge concerning the prediction of visual functions and the phacoemulsification technique for posterior subcapsular cataract.

Катаракта – прогресивне, хронічне вікове захворювання, що пов'язане з погіршенням оптичних властивостей кришталика. Його розвиток може відбуватися і природним шляхом зі старінням, і на фоні різних патологічних змін організму або під впливом додаткових факторів довкілля [1]. Тому морфологічні зміни в оптичному апараті ока, а отже й функціональні порушення зору доволі різноманітні.

При віковому природному перебігу катаракти на-самперед формується склероз ядра кришталика, що призводить до зміни кольору на жовто-бурий, втрати прозорості та коливання рефракційних показників; при цьому досить тривалий час зберігається висока гострота

зору [2]. В інших випадках на тлі патологічних проявів формування катаракти є мінливим і непередбачуваним процесом, що може призводити до втрати прозорості кришталика внаслідок його структурних змін у різних відділах. Залежно від цього розрізняють типи катаракт. Тобто саме морфологічні зміни визначають характер захворювання і виразність функціональних порушень, що обґрунтовує науковий інтерес до їх вивчення, зокрема в ускладнених випадках. Один із таких типів – задньо-капсулярна катаракта (ЗКК).

Кожному із типів катаракт, поряд з певними анатомічними особливостями, властиві й патологічні зміни та фактори ризику розвитку цих станів [3,4]. У науковій

літературі наведено результати рандомізованих та обсерваційних досліджень з цього питання, але тривалий час було недостатньо відомостей щодо можливих морфологічних змін у цих хворих [1,5].

Нині в повсякденну практику інтегровано діагностичний метод оптичної когерентної томографії переднього відділу ока (Anterior Optical Coherence Tomography, АОСТ), що дав змогу прижиттєво досліджувати структури переднього відділу ока [6,7].

У попередніх дослідженнях вивчали різні морфологічні типи задньокапсулярних катаракт на підставі результатів обстеження з використанням цього методу [8]. Вважаємо за доцільне зіставити відомі фактори ризику розвитку катаракти з визначеними морфологічними типами.

Мета роботи

Проаналізувати фактори ризику розвитку задньокапсулярної катаракти у пацієнтів із різними морфологічними типами змін за допомогою оптичної когерентної томографії переднього відділу ока.

Матеріали і методи дослідження

Фактори ризику виникнення ЗКК вивчали на базі КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР у 2020–2022 рр. У дослідження залучили 296 хворих (512 очей) на ЗКК: 164 (55,4 %) жінки та 132 (44,6 %) чоловіки. У 216 пацієнтів (432 ока) діагностували білатеральний процес, у 80 хворих (80 очей) катаракту виявили на одному оці. Вік пацієнтів становив від 36 до 72 років (у середньому – $54,0 \pm 12,7$ року). Максимально коригована гострота зору в обстежених пацієнтів становила від 0,02 до 0,30 за таблицею Сівцева. Усі пацієнти, які взяли участь у дослідженні, дали письмову інформовану згоду. Дослідження схвалене локальним комітетом з біоетики та здійснене згідно з Гельсінською декларацією про права людини.

Діагноз ЗКК встановили, застосовувавши об'єктивний метод, – біомікроскопію, що дала змогу візуалізувати помутніння в задніх відділах кришталика. Детальніші морфологічні зміни уточнювали під час АОСТ, зокрема визначали щільність помутнінь, їхній взаємозв'язок із задньою капсулою, оцінювали морфологічні особливості, зміни власне задньої капсули та ретролентального простору [8].

АОСТ виконали на приладі Optovue RTVue 100 XR Avanti (Optovue Inc, США) у режимах Cross Line, 3D Cornea в умовах медикаментозного мідріазу. Глибина дослідження переднього відділу цього приладу не дає змоги одночасно включити у сканування рогівку та задню поверхню кришталика, тому для оцінювання морфологічного типу кришталика змінювали фокусування на задню капсулу кришталика.

Крім використання інструментальних методів обстеження, вивчали наявність у пацієнтів в анамнезі хвороби найпоширеніших факторів ризику розвитку ЗКК, що вже відомі з більшості досліджень [1,3]. Враховуючи ці дані, проаналізували морфологічні зміни в кришталику.

Наявність у пацієнта кількох факторів ризику вважали критерієм виключення з дослідження.

Статистичний аналіз виконали за допомогою пакету програм Statistica 10.0 (Statsoft, США). Вірогідність різниці для категоріальних змінних визначали за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона. Відмінності вважали вірогідними, якщо $p \leq 0,05$.

Результати

У результаті аналізу морфологічних змін за даними АОСТ (312 очей) встановили: головні відмінності патологічних проявів у кришталику формувались щодо задньої капсули, тому етіологічні чинники вивчали залежно від морфологічного стану задньої капсули.

Пацієнтів поділили на групи залежно від морфологічного типу задньокапсулярної катаракти за даними АОСТ [8]. Так, у першу групу залучили 169 пацієнтів (316 очей), котрі мали однаково товщину та рефлексивність задньої капсули, до якої прилягали шари різної рефлексивності з гіпореклексивними включеннями, щільностями, гомогенними гіперрефлексивними осередками в задніх кортикальних шарах (рис. 1).

У другу групу залучили 118 пацієнтів (185 очей) із гіперрефлексивним осередком у ділянці кортикального шару, що щільно прилягав до задньої капсули та потовщував її; в окремих ділянках осередку капсулу відмежувати було не можна. Лінія капсули різної рефлексивності та товщини, мала вигляд подвоєної лінії, але завжди чітка з боку ретролентального простору (рис. 2).

У третю групу залучили 9 пацієнтів (15 очей), у котрих візуалізували морфологічні особливості задньої капсули – порушення її форми та рефлексивності, що одночасно поєднувались зі змінами з боку ретролентального простору, а саме випинання капсули в цьому напрямі або наявність фіброзної тканини (щільно фіксований тяж) (рис. 3).

Надалі, зіставивши відомі фактори ризику розвитку ЗКК із різними типами морфологічних змін у кришталику, одержали результати, що наведені в таблиці 1.

Встановили вірогідно виражену різницю між першим і другим типом морфологічних змін кришталика при цукровому діабеті, тривалому застосуванні стероїдів і міопії ($\chi^2 = 68,01$, $p \leq 0,0001$), а також між другим і третім типом змін задньої капсули при міопії ($\chi^2 = 16,97$, $p \leq 0,0001$).

За даними, що наведені в таблиці 1, при третьому типі морфологічних змін у кришталику виявлено переважно фактори ризику розвитку ЗКК, що мали спадковий характер. Так, у 77,8 % випадків в анамнезі визначили пігментний ретиніт, в 22,2 % – міопію. Разом із тим, при першому та другому типах превалювали набуті системні захворювання, як-от цукровий діабет (57,4 % і 24,6 % відповідно) та хвороби, що пов'язані з прийманням кортикостероїдних препаратів (37,2 % і 25,4 % відповідно). Крім того, мав значення термін застосування гормонотерапії у цих хворих. Короткочасний прийом кортикостероїдів (до 3 місяців) зафіксували тільки в пацієнтів із першим типом змін кришталика – в 26,0 % випадків; а при другому типі такі випадки не виявлені, хоча тривале застосування кортикостероїдів (понад 3 місяці і протягом кількох років) зареєстровано в обох групах спостереження, але при другому типі кількість таких випадків збільшувалась більш ніж удвічі – 11,2 % і 25,4 % відповідно.

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку ЗКК залежно від типу морфологічних змін кришталика

Етіологічні фактори розвитку ЗКК	Перший тип, 169 пацієнтів	Другий тип, 118 пацієнтів	Третій тип, 9 пацієнтів
	абс. / %	абс. / %	абс. / %
Цукровий діабет	97 / 57,4*	29 / 24,6	–
Пігментний ретиніт	–	5 / 4,2	7 / 77,8*
Променева терапія	2 / 1,2	–	–
Системне застосування стероїдів:			
понад 3 місяці	19 / 11,2	30 / 25,4*	–
до 3 місяців	44 / 26,0	–	–
Міопія	7 / 4,1	21 / 17,8*	2 / 22,2*
Вітректомія	–	33 / 28,0*	–

Аналіз таблиці зв'язаний за критерієм χ^2 ; *: $p \leq 0,05$.

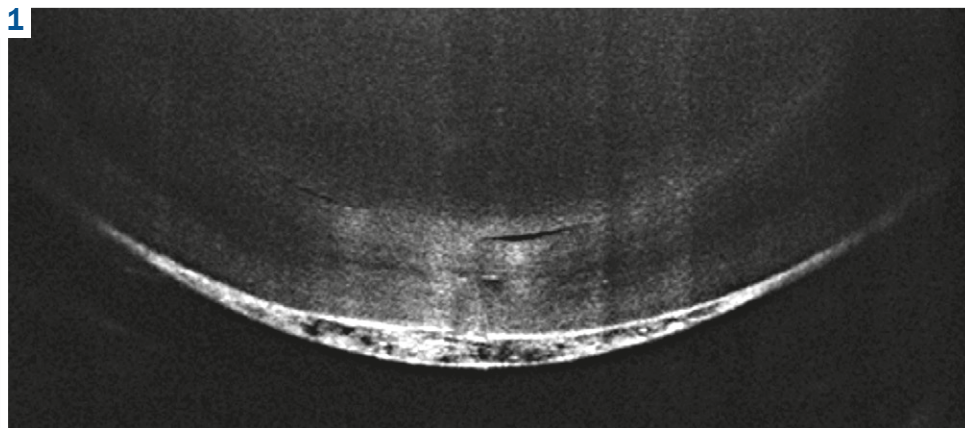


Рис. 1. АОСТ задньокапсулярної катаракти, тип 1. Задня капсула однакової товщини та рефлексивності.

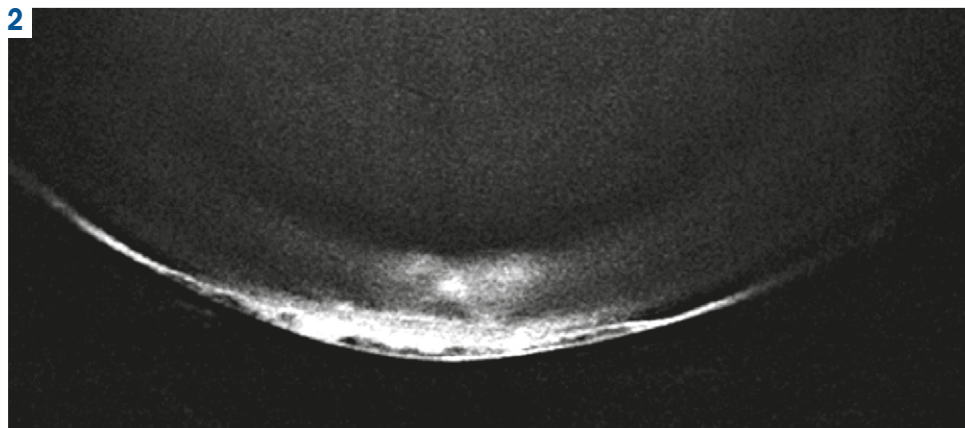


Рис. 2. АОСТ задньокапсулярної катаракти, тип 2. Задня капсула різної товщини та рефлексивності, має вигляд подвоєної лінії.

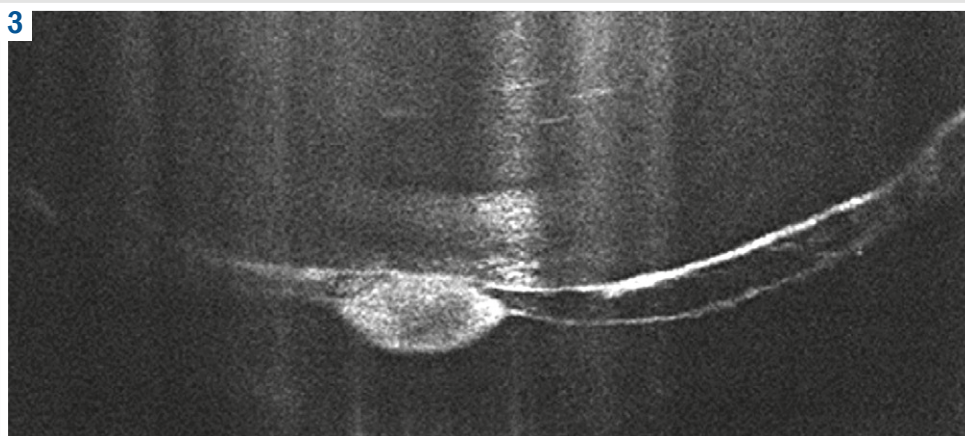


Рис. 3. АОСТ задньокапсулярної катаракти, тип 3. Задня капсула різної товщини, центральний розрив із фіброзними змінами, випинання в бік ретролентального простору.

У пацієнтів із ЗКК, яким виконали вітректомію, визначили морфологічні зміни в кришталиках за другим типом, а в разі променевої терапії визначали лише перший тип змін.

Фактори ризику розвитку ЗКК, що визначені при третьому типі морфологічних змін, зафіксовані і в інших групах спостереження, але значно рідше. При другому типі змін пігментний ретиніт діагностовано в 4,3 % випадків; вроджену міопію виявили в 17,3 % пацієнтів із другим типом, у 3,8 % осіб із першим типом морфологічних змін.

Обговорення

Результати численних досліджень, що присвячені вивченню причин виникнення помутнінь кришталика, показали: катаракта є багатофакторним захворюванням, її розвиток залежить від різних факторів, зокрема від демографічних чинників, як-от вік, стать, расова приналежність, а також від системних соматичних, очних захворювань, приймання ліків тощо [4].

У нашому дослідженні більшість випадків формування ЗКК спостерігали на фоні цукрового діабету. Ці дані збігаються з результатами дослідження С. Delcourt et al., які встановили: відношення шансів розвитку катаракти у хворих із тривалістю перебігу діабету понад 10 років становило 2,72 порівняно з іншими [5]. У дослідженні G. L. Kanthan et al. вивчали вплив рівня глюкози крові на розвиток і прогресування помутнінь у кришталику. Так, доведено, що рівень глюкози крові натще понад 6 ммоль/л збільшує ризик розвитку катаракти порівняно з рівнем глюкози менше ніж 6 ммоль/л, а збільшення цього показника на кожен 1 ммоль/л пов'язане з п'ятирічним прогресуванням ЗКК [9]. Отже, щодо кількості випадків ЗКК і впливу цукрового діабету на її формування наші висновки збігаються, але, на відміну від цих досліджень, ми не аналізували тривалість і компенсацію основного захворювання, а також детально вивчили особливості морфологічних змін у кришталику, що відповідали першому та другому типу.

Чимало досліджень присвячено вивченню зв'язку розвитку катаракти та застосування різних лікарських препаратів. У нашому дослідженні спостереження здійснили за групою пацієнтів із ЗКК, які одержували глюкокортикостероїди (ГКС) з різних причин і впродовж різних термінів. У науковій літературі цю тему вивчають у різних напрямках. Так, доведено зв'язок між застосуванням системних ГКС, особливо в високих дозах і протягом тривалого часу, та розвитком катаракти у дітей [10] та дорослих; визначено типове локалізацію помутніння в задній частині кришталика; встановлено підвищений ризик захворювання на катаракту в осіб, які одержували ГКС, порівняно з тими, хто їх не застосовував [11].

Під час нашого дослідження розширили розуміння щодо індукованої ГКС ЗКК, зокрема в аспекті морфологічних змін. Аналіз результатів показав, що в разі застосування ГКС протягом менше ніж 3 місяців формуються помутніння в задніх кортикальних шарах кришталика, але капсула залишається інтактною (перший тип). У разі тривалішого терміну приймання цих ліків формуються також непрозорі ділянки в задній частині кришталика, визначають залучення власне капсули (другий тип).

Відомо, що кришталик є однією з найбільш радіочутливих структур в організмі людини, а вплив іонізуючого випромінювання призводить до розвитку ЗКК. Крім того, вивчали власне механізми формування патологічних змін [3]. Встановлено, що дія іонізуючого випромінювання пошкоджує клітини кубічного епітелію, які розміщені на передній поверхні капсули кришталика, надалі їх диференціація та міграція призводять до утворення помутнінь із чіткою локалізацією в периферичній корі кришталика та ділянці його заднього полюсу [3]. У нашому дослідженні підтверджено ці наукові положення, й у 100 % випадків морфологічні зміни відповідали першому типу, без залучення задньої капсули кришталика.

Відповідність морфологічних змін і механізмів розвитку ЗКК спостерігали і в групі пацієнтів із пігментним ретинітом. У цих хворих розвиток помутнінь у кришталику, за даними фахової літератури, визначають у 45 % випадків. Так, в експериментальних роботах на тваринах доведено токсичну дію на тканини кришталика продуктів перекисного окиснення ліпідів, що дифундують крізь склисте тіло та досягають задньої його частини, змінюючи біохімічні процеси, та надалі формують морфологічні зміни. Крім токсичного впливу речовин, у патогенезі розвитку ЗКК у пацієнтів із пігментним ретинітом важливу роль відіграють запальні процеси та порушення кровопостачання заднього відділу ока [12]. Морфологічні зміни другого та третього типів, що відбуваються в задніх кортикальних шарах кришталика, безпосередньо в його капсулі та ретролентікулярному просторі, в обстежених пацієнтів із пігментним ретинітом повністю узгоджуються з уявленнями про патогенетичні механізми цього патологічного процесу.

Субкапсулярна катаракта – ускладнення вітректомії, що добре відоме. В доступній науковій літературі виявлено публікації, де оцінювали морфологічні зміни кришталика після видалення склистого тіла та здійснювали моніторинг цих змін у динаміці. Так, у роботі James D. Hsuan et al. доведено вплив вітректомії на формування транзитornoї субкапсулярної катаракти в ранньому післяопераційному періоді; при цьому морфологічні зміни свідчили про порушення рідинного балансу в задньому відділі кришталика [13]. Втім, в окремих випадках основна роль у формуванні морфологічних змін кришталика належала ятрогенній операційній травмі. При цьому визначали аналогічні помутніння, пов'язані з дотиком до кришталика, – маленькі непрозорі лінійні ділянки, що розташовувалися в одному секторі. Однак автори для кількісного аналізу розвитку катаракти використали клінічні дані та цифрові зображення Scheimpflug з наступним документуванням морфологічних змін кришталика за допомогою біомікроскопії та фотографуванням на щілинній лампі [13]. У нашому дослідженні для виявлення особливостей морфологічних змін і їх документації використано метод АОСТ. Крім того, ми не вивчали частоту та вплив замісних речовин на виникнення ЗКК. Зауважимо, що визначені під час нашого дослідження морфологічні зміни другого типу, що в 100 % випадків виявляли у цій групі пацієнтів, відповідали даним фахової літератури [13].

Останніми роками спостерігають посилення наукового інтересу щодо дослідження впливу міопії на розвиток ЗКК [14]. Так, у дослідженні Blue Mountains

Eye Study доведено статистично значущий зв'язок між ЗКК і міопією різних ступенів, відношення шансів – 2,1, 95 % довірчий інтервал – 1,0–4,8 [15]. У дослідженні M. A. Chang et al. одержали зіставні результати, що підтверджують: міопія може передувати задній субкапсулярній непрозорості кришталика. Так, для ЗКК відношення шансів становило від 1,59 для міопії від -0,5 дптр до -1,99 дптр до 12,34 для міопії понад 6 дптр. Водночас доведено однаковий високий кореляційний зв'язок між розвитком ЗКК і короткозорістю у пацієнтів, яким здійснили екстраокулярну корекцію до 21 року свого життя, а також у тих, хто ніколи не носив окулярів [16].

У нашому дослідженні вивчали морфологічні зміни при формуванні ЗКК на тлі міопії без уточнення ступеня та видів рефракційної корекції та інших особливостей, одержали різноманітні дані. Саме в цій групі ми визначили морфологічні зміни всіх трьох видів, що може свідчати про вплив багатьох механізмів розвитку ЗКК на тлі і набутих, і вроджених факторів. Це, на наш погляд, потребує подальшого вивчення. В науковій літературі почасти висвітлено ці питання, але цю проблему досліджують більше в аспекті вивчення морфологічних змін у пацієнтів із задньою полярною катарактою щодо оптимізації власне техніки хірургічного лікування та зменшення інтраопераційних ускладнень, як-от розриву задньої капсули.

Висновки

1. Дослідження морфологічної структури задньої капсули кришталика за допомогою оптичної когерентної томографії переднього відрізка ока у поєднанні з вивченням етіологічних факторів свідчить про різні механізми формування ЗКК.

2. Перший тип змін задньої капсули визначають вірогідно частіше у хворих на цукровий діабет (57,4 %) та після короткочасного застосування стероїдів (26,0 %), $p \leq 0,05$.

3. Другий тип змін задньої капсули встановили вірогідно частіше у пацієнтів, які тривалий час приймали стероїди (25,4 %), та після вітректомії (28,0 %), $p \leq 0,05$.

4. При міопії визначають другий тип (у 17,8 % випадків) або третій тип морфологічних змін задньої капсули (у 22,2 % пацієнтів), $p \leq 0,05$.

5. Третій тип змін задньої капсули у 77,8% хворих діагностують при пігментному ретиніті, $p \leq 0,05$.

Перспективи подальших досліджень. Визначення морфологічних особливостей задньої капсули кришталика за допомогою оптичної когерентної томографії переднього відрізка ока є важливою складовою оптимізації та удосконалення техніки хірургічного втручання при ЗКК для підвищення ефективності хірургічного лікування, зменшення кількості інтраопераційних ускладнень і прогнозування зорових функцій.

Фінансування

Дослідження є частиною НДР ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»: «Оптимізація діагностики, лікування та моніторингу захворювань органу зору за допомогою оптичної когерентної томографії та ангіографії», держреєстрація № 0119U101932 (2019–2023).

Конфлікт інтересів: відсутній

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

Надійшла до редакції / Received: 20.06.2023

Після доопрацювання / Revised: 11.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 29.03.2024

Відомості про авторів:

Луценко Н. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9433-7568

Ісакова О. А., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6217-1628

Рудичева О. А., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9568-7228

Кирилова Т. С., асистент каф. хірургії 1, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1435-6836

Information about the authors:

Lutsenko N. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Isakova O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Rudychева O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kyrylova T. S., MD, Assistant of the Department of Surgery 1, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Bhargava P, Jain K, Maherda L. A study of risk factors and epidemiologic profile of posterior polar cataract/posterior subcapsular cataract in northwest Rajasthan. *Int J Med Sci Public Health*. 2020;9(5):310-3. doi: 10.5455/ijmsph.2020.034324052020
- Cho YK, Huang W, Nishimura E. Myopic refractive shift represents dense nuclear sclerosis and thin lens in lenticular myopia. *Clin Exp Optom*. 2013;96(5):479-85. doi: 10.1111/ceo.12064
- Richardson RB, Ainsbury EA, Prescott CR, Lovicu FJ. Etiology of posterior subcapsular cataracts based on a review of risk factors including aging, diabetes, and ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*. 2020;96(11):1339-61. doi: 10.1080/09553002.2020.1812759
- Klein BE, Klein R, Lee KE. Incidence of age-related cataract: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(2):219-25. doi: 10.1001/archophth.116.2.219
- Delcourt C, Cristol JP, Tessier F, Léger CL, Michel F, Papoz L. Risk factors for cortical, nuclear, and posterior subcapsular cataracts: the POLA study. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age*. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):497-504. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010235
- Chen W, Lin Z, Zhu Q, Lin D, Chen H, Wang J, et al. Intraoperative OCT for the assessment of posterior capsular integrity in pediatric cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2022;48(3):261-6. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000763
- Yu S, Lu C, Tang X, Yuan X, Yuan B, Yu Z. Application of Spectral Domain Optical Coherence Tomography to Objectively Evaluate Posterior Capsular Opacity In Vivo. *J Ophthalmol*. 2018;2018:5461784. doi: 10.1155/2018/5461784
- Lutsenko NS, Isakova OA, Rudychева OA, Kyrylova TS, Iatsun GV. Value of morphological oct changes in the posterior lens capsule in

- optimization of surgical treatment for posterior capsular cataracts. *Oftalmologicheskii zhurnal, (Ukraine)*. 2022;(6):3-9. doi: [10.31288/oftalmolzh2022639](https://doi.org/10.31288/oftalmolzh2022639)
9. Kanthan GL, Mitchell P, Burlutsky G, Wang JJ. Fasting blood glucose levels and the long-term incidence and progression of cataract -- the Blue Mountains Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(5):e434-8. doi: [10.1111/j.1755-3768.2011.02149.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02149.x)
 10. Childhood Asthma Management Program Research Group; Szeffler S, Weiss S, Tonascia J, Adkinson NF, Bender B, et al. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1054-63. doi: [10.1056/NEJM200010123431501](https://doi.org/10.1056/NEJM200010123431501)
 11. Smeeth L, Boulis M, Hubbard R, Fletcher AE. A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(10):1247-51. doi: [10.1136/bjo.87.10.1247](https://doi.org/10.1136/bjo.87.10.1247)
 12. Fujiwara K, Ikeda Y, Murakami Y, Funatsu J, Nakatake S, Tachibana T, et al. Risk Factors for Posterior Subcapsular Cataract in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(5):2534-7. doi: [10.1167/iovs.17-21612](https://doi.org/10.1167/iovs.17-21612)
 13. Hsuan JD, Brown NA, Bron AJ, Patel CK, Rosen PH. Posterior subcapsular and nuclear cataract after vitrectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(3):437-44. doi: [10.1016/s0886-3350\(00\)00585-x](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(00)00585-x)
 14. Pan CW, Boey PY, Cheng CY, Saw SM, Tay WT, Wang JJ, et al. Myopia, axial length, and age-related cataract: the Singapore Malay eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4498-502. doi: [10.1167/iovs.13-12271](https://doi.org/10.1167/iovs.13-12271)
 15. Younan C, Mitchell P, Cumming RG, Rochtchina E, Wang JJ. Myopia and incident cataract and cataract surgery: the blue mountains eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(12):3625-32.
 16. Chang MA, Congdon NG, Bykhovskaya I, Munoz B, West SK. The association between myopia and various subtypes of lens opacity: SEE (Salisbury Eye Evaluation) project. *Ophthalmology*. 2005;112(8):1395-401. doi: [10.1016/j.ophtha.2005.02.017](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.02.017)

Фізіологічна характеристика пацієнток репродуктивного віку з жіночою сексуальною дисфункцією та ендометріозом (порівняння клініко-лабораторних показників різних груп дослідження)

О. І. Крижановська^{1,2,3}, Л. М. Семенюк³

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський пологовий будинок № 5» Виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), Україна, ³Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ

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

Ключові слова:
ендометріоз,
жіноча сексуальна
дисфункція,
гормони.

Запорізький
медичний журнал.
2024. Т. 26, № 3(144).
С. 210-216

*E-mail:
olga27kr08@gmail.com

Ендометріоз – естрогензалежне запальне захворювання, що уражає 5–10 % жінок репродуктивного віку. Майже дві третини жінок з ендометріозом мають сексуальну дисфункцію, що зумовлена диспареунією, негативно впливає на якість життя та психічне здоров'я.

Мета роботи – визначити відмінності клініко-лабораторних показників у різних групах пацієнток репродуктивного віку для отримання інформації щодо особливостей формування підґрунтя розвитку жіночої сексуальної дисфункції (ЖСД) у хворих на ендометріоз.

Матеріали і методи. Проаналізували результати обстеження гормонального фону, індексу сексуальної дисфункції (ІСД) та інших лабораторних маркерів 130 жінок активного репродуктивного віку. Обстежених поділили на групи: у I (n = 100) – основну групу – залучили жінок із ЖСД, з-поміж них розрізняли ІА підгрупу (n = 70) – жінки із ЖСД і зовнішнім генітальним ендометріозом і ІВ підгрупу (n = 30) – жінки тільки з ЖСД; у II групу (n = 30) ввійшли здорові жінки.

Результати. Гормональний репродуктивний фон жінок з ендометріозом, що поєднаний із ЖСД (група ІА), відрізняється від такого в пацієнток із моноформною ЖСД (група ІВ). Це виявили за достовірною різницею рівнів фолікулоstimулювального гормону, естрадіолу, тестостерону вільного та дегідроепіандростерон-сульфату – $p = 0,001$, $p = 0,039$, $p = 0,035$ та $p = 0,035$ відповідно. У всіх жінок з ознаками ЖСД (незалежно від наявності супутнього ендометріозу) виявили недостатність вітаміну D, гіпергомоцистеїнемію, антитіла до тиреопероксидази, діагностували функціональну гіперпролактинемію. Апостеріорний аналіз (критерій Манна–Вітні) показав, що у пацієнток групи ІА середні значення балів за всіма категоріями анкети визначення ІСД статистично значущо вищі порівняно з параметрами обстежених із групи ІВ ($p < 0,001$).

Висновки. Гормональний фон жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом і ЖСД порівняно з пацієнтками з моноформною ЖСД характеризується підвищеними рівнями фолікулоstimулювального гормону, естрадіолу, тестостерону вільного та дегідроепіандростерон-сульфату, при цьому не запобігає формуванню у них ознак ЖСД і супроводжується різними показниками доменів за ІСД.

Keywords:
endometriosis,
female sexual
dysfunction,
hormones.

Zaporozhye
medical journal.
2024;26(3):210-216

Physiological characteristics of reproductive-age patients with female sexual dysfunction and endometriosis (a comparison of clinical and laboratory parameters in different study groups)

O. I. Kryzhanovska, L. M. Semeniuk

Endometriosis is an estrogen-dependent inflammatory disease that affects 5–10 % of reproductive-age women. About two-thirds of women with endometriosis have sexual dysfunction caused by dyspareunia, which negatively affects the quality of life and mental health of a woman.

The aim of the study is to identify differences in clinical and laboratory parameters in study groups of reproductive-age female patients with the aim of obtaining information about specifics of the female sexual dysfunction (FSD) development in women with endometriosis.

Materials and methods. The examination results of the hormonal profile, sexual functional index and other laboratory markers were analyzed in 130 women of active reproductive age: Group I (n = 100) – the main group – women with manifestations of FSD including subgroup IA (n = 70) – women with FSD and external genital endometriosis and IB subgroup (n = 30) – women with FSD alone; Group II (n = 30) – healthy women.

Results. Women with endometriosis combined with FSD (IA) exhibited a reproductive hormonal profile different from that in women with FSD (IB), which was seen by a significant difference in follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol, free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate values ($p = 0.001$, $p = 0.039$, $p = 0.035$ and $p = 0.035$, respectively). Vitamin D deficiency and hyperhomocysteinemia, the presence of antibodies to thyroperoxidase and functional hyperprolactinemia have been detected in all the women with FSD signs, regardless of the concomitant endometriosis presence. Post-hoc analysis (Mann–Whitney test) has shown that the mean scores for all categories of the Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire were statistically significantly higher in Group IA patients compared to those in Group II patients ($p < 0.001$).

Conclusions. The hormonal profile of women with endometriosis is characterized by increased levels of FSH, estradiol, free testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as compared to that in women with FSD alone, however it does not prevent the development of FSD signs in them and is accompanied by different indicators of the FSFI domains.

Ендометріоз – естрогензалежне запальне захворювання, що характеризується наявністю ендометріальних залоз і стромы за межами порожнини матки. Захворювання уражає 5–10 % жінок репродуктивного віку, до 80 % жінок із тазовим болем і 20–50 % жінок із безпліддям [1]. До факторів ризику ендометріозу належать ранній початок менструації (до 11 років), коротша тривалість менструального циклу (менше за 27 днів), рясні менструальні виділення (менорагія), невиношування вагітності. Ці дані свідчать про тісний зв'язок захворювання з гормональним статусом жінки (високим рівнем естрогену та низьким рівнем прогестерону) [2].

Дисменорея, диспареунія, хронічний тазовий біль – характерні ознаки цього захворювання. Зауважимо, що симптом диспареунії в дев'ять разів частіше визначають у жінок з ендометріозом порівняно з показником у популяції загалом [3]. Вивчивши різні аспекти ендометріозу, дослідники зробили висновок, що це захворювання майже у 2/3 жінок поєднується з сексуальною дисфункцією, помітно погіршує їхнє загальне самопочуття, спричиняє безпліддя [4]. Диспареунія, постійний біль при статевому контакті асоціюються з біологічними, фізіологічними, сексуальними й особистісними факторами, негативно впливають на якість життя та психічне здоров'я жінок [5,6].

Серед гормональних чинників, які зумовлюють розвиток ендометріозної хвороби, окремо визначають недостатність вітаміну D як стероїдної структури, що модулює запалення та проліферацію ендометріозних клітин [7].

У сучасному науковому дискурсі вважають, що є зв'язок між гомоцистеїном і низьким рівнем вітаміну D через порушення процесу трансфурації гомоцистеїну (ГЦ), його токсичним накопиченням у тканинах через гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ). ГГЦ посилює прозапальний цитокіновий фон, що формується в організмі при дефіциті вітаміну D через стимуляцію шляху запалення, спричиняє ендотеліальну дисфункцію, зниження biodоступності оксиду азоту з розвитком ендотеліального ураження [8]. Усі ці процеси зумовлюють погіршення прогнозів щодо безпечності настання та прогресування вагітності.

Ризик ГГЦ найбільше вивчено в аспекті розвитку серцево-судинної патології. Разом із тим, є статті, автори яких доводять роль ГГЦ у виникненні запальних захворювань кишечника, хвороби Альцгеймера, ускладнень вагітності (зокрема дефектів нервової трубки), остеопорозу та інших захворювань і станів [9].

Мета роботи

Визначити відмінності клініко-лабораторних показників у різних групах пацієнток репродуктивного віку для отримання інформації щодо особливостей формування підґрунтя розвитку жіночої сексуальної дисфункції у хворих на ендометріоз.

Матеріали і методи дослідження

Робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології та неонатології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та в Українському науково-практичному центрі ендокринної

хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Це дослідження відповідає всім етичним нормам, що ставлять до наукових праць за участю людини. Одержали дозвіл Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень. Усі обстежені дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Проаналізували результати обстеження гормонального фону, індексу сексуальної дисфункції (ІСД) та інших лабораторних маркерів 130 жінок активного репродуктивного віку. Обстежених поділили на групи: у I (n = 100) – основну групу – залучили пацієнток із жіночою сексуальною дисфункцією (ЖСД), з-поміж них розрізняли IA підгрупу (n = 70) – жінки із ЖСД і зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) і IB підгрупу (n = 30) – жінки тільки з ЖСД; у II групу (n = 30) ввійшли здорові жінки.

Критерії залучення до основної групи – активний репродуктивний вік (18–35 років); скарги на знижений сексуальний потяг і дискомфорт під час статевого контакту; планування вагітності; діагностований під час ультразвукового дослідження зовнішній генітальний ендометріоз (ендометріоми яєчника діаметром до 5 см); відсутність гормональної терапії з дроспіреноновим компонентом в анамнезі.

Критерії виключення з дослідження – пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників, ендометріоми діаметром понад 5 см; діагностовані онкологічна патологія, гостре запальне захворювання статевих органів; декомпенсована ендокринна патологія; виявлене органічне захворювання центральної нервової системи, черепно-мозкова травма в анамнезі, ятрогенний нейроендокринний синдром, розсіяний склероз тощо; аменорея з низькими показниками антимюллерового гормону (<1 нг/мл); захворювання, пов'язані з порушенням статевого диференціювання і неоправданими вродженими формами гіпогонадізму; аномальний індекс маси тіла (<18,5 кг/м² і >24,9 кг/м²); приймання лікарських засобів і біологічно активних добавок до їжі, здатних вплинути на метаболічні параметри; ознаки ЖСД і застосування в анамнезі комбінованих оральних контрацептивів із дроспіреноном (є дані про негативний вплив таких препаратів на сексуальне здоров'я жінок [10]); відмова від участі в дослідженні.

Під час роботи врахували та взяли за основу затверджену Всесвітньою організацією охорони здоров'я нозологічну одиницю – жіночі сексуальні дисфункції, що передбачають порушення бажання, збудження і досягнення оргазму, диспареунію та вагінізм [11].

Для оцінювання сексуальних дисфункцій користувалися індексом жіночої сексуальної дисфункції. ІСД – інструмент, за допомогою якого оцінюють статеві функції протягом попередніх 4 тижнів. Його визначали за допомогою калькулятора опитувальника «Female Sexual Function Index». Пацієнтки заповнювали анкету ([https://www.thecalculator.co/health/Female-Sexual-Function-Index-\(FSFI\)-Questionnaire-Calculator-949.html](https://www.thecalculator.co/health/Female-Sexual-Function-Index-(FSFI)-Questionnaire-Calculator-949.html)), після цього обрахунок ІСД здійснено автоматично. Емпіричне правило для загального результату полягає в тому, що оцінки, які дорівнюють або становлять менше ніж 26,55, класифікують як ознаки ЖСД.

Рівні вітаміну D, ГЦ, АТПО, тиреотропного гормону (ТТГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу, прогестерону,

Таблиця 1. Узагальнена характеристика антропометричних та анамнестичних даних пацієнток із груп дослідження

Показник, одиниці дослідження		I група – основна, n = 100		II група – контрольна, n = 30	p-value
		IA, n = 70	IB, n = 30		
Вік та антропометричні дані	Вік, років	26,2 (23,6; 27,3)	25,7 (24,1; 27,3)	24,0 (21,2; 26,6)	0,007
	Зріст, см	166,0 (164,0; 167,3)	166,0 (164,0; 168,0)	165,0 (164,0; 166,0)	0,16
	Маса тіла, кг	61,5 (59,3; 63,2)	62,1 (59,9; 64,4)	55,7 (54,1; 57,3)	<0,001
	ІМТ, кг/м ²	22,3 (21,5; 23,0)	22,4 (21,9; 23,1)	19,95 (19,6; 20,95)	<0,001
Гінекологічний анамнез	Статевий дебют, років	17,2 (16,6; 17,3)	17,2 (16,5; 17,2)	19,0 (17,2; 19,6)	<0,001
	Менархе, років	14,2 (13,6; 14,4)	14,2 (13,6; 14,5)	13,5 (12,8; 14,2)	0,001

Таблиця 2. Лабораторні показники у групах дослідження

Показник, одиниці вимірювання		I група – основна, n = 100		II група – контрольна, n = 30	p-value
		IA, n = 70	IB, n = 30		
Вітамін D, нг/мл		21,3 (17,6; 25,2)	21,3 (17,6; 25,1)	93,7 (89,3; 100,2)	<0,001
Гомоцистеїн, мкмоль/л		11,5 (10,6; 13,4)	11,3 (10,5; 11,8)	5,5 (5,4; 5,8)	<0,001
Гормональний профіль щитоподібної залози	Тиреотропний гормон, мкМО/мл	3,6 (3,1; 4,1)	3,8 (3,1; 3,95)	1,7 (1,4; 1,9)	<0,001
	Антитіла до тиреопероксидази, МО/мл	95,0 (56,0; 100,0)	95,0 (64,9; 100,0)	0,0 (0,0; 0,0)	<0,001
Гінекологічний гормональний профіль	Антимюллерів гормон, нг/мл	1,9 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)	0,22
	Фолікулостимулювальний гормон, мМО/мл	4,8 (4,2; 5,1)	4,2 (4,1; 4,6)	8,2 (7,9; 8,5)	<0,001
	Лютеїнізуючий гормон, мМО/мл	4,2 (4,1; 4,4)	4,3 (3,9; 4,5)	7,8 (7,2; 8,1)	<0,001
	Пролактин нг/мл	22,3 (21,2; 23,3)	21,9 (21,2; 23,1)	11,20 (10,1; 12,1)	<0,001
	Естрадіол, пмоль/л	47,6 (45,3; 51,2)	46,9 (44,9; 48,6)	92,2 (89,4; 98,3)	<0,001
	Прогестерон, нг/мл	0,23 (0,21; 0,23)	0,23 (0,21; 0,23)	0,34 (0,34; 0,42)	<0,001
	Тестостерон вільний, нмоль/л	1,1 (0,9; 1,2)	0,9 (0,9; 1,1)	3,1 (2,9; 3,3)	<0,001
	Дегідроепіандростерон-сульфат, мкг/дл	59,1 (53,8; 65,98)	53,5 (41,1; 65,8)	345,9 (309,1; 401,9)	<0,001
	17-оксипрогестерон, нг/мл	0,95 (0,89; 1,1)	0,95 (0,89; 1,1)	0,78 (0,67; 0,82)	<0,001

Середні значення наведені як медіана та 25, 75 перцентилі – Ме (Q1; Q3); порівняння середніх значень – критерій Краскела–Волліса; статистично значущою різницю вважали при $p < 0,05$.

тестостерону вільного (ТВ) визначали за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу (імунохімічний аналізатор ARCHITECT/ALINITY; Abbott, США). Рівень 17-гідроксипрогестерону (17-ОП) встановили за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (Labor Diagnostika Nord, Germany).

Результати клінічних і біохімічних досліджень опрацьовані за допомогою спеціалізованого пакету статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Під час роботи використали методи непараметричної статистики. Міра центральної тенденції даних – вибіркове середнє значення (M), міра розсіяння – середнє квадратичне відхилення (s). Для визначення достовірності відмінностей між якісними величинами виконали аналіз χ^2 Пірсона, між кількісними даними – за допомогою U-критерію Манна–Вітні. Відмінності між групами даних вважали статистично значущими при $p < 0,05$, високозначущими – при $p < 0,01$ (p – рівень статистичної значущості відмінностей). При апостеріорних порівняннях статистично значущою різницею між пов'язаними групами, що порівнювали, вважали значення $p < 0,0085$ [12].

Аналітичну статистику виконали з використанням двобічного критерію Стюдента для кількісних даних із нормальним розподілом. Результати визначали як достовірні при $p < 0,05$ [12]. Кореляційний аналіз виконано за методами Пірсона і Спірмана. Дані кореляційного аналізу інтерпретували так: $< 0,2$ – дуже слабка кореляція; $0,2–0,4$ – слабка кореляція; $0,4–0,7$ – середня кореляція; $0,7–0,9$ – сильна кореляція; більше ніж $0,9$ – дуже сильна кореляція [12].

Результати

Оскільки, за даними дослідників, вік, індекс маси тіла (ІМТ), менархе, статевий дебют – це «дзеркало» гормонального фону репродуктивного здоров'я жінки [13], дослідили його у жінок основної та контрольної груп.

У результаті аналізу віку, ІМТ, статевого дебюту, менархе в основній і контрольній групах встановлено статистично значущу різницю (критерій Краскела–Волліса) – $p < 0,05$. Разом із тим, не зафіксовано вірогідної різниці за цими показниками між групами IA та IB – $p = 0,871$, $p = 0,255$, $p = 0,520$, $p = 0,778$ та $p = 0,518$ відповідно (критерій Манна–Вітні).

Порівнявши наведені показники за групами дослідження, встановили: у контрольній групі пацієнтки за віком, ІМТ, статевим дебютом, менархе мали статистично значущо нижчі дані порівняно з параметрами обстежених із підгруп IA ($p = 0,002$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ та $p = 0,001$ відповідно) та IB ($p = 0,017$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, та $p = 0,001$ відповідно). Отже, для фону ЖСД важливим є адекватний гормональний гомеостаз.

Узагальнену характеристику антропометричних та анамнестичних даних пацієнток із груп дослідження наведено в таблиці 1.

У результаті аналізу даних лабораторних досліджень встановили статистично значущу різницю між групами пацієнток за всіма показниками, крім антимюллерового гормону (АМГ) (критерій Краскела–Волліса) – $p < 0,05$. Лабораторні показники, встановлені в жінок із груп дослідження, узагальнено в таблиці 2.

Таблиця 3. Характеристика результатів анкетування ЖСД у групах дослідження

Показник	I група – основна, n = 100		II група – контрольна, n = 30	p-value
	IA, n = 70	IB, n = 30		
Бажання	3,0 (2,4; 3,0)	2,4 (2,4; 2,6)	6,0 (5,3; 6,0)	<0,001
Збудження	3,3 (3,0; 3,6)	2,4 (2,4; 2,7)	5,4 (5,4; 5,4)	<0,001
Змашення	2,7 (2,7; 3,0)	2,4 (2,4; 2,7)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
Орғазм	2,4 (2,4; 2,8)	1,6 (1,2; 1,6)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
Задоволення	2,4 (2,4; 2,4)	0,8 (0,8; 1,6)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
Біль	2,4 (2,0; 2,4)	1,6 (1,6; 2,0)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
FSFI	16,5 (15,5; 17,0)	11,8 (11,2; 12,9)	35,4 (34,5; 35,4)	<0,001

Середні значення наведені як медіана та 25, 75 перцентилі – Ме (QI; QIII); порівняння середніх значень – критерій Краскела–Волліса; статистично значущою різницю вважали при $p < 0,05$.

Таблиця 4. Результати кореляційного аналізу показників анкетування та лабораторних показників пацієнток підгрупи IA

Показник	АМГ	Вітамін D	Гомоцистеїн	АТПО	ТТГ	ФСГ	ЛГ	Пролактин	Естрадіол	Прогестерон	ТВ	ДГЕА-С	17-ОП	
Анкетування ЖСД														
Бажання	r	-0,07	-0,07	0,01	-0,02	-0,10	0,16	0,08	-0,06	-0,05	-0,10	0,04	0,00	-0,07
	p	0,55	0,57	0,96	0,90	0,42	0,19	0,48	0,63	0,71	0,39	0,72	0,99	0,59
Збудження	r	0,00	-0,03	-0,02	-0,03	-0,02	0,19	0,05	-0,13	-0,04	0,00	0,06	0,06	-0,13
	p	1,00	0,80	0,86	0,82	0,89	0,11	0,68	0,30	0,77	0,99	0,64	0,60	0,28
Змашення	r	0,15	-0,06	-0,08	0,03	-0,03	0,03	-0,12	-0,20	0,05	0,06	0,20	0,15	0,00
	p	0,21	0,64	0,50	0,81	0,82	0,79	0,33	0,09	0,69	0,62	0,10	0,21	0,98
Орғазм	r	0,08	-0,05	-0,04	-0,01	0,05	0,04	0,02	-0,01	-0,05	0,09	0,04	0,00	-0,09
	p	0,51	0,70	0,72	0,97	0,65	0,74	0,85	0,94	0,66	0,44	0,75	0,98	0,45
Задоволення	r	0,06	0,04	-0,12	-0,02	-0,16	0,01	-0,02	-0,14	0,12	0,00	0,13	0,03	-0,08
	p	0,63	0,74	0,32	0,86	0,18	0,95	0,88	0,25	0,32	0,98	0,28	0,78	0,51
Біль	r	0,05	0,07	0,04	-0,07	-0,12	-0,28*	-0,06	-0,01	0,16	-0,09	0,03	-0,20	0,06
	p	0,65	0,59	0,71	0,56	0,32	0,02*	0,64	0,94	0,17	0,43	0,83	0,10	0,64
ІСД	r	0,07	-0,06	-0,05	-0,01	-0,07	0,07	0,00	-0,16	-0,01	0,01	0,15	-0,05	-0,08
	p	0,54	0,65	0,66	0,96	0,54	0,56	0,98	0,19	0,92	0,95	0,21	0,70	0,52
Гормональний профіль														
АМГ	r	–	0,16	-0,21	-0,14	-0,23	-0,07	0,01	0,03	0,15	0,07	-0,26*	0,15	0,01
	p	–	0,19	0,08	0,26	0,06	0,54	0,91	0,80	0,22	0,54	0,03*	0,20	0,91
Вітамін D	r	0,16	–	-0,06	-0,46#	-0,49#	-0,21	0,01	0,07	0,5*	-0,44#	-0,06	0,11	-0,18
	p	0,19	–	0,61	0,00#	0,00#	0,08	0,95	0,57	0,00#	0,00#	0,62	0,35	0,13
Гомоцистеїн	r	-0,21	-0,06	–	-0,06	0,33*	0,28*	0,25*	0,21	-0,06	-0,23	-0,18	-0,08	-0,04
	p	0,08	0,61	–	0,60	0,01*	0,02*	0,04*	0,08	0,62	0,05	0,14	0,52	0,73
АТПО	r	-0,14	-0,46#	-0,06	–	0,18	0,31*	0,11	-0,01	-0,78&	0,20	0,11	-0,03	0,50*
	p	0,26	0,00#	0,60	–	0,13	0,01*	0,38	0,95	0,00&	0,10	0,36	0,78	0,00*
ТТГ	r	-0,23	-0,49#	0,33*	0,18	–	0,13	-0,28*	-0,07	-0,44#	0,35*	0,24*	-0,07	0,14
	p	0,06	0,00#	0,01*	0,13	–	0,28	0,02*	0,57	0,00#	0,00*	0,04*	0,55	0,24
ФСГ	r	-0,07	-0,21	0,28*	0,31	0,13	–	0,23	0,05	-0,26*	-0,13	0,19	0,17	0,09
	p	0,54	0,08	0,02*	0,01	0,28	–	0,06	0,71	0,03*	0,30	0,11	0,17	0,47
ЛГ	r	0,01	0,01	0,25*	0,11	-0,28*	0,23	–	0,37*	0,00	-0,08	-0,39*	0,04	0,01
	p	0,91	0,95	0,04*	0,38	0,02*	0,06	–	0,00*	1,00	0,51	0,00*	0,74	0,94
Пролактин	r	0,03	0,07	0,21	-0,01	-0,07	0,05	0,37*	–	-0,16	-0,12	-0,29*	0,19	0,36*
	p	0,80	0,57	0,08	0,95	0,57	0,71	0,00*	–	0,18	0,33	0,02*	0,12	0,00*
Естрадіол	r	0,15	0,50*	-0,06	-0,78&	-0,44#	-0,26*	0,00	-0,16	–	-0,14	-0,09	-0,09	-0,67#
	p	0,22	0,00*	0,62	0,00&	0,00#	0,03*	1,00	0,18	–	0,25	0,44	0,46	0,00#
Прогестерон	r	0,07	-0,44#	-0,23	0,20	0,35*	-0,13	-0,08	-0,12	-0,14	–	0,06	-0,13	-0,23
	p	0,54	0,00#	0,05	0,10	0,00*	0,30	0,51	0,33	0,25	–	0,63	0,30	0,06
ТВ	r	-0,26*	-0,06	-0,18	0,11	0,24*	0,19	-0,39*	-0,29*	-0,09	0,06	–	0,09	0,14
	p	0,03*	0,62	0,14	0,36	0,04*	0,11	0,00*	0,02*	0,44	0,63	–	0,44	0,25
ДГЕА-С	r	0,15	0,11	-0,08	-0,03	-0,07	0,17	0,04	0,19	-0,09	-0,13	0,09	–	0,17
	p	0,20	0,35	0,52	0,78	0,55	0,17	0,74	0,12	0,46	0,30	0,44	–	0,17
17-ОП	r	0,01	-0,18	-0,04	0,50#	0,14	0,09	0,01	0,36*	-0,67#	-0,23	0,14	0,17	–
	p	0,91	0,13	0,73	0,00#	0,24	0,47	0,94	0,00*	0,00#	0,06	0,25	0,17	–

r: коефіцієнт кореляції; p: p-value, як статистично значущий кореляційний зв'язок визначили рівень $p < 0,05$.
*: слабкий кореляційний зв'язок; #: середньої сили кореляційний зв'язок; &: сильний кореляційний зв'язок.

Таблиця 5. Результати кореляційного аналізу показників анкетування та лабораторних даних пацієнток підгрупи ІВ

Показник	АМГ	Вітамін D	Гомоцистеїн	АТПО	ТТГ	ФСГ	ЛГ	Пролактин	Естрадіол	Прогестерон	ТВ	ДГЕА-С	17-ОП	
Анкетування ЖСД														
Бажання	r	0,02	-0,09	-0,13	-0,18	-0,08	0,10	0,20	0,01	0,23	0,14	-0,10	-0,35	-0,36*
	p	0,90	0,65	0,50	0,35	0,68	0,59	0,30	0,96	0,22	0,45	0,61	0,06	0,05*
Збудження	r	0,26	-0,24	-0,20	0,08	-0,01	0,15	0,11	0,09	-0,07	0,41#	-0,12	0,26	-0,05
	p	0,17	0,20	0,29	0,68	0,96	0,44	0,57	0,65	0,73	0,02#	0,51	0,17	0,80
Змашення	r	0,20	-0,11	-0,02	0,06	0,17	0,17	0,01	0,36	-0,04	0,01	-0,18	0,26	0,13
	p	0,29	0,58	0,93	0,74	0,36	0,37	0,98	0,05	0,82	0,97	0,33	0,16	0,50
Організм	r	-0,07	0,47#	0,02	-0,47#	-0,38*	-0,11	0,18	-0,18	0,07	-0,24	-0,06	-0,42#	-0,33
	p	0,71	0,01#	0,93	0,01#	0,04*	0,55	0,35	0,34	0,70	0,20	0,76	0,02#	0,07
Задоволення	r	0,397*	0,15	-0,03	-0,03	-0,10	-0,07	-0,05	0,23	-0,12	0,19	0,14	0,27	0,04
	p	0,03*	0,41	0,86	0,86	0,58	0,71	0,79	0,22	0,54	0,30	0,46	0,15	0,84
Біль	r	0,376*	0,20	-0,449#	-0,04	-0,445#	0,13	0,20	0,20	0,06	0,21	-0,10	-0,15	-0,22
	p	0,04*	0,28	0,01#	0,82	0,01#	0,49	0,29	0,29	0,77	0,27	0,61	0,43	0,24
ІСД	r	0,377*	0,06	-0,27	-0,23	-0,414#	0,03	0,33	0,20	0,22	0,28	-0,22	-0,21	-0,35
	p	0,04*	0,77	0,15	0,22	0,02#	0,86	0,08	0,30	0,24	0,14	0,25	0,27	0,06
Гормональний профіль														
АМГ	r	-	0,04	-0,08	0,13	-0,04	0,01	0,22	0,05	-0,26	0,08	0,01	-0,03	0,17
	p	-	0,84	0,67	0,48	0,84	0,94	0,24	0,78	0,16	0,66	0,95	0,86	0,37
Вітамін D	r	0,04	-	-0,02	-0,459#	-0,405#	-0,20	-0,01	-0,03	-0,03	-0,606#	0,15	-0,06	-0,20
	p	0,84	-	0,90	0,01#	0,03#	0,29	0,98	0,89	0,88	0,00#	0,42	0,76	0,28
ГЦ	r	-0,08	-0,02	-	-0,05	0,02	0,22	0,26	0,23	-0,08	-0,537#	-0,31	-0,16	0,31
	p	0,67	0,90	-	0,78	0,93	0,25	0,16	0,23	0,68	0,00#	0,09	0,39	0,10
АТПО	r	0,13	-0,459#	-0,05	-	0,03	-0,08	0,06	0,13	-0,447#	0,28	0,11	0,21	0,524#
	p	0,48	0,01#	0,78	-	0,87	0,69	0,75	0,49	0,01#	0,13	0,55	0,27	0,00#
ТТГ	r	-0,04	-0,405#	0,02	0,03	-	0,16	-0,31	-0,18	-0,16	0,27	0,29	0,24	0,01
	p	0,84	0,03#	0,93	0,87	-	0,40	0,10	0,35	0,39	0,15	0,12	0,21	0,97
ФСГ	r	0,01	-0,20	0,22	-0,08	0,16	-	0,15	0,26	0,12	-0,02	-0,24	-0,28	-0,06
	p	0,94	0,29	0,25	0,69	0,40	-	0,44	0,16	0,53	0,92	0,20	0,14	0,77
ЛГ	r	0,22	-0,01	0,26	0,06	-0,31	0,15	-	0,34	0,09	-0,18	-0,526#	-0,418#	0,09
	p	0,24	0,98	0,16	0,75	0,10	0,44	-	0,07	0,65	0,33	0,00#	0,02#	0,65
Пролактин	r	0,05	-0,03	0,23	0,13	-0,18	0,26	0,34	-	0,21	-0,17	-0,373*	0,15	0,525#
	p	0,78	0,89	0,23	0,49	0,35	0,16	0,07	-	0,27	0,36	0,04*	0,42	0,00#
Естрадіол	r	-0,26	-0,03	-0,08	-0,447#	-0,16	0,12	0,09	0,21	-	0,00	-0,377*	-0,23	-0,19
	p	0,16	0,88	0,68	0,01#	0,39	0,53	0,65	0,27	-	0,98	0,04*	0,22	0,32
Прогестерон	r	0,08	-0,606#	-0,537#	0,28	0,27	-0,02	-0,18	-0,17	0,00	-	0,373*	0,26	-0,20
	p	0,66	0,00#	0,00#	0,13	0,15	0,92	0,33	0,36	0,98	-	0,04*	0,16	0,30
ТВ	r	0,01	0,15	-0,31	0,11	0,29	-0,24	-0,526	-0,373*	-0,377*	0,373*	-	0,36	-0,15
	p	0,95	0,42	0,09	0,55	0,12	0,20	0,00	0,04*	0,04*	0,04*	-	0,05	0,43
ДГЕА-С	r	-0,03	-0,06	-0,16	0,21	0,24	-0,28	-0,418#	0,15	-0,23	0,26	0,36	-	0,28
	p	0,86	0,76	0,39	0,27	0,21	0,14	0,02#	0,42	0,22	0,16	0,05	-	0,14
17-ОП	r	0,17	-0,20	0,31	0,524#	0,01	-0,06	0,09	0,525#	-0,19	-0,20	-0,15	0,28	-
	p	0,37	0,28	0,10	0,00#	0,97	0,77	0,65	0,00#	0,32	0,30	0,43	0,14	-

r: коефіцієнт кореляції; p: p-value; як статистично значущий кореляційний зв'язок визначили рівень $p < 0,05$.

*: слабкий кореляційний зв'язок; #: середньої сили кореляційний зв'язок; &: сильний кореляційний зв'язок.

Апостеріорний аналіз (критерій Манна-Вітні) показав, що в основній групі не виявлено статистично значущої різниці за рівнями вітаміну D, ГЦ, АТПО, ТТГ, ЛГ, пролактину, прогестерону та 17-ОП між пацієнтками із ЗГЕ та без неї – $p = 0,89$, $p = 0,28$, $p = 0,99$, $p = 0,46$, $p = 0,92$, $p = 0,54$, $p = 0,71$, $p = 0,91$ відповідно. Втім, встановлено, що у підгрупі ІА (комбінація ЖСД і ЗГЕ) рівні ФСГ, естрадіолу, ТВ і дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С) статистично значущо вищі порівняно з підгрупою ІВ (ЖСД без ЗГЕ) – $p = 0,001$, $p = 0,039$, $p = 0,035$ та $p = 0,035$ відповідно. Це може свідчити про різний гормональний фон пацієнток із груп порівняння. Проаналізували показники щодо референтних значень, встановили: в основній групі рівень вітаміну D недостатній, рівень ГЦ відповідав ГЦ, АТПО – клінічно значущому збільшенню; ТТГ – функціо-

нальному збільшенню; ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, ТВ, 17-ОП – зниженню відповідно до оптимального рівня у І фазі менструального циклу; ДГЕА-С – дефіциту; пролактину – функціональній гіперпролактинемії.

Встановили також, що ці показники у жінок контрольної групи відповідали референтним рівням і статистично значущо відрізнялися від параметрів обстежених із підгруп основної групи – $p < 0,001$ (критерій Манна-Вітні). Так, у групі здорових жінок порівняно з ІА і ІВ підгрупами рівні вітаміну D, ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, ТВ і ДГЕА-С статистично значущо вищі ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно), а ГЦ, ТТГ, АТПО, пролактину, 17-ОП – нижчі ($p < 0,001$ та $p < 0,001$ відповідно).

За даними аналізу (критерій Краскела-Волліса) результатів анкетування щодо ЖСД виявили: групи

дослідження статистично значущо відрізнялися за показниками бажання, збудження, змашення, оргазму, задоволення, болю та сумарного балу ІСД, $p < 0,001$ (табл. 3).

Апостеріорний аналіз (критерій Манна–Вітні) показав, що у пацієнок із комбінацією ЖСД і ЗГЕ середній бал за всіма категоріями анкети статистично значущо вищий порівняно з обстеженими з ЖСД без ЗГЕ, $p < 0,001$. Це може свідчити про різні аспекти формування ЖСД у жінок репродуктивного віку та підтверджується наведеними показниками гормонального забезпечення жінок ІА групи.

Крім того, порівнявши результати анкетування жінок із контрольної групи порівняно з даними пацієнок, яким встановлено діагноз ЖСД, виявили: у здорових жінок бали за параметрами бажання, збудження, змашення, оргазму, задоволення, болю та сумарний бал ІСД статистично значущо більші ($p < 0,001$ – щодо ІА та ІВ підгруп).

Наступний аналіз даних показав, що у групі пацієнок із комбінацією ЖСД і ЗГЕ кореляційний зв'язок між результатами анкетування та гормональним профілем виявлено лише за показником болю та рівнем ФСГ ($r = -0,28$, $p = 0,02$ – слабкий негативний). У цій групі визначили статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між рівнями вітаміну D й естрадіолу; гомоцистеїну і ТТГ, ФСГ, ЛГ; АТПО та ФСГ, 17-ОП; ТТГ і гомоцистеїну, прогестерону, ТВ; ФСГ і ГЦ, АТПО; ЛГ і ГЦ, пролактину; пролактину та ЛГ, 17-ОП; естрадіолу та ГЦ; прогестерону та ТТГ; ТВ та ТТГ; 17-ОП та АТПО, пролактину ($p < 0,05$). Негативні кореляційні зв'язки встановили між рівнями АМГ і ТВ; вітаміну D і АТПО, ТТГ, прогестерону; АТПО та гомоцистеїну, естрадіолу; ТТГ та гомоцистеїну, ЛГ, естрадіолу; ФСГ та естрадіолу; ЛГ і ТТГ, ТВ; пролактину та ТВ; естрадіолу та АТПО, ТТГ, ФСГ, 17-ОП; прогестерону та гомоцистеїну; ТВ та АМГ, ЛГ і пролактину; 17-ОП та естрадіолу ($p < 0,05$). Результати кореляційного аналізу даних анкетування та лабораторних показників пацієнок ІА підгрупи наведено у таблиці 4.

У підгрупі з ізольованою ЖСД встановлено негативний статистично значущий зв'язок між показниками бажання та 17-ОП; збудження та прогестероном; оргазмом та АТПО, ТТГ, прогестероном; болем і ГЦ, ТТГ; ІСД і ТТГ. Позитивні кореляційні зв'язки між балами за опитувальником і лабораторними показниками виявлено для оргазму та рівня вітаміну D; АМГ і задоволення, болю, FSFI ($p < 0,05$). Негативні кореляційні зв'язки встановлено між рівнями вітаміну D та АТПО, ТТГ, прогестерону; ГЦ і прогестерону; АТПО та вітаміну D, естрадіолу; ТТГ і вітаміну D; ЛГ і ТВ, ДГЕА-С; пролактину та ТВ; естрадіолу та АТПО, ТВ; прогестерону та вітаміну D, ГЦ; ТВ і пролактину, естрадіолу; ДГЕА-С і ЛГ ($p < 0,05$). Позитивні кореляції визначили між рівнями АТПО та 17-ОП; пролактину та 17-ОП; прогестерону та ТВ ($p < 0,05$). Результати кореляційного аналізу показників пацієнок з ізольованою ЖСД наведено у таблиці 5.

Обговорення

За результатами аналізу сучасної фахової літератури, у жінок з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози та гіпотиреозом доволі часто спостерігають ознаки ЖСД [14,15]. Дані, що одержали під час нашого

дослідження, підтверджують цю тезу. При гіпотиреозі, згідно з даними наукової літератури, характерними є такі клінічні прояви ЖСД: розлади бажання, збудження, зниження лубрикації, задоволення та оргазму, диспареунія. Дослідники пояснюють це прямим впливом зміненого рівня пептидних гормонів гіпофіза на правильність функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднириково-яєчникових зв'язків і непрямими механізмами їх впливу на функцію щитоподібної залози [16].

Під час нашого дослідження у жінок із ЖСД встановили негативний значущий кореляційний зв'язок із показниками болю (диспареунія) та оргазму ($r = -0,38$ та $-0,445$ відповідно, $p < 0,05$). У жінок з ендометріозом визначили кореляційний зв'язок між показником болю (диспареунія) і рівнем ФСГ ($r = -0,28$, $p < 0,05$). Це свідчить про різне походження клінічних ознак у жінок із ЖСД.

Висновки

1. Гормональний фон жінок із ЗГЕ і ЖСД порівняно з пацієнками з моноформою ЖСД характеризується підвищеними рівнями фолікулоstimулювального гормону, естрадіолу, тестостерону вільного та дегідроепіандростерон-сульфату, при цьому не запобігає формуванню у них ознак ЖСД і супроводжується різними показниками доменів за ІСД.

2. Різні поліморбідне підґрунтя ЖСД і ЖСД, що поєднана з ЗГЕ, підтверджено різними кореляційними зв'язками вітаміну D і гомоцистеїну зі змінами рівнів гормонального забезпечення жіночого організму.

Перспективи подальших досліджень полягають у персоналізованому призначенні медикаментозної терапії та оцінюванні клініко-лабораторних показників, зокрема індексу жіночої сексуальної дисфункції, для покращення репродуктивного та сексуального життя жінки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 01.04.2024

Схвалено до друку / Accepted: 10.04.2024

Відомості про авторів:

Крижановська О. І., аспірантка каф. акушерства, гінекології та неонатології, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця; КНП «Київський міський пологовий будинок № 5», ВО КМР (КМДА), Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6544-5439

Семенюк Л. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ.
ORCID ID: 0000-0002-7354-7061

Information about the authors:

Kryzhanovska O. I., MD, PhD student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology of the IPE, Bogomolets National Medical University; Municipal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Maternity Hospital No. 5", Kyiv.
Semeniuk L. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv.

References

1. Tan J, Taskin O, Ieş M, Lee AJ, Kan A, Rowe T, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in women with endometriosis: a systematic review of risk factors and prospects for early surveillance. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(6):1007-16. doi: [10.1016/j.rbmo.2019.05.021](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.05.021)
2. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. [Updated 2023 Jan 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567777/>
3. Paulo Leonardo-Pinto J, Laguna Benetti-Pinto C, Angerame Yela D. When Solving Dyspareunia Is Not Enough to Restore Sexual Function in Women with Deep Infiltrating Endometriosis Treated with Dienogest. *J Sex Marital Ther*. 2019;45(1):44-9. doi: [10.1080/0092623X.2018.1474411](https://doi.org/10.1080/0092623X.2018.1474411)
4. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-56. doi: [10.1056/NEJMra1810764](https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764)
5. Pérez-López FR, Ornat L, Pérez-Roncero GR, López-Baena MT, Sánchez-Prieto M, Chedraui P. The effect of endometriosis on sexual function as assessed with the Female Sexual Function Index: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(11):1015-23. doi: [10.1080/09513590.2020.1812570](https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1812570)
6. Rossi V, Galizia R, Tripodi F, Simonelli C, Porpora MG, Nimbi FM. Endometriosis and Sexual Functioning: How Much Do Cognitive and Psycho-Emotional Factors Matter? *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):5319. doi: [10.3390/ijerph19095319](https://doi.org/10.3390/ijerph19095319)
7. Xie B, Liao M, Huang Y, Hang F, Ma N, Hu Q, et al. Association between vitamin D and endometriosis among American women: National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2024;19(1):e0296190. doi: [10.1371/journal.pone.0296190](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296190)
8. Guedes T, Santos AA, Vieira-Neto FH, Bianco B, Barbosa CP, Christofolini DM. Folate metabolism abnormalities in infertile patients with endometriosis. *Biomark Med*. 2022;16(7):549-57. doi: [10.2217/bmm-2021-0076](https://doi.org/10.2217/bmm-2021-0076)
9. Rafi U, Ahmad S, Bokhari SS, Iqbal MA, Zia A, Khan MA, et al. Association of Inflammatory Markers/Cytokines with Cardiovascular Risk Manifestation in Patients with Endometriosis. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:3425560. doi: [10.1155/2021/3425560](https://doi.org/10.1155/2021/3425560)
10. Both S, Lew-Starowicz M, Luria M, Sartorius G, Maseroli E, Tripodi F, et al. Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med*. 2019;16(11):1681-95. doi: [10.1016/j.jsxm.2019.08.005](https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.08.005)
11. World Health Organization (WHO). International classification of diseases (ICD-11). ICD-11 for mortality and morbidity statistics [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2024 May 2]. Available from: <https://icd.who.int/browse11>
12. Pashko AO. Statystychnyi analiz danykh [Statistical data analysis]. Taras Shevchenko National University of Kyiv: Kyiv; 2019 [cited 2024 May 2]. Ukrainian. Available from: https://csc.knu.ua/media/filer_public/19/d5/19d56780-269a-4eef-bb3b-48ec8da23859/intelektualnaobrobkadanih.pdf
13. Abdelsamea GA, Amr M, Tolba AM, Elboraie HO, Soliman A, Al-Amir Hassan B, et al. Impact of weight loss on sexual and psychological functions and quality of life in females with sexual dysfunction: A forgotten avenue. *Front Psychol*. 2023;14:1090256. doi: [10.3389/fpsyg.2023.1090256](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1090256)
14. Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, Carmona-Torres JM, Laredo-Aguilera JA, Pozuelo-Carrascosa DP, Cobo-Cuenca AI. Sexual Function in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Women and Women without Hypothyroidism: A Case-Control. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4325. doi: [10.3390/ijerph17124325](https://doi.org/10.3390/ijerph17124325)
15. Bates JN, Kohn TP, Pastuszak AW. Effect of Thyroid Hormone Derangements on Sexual Function in Men and Women. *Sex Med Rev*. 2020;8(2):217-30. doi: [10.1016/j.sxmr.2018.09.005](https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.09.005)
16. Gabrielson AT, Sartor RA, Hellstrom WJ. The Impact of Thyroid Disease on Sexual Dysfunction in Men and Women. *Sex Med Rev*. 2019;7(1):57-70. doi: [10.1016/j.sxmr.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.05.002)

Динаміка c-kit імунопозитивних бета-клітин підшлункової залози при екзогенних впливах та ендогенно сформованій патології

Т. В. Іваненко^{id}*^{A,B,C,D,F}, Ю. М. Колесник^{id}^{A,E,F}, А. В. Абрамов^{id}^{A,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Механізми диференціювання бета-ендокриноцитів за участі c-kit можуть бути пов'язані з низкою процесів, що включають сигнальні шляхи та регуляторні механізми. Такі фактори, як активація c-kit сигнального шляху, збільшення або зниження проліферації та виживання клітин, регуляція генетичних програм диференціації, регуляція стовбурових клітин є важливими в контролі за самозбереженням і регулюванням кількості та типів клітин, що диференціюються в процесі впливу на організм переривчастої гіпоксичної гіпоксії, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

Мета роботи – визначення динаміки проліферативного фактора c-kit у бета-клітинах при екзогенному впливі (переривчаста гіпоксична гіпоксія) та ендогенно сформованій патології (артеріальна гіпертензія та цукровий діабет).

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на 15 білих щурах лінії Вістар і 5 щурах лінії SHR, яких поділили на 4 групи (по 5 особин у кожній). Перша група тварин – контрольна (інтактна); другу групу сформували особини з експериментальним цукровим діабетом; третю – щури лінії SHR зі спадковою артеріальною гіпертензією; тварини четвертої групи зазнали впливу переривчастої гіпоксичної гіпоксії. Після виведення тварин з експерименту, забору й обробки органів депарафінували та демаскували серійні гістологічні зрізи підшлункової залози завтовшки 5 мкм. Інсулін і маркер прогеніторних клітин c-kit у бета-клітинах виявляли імунофлуоресцентним методом за допомогою антитіл. Імунофлуоресцентну реакцію вивчали на флуоресцентному мікроскопі Axiolmager-M2.

Результати. Кількісний показник бета-клітин у щурів із цукровим діабетом знизився майже в шестеро. Концентрація інсуліну у тварин цієї групи підвищилася порівняно з показником інтактних тварин, а маркер проліферативної активності знизився, при цьому відсотковий вміст c-kit-імунопозитивних бета-клітин не змінився. Перебіг спадкової артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR супроводжувався зменшенням у 8 разів кількості бета-клітин на 1 см², підвищенням рівня інсуліну в бета-клітинах щодо показника й інтактною групи, і тварин з експериментальним цукровим діабетом. Концентрація c-kit у бета-клітинах вірогідно знижена тільки щодо групи інтактних тварин; кількість c-kit-імунопозитивних бета-клітин знизилася майже в 2,8 раза.

При впливі гіпоксичної гіпоксії на експериментальну групу тварин визначили достовірне збільшення кількості бета-клітин на одиницю вимірювання. Концентрація інсуліну в бета-клітинах щурів із гіпоксичною гіпоксією щодо інтактних тварин підвищена, але при цьому нижча, ніж у щурів із цукровим діабетом і гіпертензією. Маркер проліферативної активності c-kit знизився щодо показника інтактних тварин і щурів із цукровим діабетом. Кількість c-kit-імунопозитивних бета-клітин статистично не відрізнялась від показника інтактних тварин й особин з експериментальним цукровим діабетом, але вища за показник щурів лінії SHR.

Висновки. Розвиток експериментального цукрового діабету у щурів лінії Вістар і формування спадкової гіпертензії у щурів SHR спричиняють суттєве зменшення питомої щільності бета-клітин у підшлунковій залозі на відміну від впливу багатоденних гіпоксичних тренувань (вони стимулюють збільшення щільності ендокриноцитів, які синтезують інсулін). Експериментальні стани: діабет, гіпертензія та адаптація до гіпоксії – супроводжуються підвищенням рівня інсуліну та зниженням концентрації c-kit у бета-клітинах. Проте тільки при розвитку спадкової артеріальної гіпертензії достовірно зменшується кількість c-kit-імунопозитивних бета-клітин у панкреатичних острівцях.

Ключові слова: підшлункова залоза, гіпоксична гіпоксія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсулін, глюкоза, вуглеводний обмін, проліферація.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 3(144).
С. 217-222

*E-mail:
ivanenko.tv@zsmu.zp.ua

Dynamics of c-kit immunopositive pancreatic beta cells influenced by exogenous factors or endogenous pathology

T. V. Ivanenko, Yu. M. Kolesnyk, A. V. Abramov

Mechanisms of beta-endocrinocyte differentiation involving c-kit may be associated with a number of processes, including signaling pathways and regulatory mechanisms. Such factors as activation of the c-kit signaling pathway, an increase or decrease in cell proliferation and survival, regulation of differentiation gene programs and stem cells are important in controlling self-preservation and regulating the cellular number and types, that are differentiated being impacted by intermittent hypoxic hypoxia, hypertension and diabetes mellitus.

The aim of the work is to determine the dynamics of c-kit proliferative factor in beta cells under an exogenous influence (intermittent hypoxic hypoxia) and endogenous pathology (arterial hypertension and diabetes mellitus).

Materials and methods. The study was conducted using 15 white Wistar rats and 5 spontaneously hypertensive rats (SHR), which were divided into 4 groups of 5 animals each. Group 1 – control (intact) rats, group 2 – animals with experimental diabetes mellitus, group 3 – rats with hereditary arterial hypertension (SHR), group 4 – animals exposed to the effect of intermittent hypoxic hypoxia. At the end of the experiment, the animals were euthanized, organs were harvested and processed, serial histological pancreatic sections 5 μm thick were deparaffinized and retrieved. Insulin and c-kit⁺ beta progenitor cells were detected by the immunofluorescence method using antibodies. Immunofluorescent reactions were studied using an Axiolmager-M2 fluorescence microscope.

Keywords: pancreas, hypoxia, hypertension, diabetes, insulin, glucose, carbohydrate metabolism, cell proliferation.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(3):217-222

Results. The quantitative indicator of beta cells was almost 6 times decreased in rats with diabetes mellitus. Concentrations of insulin in animals of this group were increased compared to intact animals and the marker of proliferative activity was decreased without changes in the percentage of c-kit-immunopositive beta cells. The course of hereditary arterial hypertension in SHR was accompanied by an 8-fold decrease in the number of beta cells per 1 cm², an increase in insulin in beta cells as compared to the animals of both intact and experimental diabetes groups. Regarding the c-kit expression in beta cells, it was significantly reduced only in the group of intact animals and the number of c-kit-immunopositive beta cells was almost 2.8 times decreased.

In the experimental group of animals exposed to hypoxic hypoxia, the number of beta cells per measurement unit was significantly increased, the concentration of insulin in beta cells was increased as compared to the intact animals, but lower than that in rats with diabetes and hypertension. The marker of proliferative activity c-kit was decreased compared to both intact and diabetic animals. As for the number of c-kit-immunopositive beta cells, it did not differ statistically from that in intact and diabetic animals, but was higher than that in SHR.

Conclusions. The development of experimental diabetes in Wistar rats and hereditary hypertension in SHR results in a significant decrease in the specific density of beta cells in the pancreas in contrast to the effect of multiple-day hypoxic training, which stimulates an increase in the density of insulin-synthesizing endocrinocytes. Experimental conditions, diabetes mellitus, hypertension and adaptation to hypoxia, are accompanied by an increase in insulin and a decrease in the c-kit expression in beta cells. However, the number of c-kit-immunopositive beta cells in the pancreatic islets significantly decreases only with the development of hereditary arterial hypertension.

Популяція ендокриноцитів, як і будь-яка інша популяція клітин, може змінюватися під впливом різних чинників, як-от гормональні зміни, стрес, особливості харчування, хімічні речовини, генетичні зміни, вік. Крім того, різні захворювання (ізолювано або взаємодіючи) можуть впливати на популяцію ендокриноцитів.

Активність генів-регуляторів – один із ключових факторів, що визначають відповідь ендокринної системи на зміни середовища та внутрішні чинники. Генетичні механізми, на яких ґрунтуються ці впливи, варіюють від змін у хроматині до активації або пригнічення конкретних транскрипційних факторів.

Механізм диференціювання ендокриноцитів за участі c-kit (також відомий як CD117) може бути пов'язаний із низкою процесів, що включають сигнальні шляхи та регуляторні механізми. Так, активація c-kit сигнального шляху, тобто взаємодія c-kit зі своїм лігандом (stem cell factor, SCF), може задіяти низку сигнальних шляхів, як-от Ras/MAPK і PI3K/Akt, що регулюють експресію генів і стимулюють диференціювання ендокриноцитів [1]. Відомо, що активація c-kit сприяє проліферації та виживанню стовбурових клітин; це має важливе значення для формування та збільшення популяції ендокриноцитів [2].

Підтверджено вплив c-kit на експресію різних генів, що контролюють диференціацію клітин; цей ефект зумовлює включення генетичних програм, які регулюють вибір ліній диференціації та функції кінцевих ендокринних клітин [3]. Показано важливу роль c-kit для саморегуляції стовбурових клітин, що можуть диференціюватися в ендокринні клітини [4]. Активність наведених факторів – важливий показник у контролі за самозбереженням, регулюванням кількості та типів клітин, які диференціюються.

Отже, визначення активності c-kit сприятиме розширенню наукових знань щодо механізмів, які регулюють диференціацію ендокринних клітин шляхом контролю сигнальних шляхів, проліферації та генетичних програм, за умов впливу екзогенних чинників, наприклад при гіпоксичній гіпоксії та ендогенно сформованій патології (артеріальна гіпертензія, експериментальний цукровий діабет).

Мета роботи

Визначення динаміки проліферативного фактора c-kit у бета-клітинах при екзогенному впливі (переривчаста гіпоксична гіпоксія) та ендогенно сформованій патології (артеріальна гіпертензія та цукровий діабет).

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 15 білих щурах лінії Вістар і 5 щурах лінії SHR, яких поділили на 4 групи (по 5 особин у кожній). Перша група – контрольна (інтактна). Тваринам другої групи для моделювання експериментального цукрового діабету одноразово внутрішньоочеревинно вводили стрептозотин (Sigma-Chemical, США) у дозі 50 мг/кг, розчинений у 0,5 мл 0,2 М цитратного буфера рН = 4,5. У третю групу включили щурів лінії SHR зі спадковою артеріальною гіпертензією. Тваринам четвертої групи протягом 15 днів проводили 6-годинні гіпоксичні тренування: в 1–5 день в умовах барокамери імітували підйом на висоту від одного до п'яти кілометрів над рівнем моря, а в останні 10 днів – шість кілометрів над рівнем моря. Для чистоти досліду та лабораторного підтвердження розвитку цукрового діабету у щурів другої групи через 2 тижні після введення стрептозотину в усіх експериментальних тварин визначали концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра GlucoCard-II (Японія).

Систолічний артеріальний тиск вимірювали за допомогою системи неінвазивної реєстрації Blood Pressure Analysis Systems TM BP2000 Series II (Visitech Systems, USA). Після виведення тварин з експерименту під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) забирали підшлункову залозу. Зразки фіксували в розчині Буена (20 годин), після стандартної гістологічної обробки заливали в парапласт (McCormick, США).

Серійні гістологічні зрізи підшлункової залози завтовшки 5 мкм депарафінували та демаскували в цитратному буферному розчині (рН = 9,0) у РТ-модулі (Thermo Scientific, США). Інсулін і маркер прогеніторних клітин c-kit у бета-клітинах виявляли імунофлуоресцентним методом за допомогою антитіл виробництва Santa Cruz Biotechnology (США). Суміш антитіл, кон'югованих із флуорохромами FITC (інсулін) або AlexaFluor-546 (c-kit),

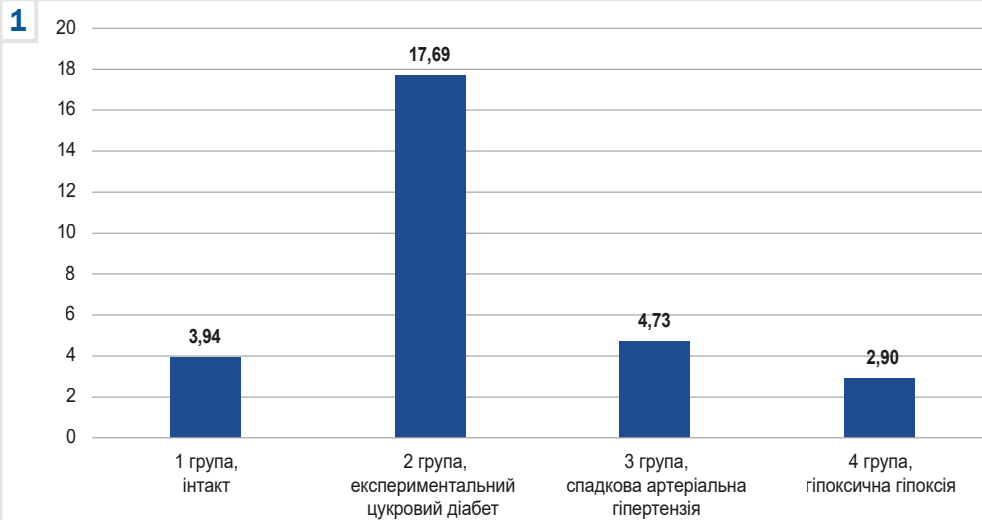


Рис. 1. Рівень глюкози у тварин експериментальних груп, ммоль/л.

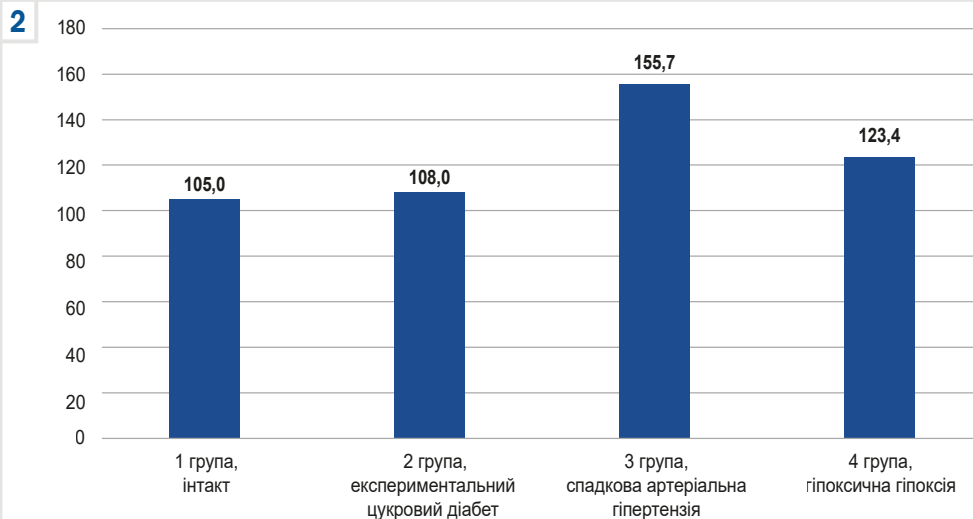


Рис. 2. Показники систолічного артеріального тиску у тварин експериментальних груп, мм рт. ст.

інкубували у розведенні 1:200 (волога камера, $T = +4\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24 години). Відмиті у фосфатному буфері зрізи фіксували в суміш фосфатного буфера та гліцерину (9/1). Контроль специфічності зв'язування антитіл проводили так само, крім інкубації з первинними антитілами.

Імунофлуоресцентну реакцію вивчали на флуоресцентному мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина), що обладнаний камерою AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Німеччина); застосували високоемісійні світлофільтри 38NE та 43NE (Carl Zeiss, Німеччина). Кількісний аналіз імунофлуоресцентної реакції здійснили за допомогою системи цифрового аналізу зображення AxioVision-4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина) за методикою [5]. Концентрацію інсуліну та c-kit у бета-клітинах панкреатичних острівців вимірювали у відносних одиницях імунофлуоресценції (Оіф); за параметрами площі імунофлуоресценції визначали відсоток c-kit імунопозитивних бета-клітин. Досліджували не менше ніж 5 см^2 сумарної площі зрізів підшлункової залози у кожної тварини.

Результати

Дослідження концентрації глюкози в крові експериментальних тварин показало суттєве підвищення цього показника у щурів 2 групи (з цукровим діабетом) і зниження до еуглікемічного рівня у тварин 4 групи (з гіпоксичними тренуваннями) (рис. 1).

У тварин 1 і 3 груп зафіксована нормоглікемія. Шляхом вимірювання артеріального тиску підтверджено спадкову артеріальну гіпертензію у щурів лінії SHR, в інших групах тварин зміни систолічного артеріального тиску не зареєстровані (рис. 2).

Під час імунофлуоресцентного дослідження тканин підшлункової залози виявили інсулін, що є маркером бета-клітин, а також проліферативний фактор c-kit (рис. 3, 4).

Проаналізували дані щодо кількості бета-клітин, концентрації інсуліну та c-kit у бета-клітинах, а також кількість c-kit-імунопозитивних бета-клітин (табл. 1).

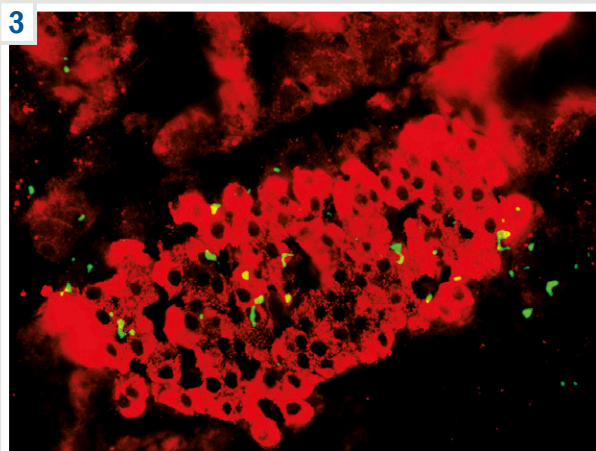


Рис. 3. Панкреатичний острівцеві підшлункової залози щура інтактної групи, імунофлуоресцентне дослідження: червоний спектр флуоресценції – бета-клітини в острівці; зелений спектр – експресія с-кіт позитивних клітин. Зб. $\times 400$.

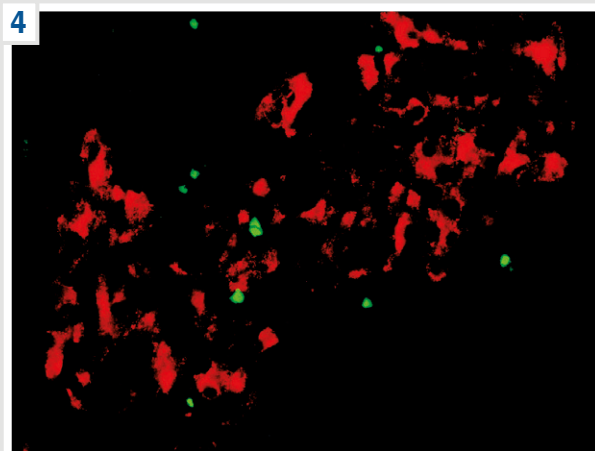


Рис. 4. Панкреатичний острівцеві підшлункової залози щура з експериментальним цукровим діабетом, імунофлуоресцентне дослідження: червоний спектр флуоресценції – бета-клітини в острівці; зелений спектр – експресія с-кіт позитивних клітин. Зб. $\times 400$.

Таблиця 1. Кількісний показник і концентрація інсуліну та с-кіт у бета-клітинах, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	1 група, інтактна	2 група, експериментальний цукровий діабет	3 група, спадкова артеріальна гіпертензія	4 група, гіпоксична гіпоксія
Кількість бета-клітин на 1 cm^2 залози	6738 ± 174	$1166 \pm 12^{1,3,4}$	$833 \pm 8^{1,2,4}$	$8765 \pm 485^{1,2,3}$
Інсулін, Оіф	$1,104 \pm 0,006$	$1,397 \pm 0,014^{1,3,4}$	$1,441 \pm 0,011^{1,2,4}$	$1,309 \pm 0,008^{1,2,3}$
с-кіт, Оіф	$1,069 \pm 0,002$	$1,057 \pm 0,004^{1,4}$	$1,050 \pm 0,003^1$	$1,045 \pm 0,001^{1,2}$
Кількість с-кіт-імунопозитивних бета-клітин, %	$0,847 \pm 0,172$	$0,851 \pm 0,303$	$0,296 \pm 0,092^{1,4}$	$0,566 \pm 0,081^3$

Достовірність відмінностей $p < 0,05$ щодо контролю (1), діабету (2), артеріальної гіпертензії (3), гіпоксичної гіпоксії (4).

Встановили, що кількісний показник бета-клітин у щурів із цукровим діабетом знизився майже вшестеро. Концентрація інсуліну в особин цієї групи порівняно з показником інтактних тварин підвищилась, а маркер проліферативної активності знизився, при цьому не змінився відсотковий вміст с-кіт-імунопозитивних бета-клітин.

Перебіг спадкової артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR супроводжувався зменшенням у 8 разів кількості бета-клітин на 1 cm^2 , підвищенням рівня інсуліну в бета-клітинах щодо параметра й інтактної групи тварин, і групи щурів з експериментальним цукровим діабетом. Концентрація с-кіт у бета-клітинах достовірно знижена тільки щодо групи інтактних тварин, а кількість с-кіт-імунопозитивних бета-клітин знизилася майже в 2,8 раза.

Гіпоксична гіпоксія як фактор екзогенного впливу на організм щурів спричинила певні зміни. Так, вірогідно збільшилася кількість бета-клітин на одиницю вимірювання; концентрація інсуліну в бета-клітинах щурів із гіпоксичною гіпоксією підвищена щодо показника інтактних тварин, але менша, ніж у групі цукрового діабету й гіпертензії. Маркер проліферативної активності с-кіт знизився порівняно з відповідним показником інтактних тварин і щурів із цукровим діабетом. Кількість с-кіт-імунопозитивних бета-клітин статистично не відрізнялась від показників інтактних щурів та особин з експериментальним цукровим діабетом, але більша за відповідний параметр щурів лінії SHR (табл. 1).

Обговорення

Виявлене підвищення рівня глюкози, зафіксоване в щурів з експериментальним цукровим діабетом, може пояснювати факт збільшення концентрації інсуліну в бета-клітинах. Відомо, що гіперглікемія як основний показник розвитку цукрового діабету власне і є причиною збільшення синтезу інсуліну в бета-клітинах, тобто це реакція організму на спробу знизити рівень глюкози в крові шляхом збільшення вироблення інсуліну [6].

Проліферативна активність бета-клітин при експериментальному цукровому діабеті знижується внаслідок їх загибелі, розвитку гіперглікемії та токсичних ефектів глюкози, змін у мікросередовищі підшлункової залози та дисфункції самих бета-клітин.

Підтверджено, що розвиток цукрового діабету супроводжується деструкцією та загибеллю бета-клітин (рис. 4), особливо при тривалому підвищенні рівня глюкози в крові. Це призводить до зменшення загальної кількості бета-клітин у підшлунковій залозі (табл. 1), обмежуючи їхню проліферативну активність [7]. Підвищений рівень глюкози в крові, який є характерною ознакою цукрового діабету, може мати токсичний вплив на бета-клітини, спричиняти їх пошкодження або відмирання з наступним зниженням проліферативної активності [8]. Умови мікросередовища, як-от запалення та окиснювальний стрес, що визначають при цукровому діабеті, впливають на проліферацію бета-клітин, знижуючи її активність [9]. Відмирання частини бета-клітин

і перенавантаження тих, що залишилися, спричиняє дисфункцію, зумовлює зниження їхньої проліферативної активності [10].

Розвиток і перебіг артеріальної гіпертензії позначаються на зафіксованому зниженні кількості бета-клітин і підвищенні рівня інсуліну в організмі, що спричинені гормональними коливаннями та змінами в кровопостачанні. Окремі гормональні зміни, що відбуваються при артеріальній гіпертензії (наприклад, підвищення рівня катехоламінів), можуть впливати на функцію підшлункової залози і збільшувати синтез інсуліну. Адреналін і норадреналін стимулюють продукування інсуліну в бета-клітинах підшлункової залози, що є результатом активації бета-адренорецепторів на поверхні цих клітин. Катехоламіни впливають і на чутливість тканин до дії інсуліну; зокрема, вони можуть збільшувати чутливість м'язових клітин до інсуліну, зумовлюючи в такий спосіб збільшення використання глюкози для утворення енергії, а це може стимулювати підвищений синтез інсуліну [11,12].

Зниження концентрації c-kit та кількості c-kit-імунорезистивних бета-клітин у щурів лінії SHR, що зареєстрували в нашому дослідженні, можливе внаслідок виникнення оксидативного стресу та вже описаних змін мікроциркуляції; це негативно позначається на клітинних структурах та їхніх функціях, зокрема проліферації [13]. Порушення мікроциркуляції, що часто визначають при артеріальній гіпертензії, призводять до зменшення постачання крові та поживних речовин до підшлункової залози, обмежуючи проліферативну активність бета-клітин [14]. Це підтверджено кількісними показниками бета-клітин, що визначені під час нашого дослідження.

Вплив гіпоксичної гіпоксії на організм здорових щурів супроводжувався підвищенням кількості бета-клітин і концентрації інсуліну в них щодо показників групи інтактних щурів. Втім, визначили нижчу концентрацію, ніж у групах тварин із діабетом і гіпертензією.

Наведемо деякі можливі причини встановленого підвищення концентрації інсуліну в бета-клітинах при гіпоксичній гіпоксії. Так, гіпоксичні впливи можуть спричинити активацію симпатичної нервової системи, що призводить до вироблення катехоламінів, а, як відомо, ці гормони можуть стимулювати синтез інсуліну в бета-клітинах. Доведено, що дозовані гіпоксичні тренування спричиняють коливання рівнів глюкози у крові, а отже опосередковано впливають і на процес вироблення інсуліну. Зміни рівнів глюкозону, кортизолу та інших гормонів, концентрація яких змінюється під час гіпоксичних тренувань, можуть позначатися на синтезі інсуліну в бета-клітинах. Згідно з результатами досліджень, гіпоксія впливає на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що регулюють утворення інсуліну. Наприклад, дія факторів, індукованих гіпоксією, позначається на активності генів, пов'язаних з утворенням інсуліну [15].

Застосована модель переривчастої гіпоксичної гіпоксії, за результатами дослідження, вплинула також на проліферативну активність бета-клітин у підшлунковій залозі. Вважаємо, що визначене зниження проліферативної активності бета-клітин може бути спричинене кількома факторами. Так, організм може адаптуватися

до гіпоксії шляхом активації різних механізмів, що передбачають зміни експресії генів та активацію специфічних сигнальних шляхів [16,17]. Ці зміни можуть позначатися на клітинному циклі та проліферації бета-клітин. Створені навантаження при гіпоксії є стресорними для організму, і тому відбувається активація протизапальних імунних відповідей. Такі реакції можуть впливати на функціонування підшлункової залози та проліферацію бета-клітин. Гіпоксичні навантаження відбуваються на обміні глюкози в організмі та зумовлюють зміни рівнів гормонів, зокрема інсуліну. Це позначається на перебігу метаболічних процесів у підшлунковій залозі та її здатності до проліферації бета-клітин. Збільшення кількості бета-клітин, виявлене під час дослідження, можна пояснити утворенням нових форм панкреатичних острівців із протокових клітин екзокринного компонента підшлункової залози [18].

Отже, визначення активності проліферативного фактора c-kit у бета-клітинах при цукровому діабеті, артеріальній гіпертензії, переривчастій гіпоксичній гіпоксії виявило суттєві зміни порівняно з показниками інтактних тварин. Результати дослідження покращать розуміння молекулярних механізмів, що спричиняють наведені патології, та сприятимуть виявленню потенційних мішеней для терапевтичних втручань.

Висновки

1. Розвиток експериментального цукрового діабету у щурів лінії Вістар і формування спадкової гіпертензії в щурів SHR спричиняють суттєве зменшення питомої щільності бета-клітин у підшлунковій залозі на відміну від впливу багатоденних гіпоксичних тренувань (вони стимулюють збільшення щільності ендокриноцитів, які синтезують інсулін).

2. Експериментальні стани: діабет, гіпертензія та адаптація до гіпоксії – супроводжуються підвищенням рівня інсуліну та зниженням концентрації c-kit у бета-клітинах. Проте тільки при розвитку спадкової артеріальної гіпертензії достовірно зменшується кількість c-kit-імунорезистивних бета-клітин у панкреатичних острівцях.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 28.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 09.04.2024

Відомості про авторів:

Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

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

Абрамов А. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8520-2258

Information about the authors:

Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



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

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

References

- Oakie A, Feng ZC, Li J, Silverstein J, Yee SP, Wang R. Long-term c-Kit overexpression in beta cells compromises their function in ageing mice. *Diabetologia*. 2019;62(8):1430-44. doi: [10.1007/s00125-019-4890-5](https://doi.org/10.1007/s00125-019-4890-5)
- Feng ZC, Li J, Turco BA, Riopel M, Yee SP, Wang R. Critical role of c-Kit in beta cell function: increased insulin secretion and protection against diabetes in a mouse model. *Diabetologia*. 2012;55(8):2214-25. doi: [10.1007/s00125-012-2566-5](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2566-5)
- Sinagoga KL, McCauley HA, Múnera JO, Reynolds NA, Enriquez JR, Watson C, et al. Deriving functional human enteroendocrine cells from pluripotent stem cells. *Development*. 2018;145(19):dev165795. doi: [10.1242/dev.165795](https://doi.org/10.1242/dev.165795)
- Bastidas-Ponce A, Scheibner K, Lickert H, Bakhti M. Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development*. 2017;144(16):2873-88. doi: [10.1242/dev.140756](https://doi.org/10.1242/dev.140756)
- Ivanenko TV, Abramov AV. Optimization of endocrine pancreas fluorescence analysis using machine methods. *Pathologia*. 2022;19(1):24-31. doi: [10.14739/2310-1237.2022.1.254173](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.254173)
- Janssen JA. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7797. doi: [10.3390/ijms22157797](https://doi.org/10.3390/ijms22157797)
- Abidov MT, Sokolova KV, Gette IF, Danilova IG. Accelerated Generation of Extra-Islet Insulin-Producing Cells in Diabetic Rats, Treated with Sodium Phthalhydrazide. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4286. doi: [10.3390/ijms23084286](https://doi.org/10.3390/ijms23084286)
- Campos C. Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: pathology and clinical sequelae. *Postgrad Med*. 2012;124(6):90-7. doi: [10.3810/pgm.2012.11.2615](https://doi.org/10.3810/pgm.2012.11.2615)
- Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6). doi: [10.26402/jpp.2019.6.01](https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.01)
- Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):349-62. doi: [10.1038/s41574-020-0355-7](https://doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7)
- Nalbandian HM, Radak Z, Takeda M. Effects of active recovery during interval training on plasma catecholamines and insulin. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018;58(6):917-22. doi: [10.23736/S0022-4707.17.07339-X](https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07339-X)
- da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):671-82. doi: [10.1016/j.cjca.2020.02.066](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.066)
- Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010;49(11):1603-16. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006)
- Imai J. Regulation of compensatory β -cell proliferation by inter-organ networks from the liver to pancreatic β -cells. *Endocr J*. 2018;65(7):677-684. doi: [10.1507/endocrj.EJ18-0241](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0241)
- Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709-16. doi: [10.1007/s00125-021-05380-z](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05380-z)
- Rana NK, Singh P, Koch B. CoCl₂ simulated hypoxia induce cell proliferation and alter the expression pattern of hypoxia associated genes involved in angiogenesis and apoptosis. *Biol Res*. 2019;52(1):12. doi: [10.1186/s40659-019-0221-z](https://doi.org/10.1186/s40659-019-0221-z)
- Hubbi ME, Semenza GL. Regulation of cell proliferation by hypoxia-inducible factors. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;309(12):C775-82. doi: [10.1152/ajpcell.00279.2015](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00279.2015)
- Rukstalis JM, Habener JF. Neurogenin3: a master regulator of pancreatic islet differentiation and regeneration. *Islets*. 2009;1(3):177-84. doi: [10.4161/isl.1.3.9877](https://doi.org/10.4161/isl.1.3.9877)

Віддалені наслідки коронавірусної хвороби: тривалий COVID-19 і кардіоваскулярні ускладнення (огляд літератури)

А. В. Говорнян  *A,B,C,D, Т. О. Ілащук  A,E,F

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

Пандемія COVID-19 має складні глобальні наслідки для системи охорони здоров'я та світової економіки. Хоча відсоток одужання істотно збільшився, а темпи захворюваності знизилися, віддалені наслідки, зокрема з боку серцево-судинної системи, виходять на передній план і стають глобальною проблемою. У 2021 році на рівні ВООЗ введено поняття про «тривалий COVID», що включає понад 100 симптомів, які спостерігають у пацієнтів впродовж щонайменше 3 місяців після завершення основного захворювання. Разом із тим, клінічна симптоматика досі не є конкретною, не розроблено стратегії лікування таких розладів, не вжито заходів щодо виявлення та/чи запобігання розвитку цих ускладнень.

Мета роботи – узагальнення даних і сучасних поглядів на віддалені наслідки COVID-19 з боку серцево-судинної системи, з'ясування ймовірних причин і факторів ризику їх розвитку, а також опрацювання інформації щодо патогенетичних механізмів виникнення кардіоваскулярних наслідків коронавірусної хвороби.

Аналіз фахової літератури показав, що серед патогенетичних механізмів тривалого COVID розрізняють персистенцію власне коронавірусу в організмі людини, реактивацію інших вірусних агентів, порушення регуляції імунної системи, розвиток аутоімунізації, а також виникнення мікровазкулярних тромботичних та ендотеліальних порушень. Хоча всі ці відкриття є теоретичними концепціями патогенезу тривалих наслідків коронавірусної хвороби, що взаємодіють і доповнюють одна одну, досі немає єдиного пояснення розвитку тривалого COVID-19. У масштабних дослідженнях показано необхідність уваги до серцево-судинних наслідків COVID-19. Серед уже описаних у науковій літературі – міокардит, перикардит, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, аритмії, тромбоемболія легеневої артерії, цереброваскулярні порушення та кардіоміопатії. Зважаючи на поширеність серцево-судинних захворювань та їхній вплив на смертність, такі процеси в контексті пандемії COVID-19 стають істотною загрозою для світової системи охорони здоров'я.

Висновки. Проаналізували відомості щодо причин і механізмів розвитку тривалого COVID, вивчили серцево-судинні розлади, що були описані в пацієнтів після коронавірусної хвороби. Вивчення цього питання є надзвичайно важливим, оскільки покращити профілактику та лікування кардіоваскулярних наслідків коронавірусної хвороби, досягти їх контролю на глобальному рівні можна, лише зрозумівши взаємозв'язок між COVID-19 і серцево-судинними захворюваннями, визначивши патогенетичні механізми й ідентифікувавши фактори ризику.

Ключові слова:
коронавірусна хвороба (COVID-19), серцево-судинні захворювання, тривалий COVID.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 3(144).
С. 223-233

***E-mail:**
anastasiiia.hv@
bsmu.edu.ua

Long-term sequelae of coronavirus disease: long COVID-19 and cardiovascular outcomes (a literature review)

A. V. Hovornyan, T. O. Ilyashchuk

The COVID-19 pandemic has serious global implications for the healthcare system and economy. Although the recovery rate has increased significantly and the morbidity rate has decreased, long-term consequences, particularly cardiovascular, have come to the fore and become a global problem. As a result, in 2021, at the WHO level, the concept of "long-term COVID" was introduced, including more than 100 already described symptoms in patients for at least 3 months after initial recovery. At the same time, the clinical symptoms are not specific, strategies for the treatment of such disorders have not been worked out, and measures to detect and/or prevent the development of these complications have not been organized.

The aim: to summarize the available data and modern views on the long-term cardiovascular effects of COVID-19, to reveal probable causes and risk factors for their development, as well as to analyze the presented information on the pathogenetic mechanisms of cardiovascular consequences after coronavirus disease.

The literature data analysis has shown that SARS-CoV-2 viral persistence in the human body, reactivation of other viral agents, immune system dysregulation, autoimmunization development as well as the occurrence of microvascular thrombosis and endothelial dysfunction are among the pathogenetic mechanisms of long COVID. Although all these findings represent theoretical concepts regarding the pathogenesis of the long-term consequences of coronavirus disease, complementing and interacting with each other, at the moment, there is no formulated uniform explanation for the development of long-term effects of COVID-19. Also, large-scale studies point to the need for special attention to cardiovascular consequences of COVID-19. Among those already described in the literature are myocarditis, pericarditis, heart failure, arterial hypertension, arrhythmias, pulmonary embolism, cerebrovascular disorders, and cardiomyopathy. Given the prevalence of cardiovascular diseases and their impact on mortality, such processes have become a serious threat to the global healthcare system in the context of the COVID-19 pandemic.

Conclusions. The available information on the causes and mechanisms of the long-term COVID development has been analyzed, and COVID-related cardiovascular disorders described in patients after recovery from acute coronavirus disease have been examined in detail. The study on this issue is extremely important since only by understanding the association between COVID-19 and cardiovascular diseases, studying pathogenetic mechanisms and identifying risk factors, it is possible to improve the prevention and treatment as well as to take control over cardiovascular consequences of COVID-19 at the global level.

Keywords:
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), cardiovascular disease, long COVID.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(3):223-233

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) мала значні глобальні наслідки, призвела до колапсу системи охорони здоров'я, а також суттєво вплинула на світову економіку. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), станом на початок листопада 2023 року в усьому світі зафіксовано понад 770 мільйонів випадків COVID-19 і майже 7 мільйонів смертей. В Україні, за даними з офіційних джерел, зареєстровано понад 5,5 мільйона випадків захворювання, понад 100 тисяч із них – летальні [1,2].

Кількість офіційних випадків інфікування вірусом SARS-CoV-2, ймовірно, недооцінена. Це спричинено передусім недосконалістю звітності в деяких країнах (Африки, Азії та Південної Америки) [3], а також відсутністю типових симптомів захворювання у значної частини популяції, що призвело до недостатньої діагностики COVID-19. Ці чинники ускладнили надання точних показників щодо поширеності захворювання [4].

Крім того, за даними ВООЗ, глобальна кількість смертей від COVID-19 може бути втричі вищою, ніж за офіційними повідомленнями [5].

Зазначимо, що частка людей, які одужують від COVID-19, істотно збільшилася порівняно з показниками на початку пандемії, а темпи приросту захворюваності значно знизилися, зокрема завдяки вдосконаленню методів лікування, протиепідемічних заходів, як-от профілактичної вакцинації [6]. Така позитивна динаміка могла б означати перемогу всесвітньої системи охорони здоров'я над пандемією вірусу SARS-CoV-2, але зі збільшенням кількості людей, які одужали від COVID-19, стало зрозуміло, що це вірусне захворювання може спричинити тривалі системні й органоспецифічні розлади, віддалені наслідки для здоров'я. Це стало новою глобальною проблемою XXI століття [6,7,8].

В останніх дослідженнях показано: чимало пацієнтів, які одужали після гострого перебігу COVID-19, продовжують відчувати серцево-судинні, пульмональні, неврологічні й інші неспецифічні симптоми навіть після легкого / нетяжкого перебігу COVID-19 [9,10]. Це дало підстави зробити висновки, що клінічний перебіг коронавірусної хвороби виходить далеко за межі гострого інфекційного періоду та може істотно впливати на якість життя пацієнтів після клінічного одужання, стаючи новим викликом для всесвітньої системи охорони здоров'я [3,11].

Встановлено, що чимало пацієнтів можуть мати стійкі скарги впродовж 6 місяців, одного чи навіть двох років після перенесеної коронавірусної хвороби – від 10–15 % [12] до 50–70 % [13], за даними різних дослідників; доволі велика частка цих скарг припадає на симптоми з боку серцево-судинної системи. І хоча дослідження в цьому напрямі вже активно здійснюють, досі не акумульовано достатньо інформації щодо епідеміології кардіоваскулярних наслідків COVID-19, не сформовано концепцію їх діагностики чи профілактики.

Це пов'язано передусім із тим, що достеменно не встановлено фізіологію та морфологію постковідних процесів в організмі людини [6]. Крім того, недостатньо систематизовано вже опубліковані дані, немає чіткої термінології, класифікації, клінічної характеристики цього стану тощо.

Мета роботи

Узагальнення даних і сучасних поглядів на віддалені наслідки COVID-19 з боку серцево-судинної системи, з'ясування ймовірних причин і факторів ризику їх розвитку, а також опрацювання інформації щодо патогенетичних механізмів виникнення кардіоваскулярних наслідків коронавірусної хвороби.

Поняття про тривалий COVID-19 та основні клінічні прояви. В окремих хворих COVID-19 може спричинити тривалі ефекти, що можуть суттєво впливати на якість життя. Згідно з даними Офісу національної статистики Великої Британії, приблизно в 1 із 5 людей, які отримали позитивний результат тесту на COVID-19, спостерігають тривалі симптоми протягом п'яти і більше тижнів. Станом на січень 2023 року майже 2 млн громадян Сполученого Королівства (3,1 % населення) мали скарги на тривалі симптоми після COVID-19, які не можна було пояснити іншими причинами [14].

Терміни «тривалий COVID», «постковідний синдром», «пост-COVID» поступово з'являлися в ужитку і серед населення, і серед медичних працівників, а згодом – у наукових публікаціях, ще до офіційного затвердження цього поняття. Це також свідчить про беззаперечність факту виникнення тривалих розладів здоров'я навіть після клінічного одужання від гострої інфекції SARS-CoV-2 [15].

Для сприяння покращенню якості надання медичних послуг та узгодження епідеміологічних і клінічних досліджень з цього питання Всесвітня організація охорони здоров'я у жовтні 2021 року запропонувала попереднє клінічне визначення терміну «тривалий COVID» («long COVID»). Так, тривалий COVID-19 визначено як стан, що виникає у пацієнтів з історією ймовірного або підтвердженого зараження SARS-CoV-2 щонайменше через 3 місяці від початку симптомів, триває принаймні 2 місяці та не може бути пояснений альтернативними діагнозами [16].

Згідно з рекомендаціями Національного інституту здоров'я та догляду за пацієнтами у Великій Британії, в періоді після гострого респіраторного вірусного захворювання COVID-19 розрізняють тривалий персистуючий COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19; від 4 до 12 тижнів) і постковідний синдром (post-COVID syndrome; після 12 тижнів) [17]. Центри з контролю та профілактики захворювань у Сполучених Штатах Америки використовують термін «стани після COVID» («post-COVID conditions») як загальний термін для симптомів, що виявляють щонайменше протягом 4 тижнів після захворювання [18]. Окремі дослідники розрізняють пост-COVID (до 12 місяців від початку захворювання) і тривалий COVID-19 (після 1 року) [3].

Незважаючи на відмінності термінології та визначення, всі групи дослідників визнають, що симптоми тривалого COVID-19 включають втомлюваність, задишку та порушення когнітивних функцій. Тривалий COVID-19 може перебігати в тяжкій формі, зумовлюючи нездатність до фізичних навантажень і неможливість повернутися до роботи, навчання чи попереднього способу життя [19].

Згідно з результатами досліджень останніх двох років, тривалий COVID-19 визначали за складним набором неврологічних, нейропсихіатричних, пульмональних,

гастроінтестинальних і кардіоваскулярних симптомів [20]. Дослідники оцінювали поширеність симптомів тривалого COVID-19, встановили, що з-поміж неврологічних і нейропсихіатричних симптомів найчастіше виявляли втоми (29–58 %), головний біль (10–44 %), тривогу чи депресію (22–28 %) [9,21,22]. Крім того, часто реєстрували задишку або утруднення дихання (21–24 %), втрату смаку чи запаху (12–15 %) у пацієнтів із пухмональними симптомами тривалого COVID-19 [23]. Проявами серцево-судинної патології у таких пацієнтів були тахікардія, відчуття серцебиття, біль у грудній клітці [24], вперше виявлені аритмії, серцева недостатність, ортостатична гіпотензія, стійке підвищення артеріального тиску [24], синдром постуральної ортостатичної тахікардії [25], міокардит, легенева гіпертензія, а також інші, більш загрозливі стани [12].

Такий широкий спектр виявлених симптомів після перенесеної коронавірусної хвороби спричинив хвилю масштабних когортних проспективних, ретроспективних і популяційних контрольованих досліджень, що спрямовані на встановлення особливостей клінічного перебігу тривалого COVID-19, виокремлення пацієнтів групи ризику та розроблення стратегій подолання тривалих наслідків пандемії. Так, у німецькому популяційному когортному дослідженні CORONA-MONITORING local (CoMoLo) із періодом спостереження 452 дні виявлено значущі відмінності показників якості життя і здоров'я в учасників із лабораторно підтвердженим чи клінічно обґрунтованим анамнезом інфікування SARS-CoV-2 та тими, хто не були інфіковані до початку і впродовж періоду спостереження [7]. У великому когортному дослідженні за участю US Department of Veterans Affairs (DVA), що здійснене з використанням електронної бази даних системи охорони здоров'я, тривалі серцево-судинні наслідки, виявлені в осіб із перенесеним COVID-19, включали гіпертонію, порушення серцевого ритму (особливо тахікардію), порушення кровообігу, біль у грудях, атеросклероз коронарних артерій і серцеву недостатність [26,27]. Автори зауважили, що ці серцево-судинні патології частіше виникали в осіб, госпіталізованих через COVID-19, порівняно з тими, хто не перебував на стаціонарному лікуванні [26].

В іншому когортному дослідженні пацієнти, які вижили протягом перших 30 днів після COVID-19, мали підвищений ризик кардіоваскулярних захворювань впродовж 12 місяців, включаючи тромботичні ускладнення (інсульт, транзиторна ішемічна атака), порушення ритму (фібриляція передсердь, синусова тахікардія чи брадикардія, шлуночкові аритмії), перикардит / міокардит, ішемічну хворобу серця (гострий коронарний синдром, ішемічна кардіоміопатія, стенокардія), інші порушення (гостра чи хронічна серцева недостатність, неішемічна кардіоміопатія) та тромбоемболічні розлади (легенева емболія, тромбоз глибоких і поверхневих вен) [28]. Результати ретроспективних досліджень показали, що і госпіталізовані, і негоспіталізовані пацієнти мають вищий відсоток великих несприятливих кардіальних подій (MACE) протягом періоду від 30 днів до 4 місяців після COVID-19 [29].

Багатоцентрове проспективне тривале когортне дослідження COVID-HEART за участю пацієнтів із підтвердженим COVID-19, що досі триває у Великій Британії,

вже показало зв'язок між перенесеним захворюванням та ураженням міокарда, тромботичними ускладненнями й підвищенням кардіальних біомаркерів [30].

Загалом у різних масштабних дослідженнях описано понад 50 віддалених симптомів COVID-19 [9,31], у деяких – понад 100 [32]; до 80 % пацієнтів можуть мати один чи більше тривалих симптомів, а в майже 30 % визначають стійкі симптоми протягом до 6 місяців після початку захворювання [9,33].

Разом із тим, такої кількості досліджень, вочевидь, недостатньо. Нині немає жодних ґайдлайнів чи інших офіційних документів, що регулювали б клінічне визначення, симптоматику й діагностику тривалого COVID-19; недостатньо вивченими залишаються питання щодо його профілактики та лікування [3,9]. Крім наведених неспецифічних скарг і симптомів у пацієнтів після гострої коронавірусної хвороби, що передбачені визначенням ВОЗ від жовтня 2021 року, дослідження свідчать про виникнення складніших і більш загрозливих станів (інфаркт міокарда, інсульт, гостра серцева недостатність тощо), які, будучи самостійними нозологічними одиницями, ймовірно, не можуть бути класифіковані як клінічні прояви тривалого COVID-19 чи пост-COVID – їх треба вивчати як ускладнення чи віддалені наслідки цього вірусного захворювання.

Отже, відсутність чітко сформульованої термінології, класифікації, клінічної характеристики, недостатнє розуміння патогенезу цих процесів, неможливість достовірно оцінити ризик, а отже і неможливість ефективної профілактики та лікування патологічних станів у пацієнтів після завершення гострого інфекційного перебігу COVID-19 залишаються нагальними проблемами в галузі медичної науки та практичної медицини, що мають бути якнайшвидше вирішені.

Механізми розвитку віддалених наслідків COVID-19: що нині відомо? Аналіз відомостей із доступної наукової літератури дав змогу систематизувати та класифікувати головні можливі ланки патогенезу тривалого COVID-19 (рис. 1).

Персистенція SARS-CoV-2. Один із можливих механізмів тривалих наслідків інфекції SARS-CoV-2 – персистенція вірусу в організмі. Дослідження показали, що РНК SARS-CoV-2 може зберігатися в організмі протягом тижнів і навіть місяців після первинного інфікування [33,34,35]. Припустили, що персистенція РНК та/або білка SARS-CoV-2 може призвести до хронічної активації патоген-асоційованого молекулярного патерну (PAMPS) та виникнення імунних реакцій, що спричиняє порушення регуляції імунної системи та наступне посилення запалення [35,36].

У дослідженні, що опубліковане в журналі «Nature», показано: SARS-CoV-2 поширюється по всьому організму на ранній стадії інфекції, і реплікація вірусу відбувається в респіраторних і нереспіраторних тканинах [34]. Дослідження також показало РНК SARS-CoV-2, що персистує, у різних анатомічних ділянках, зокрема в головному мозку, навіть через 230 днів після виникнення симптомів в одному з випадків [34]. Втім, незважаючи на значне поширення РНК SARS-CoV-2 в організмі, під час дослідження не виявили ознак запалення або прямої вірусної цитопатології поза дихальними шляхами.

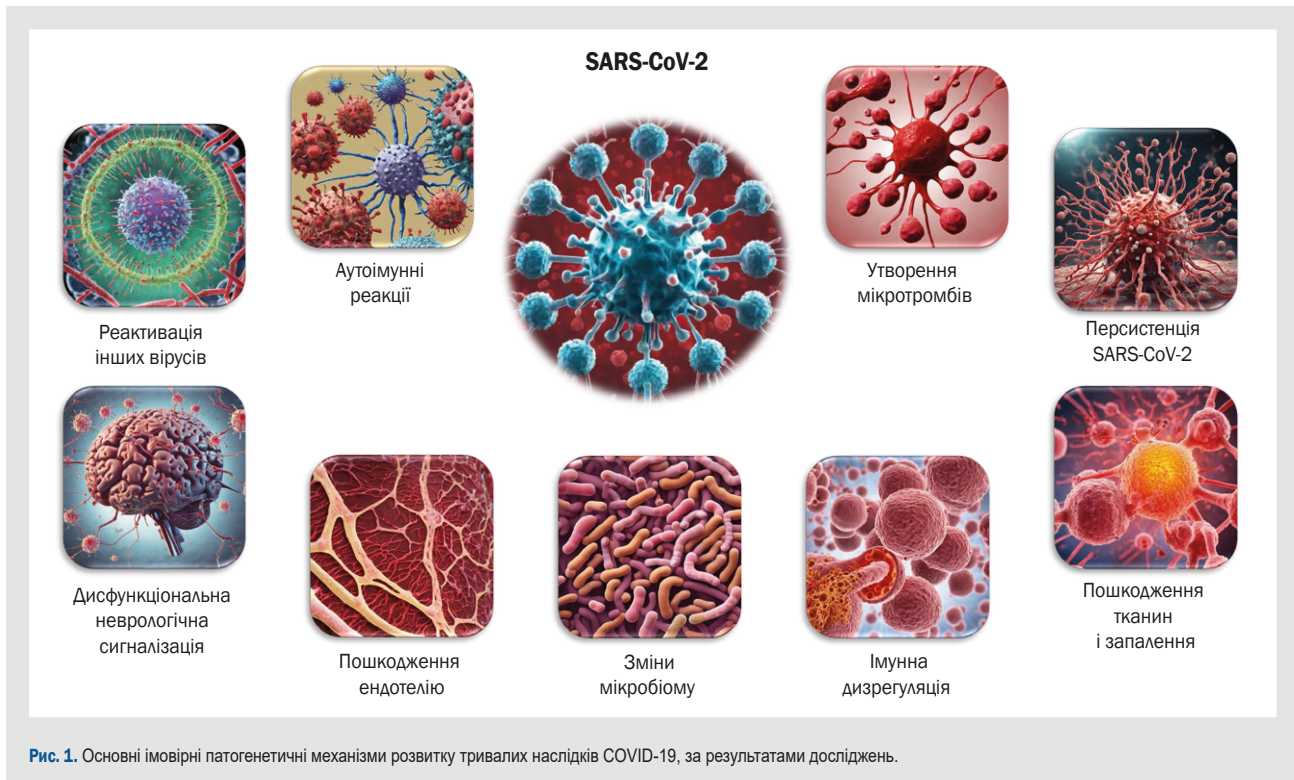


Рис. 1. Основні імовірні патогенетичні механізми розвитку тривалих наслідків COVID-19, за результатами досліджень.

В іншому дослідженні циркулюючий спайковий антиген SARS-CoV-2 виявили у 60 % випадків із 37 пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19 до 12 місяців після встановлення діагнозу, що, ймовірно, свідчить про наявність резервуара активного вірусу або компонентів вірусу [37].

Реактивація інших вірусів. Іншим можливим механізмом тривалих наслідків інфекції SARS-CoV-2 є реактивація інших вірусів, що перебували в організмі в стані «сну». Реактивація – механізм, за допомогою якого латентний вірус, що інфікував клітину-хазяїна, переходить у літичну стадію, зазнаючи продуктивної вірусної реплікації та викликаючи симптоми у хазяїна. Зовнішні фактори: стрес, травма або інші вірусні інфекції – можуть спровокувати реактивацію вірусу [13,38].

Нещодавнє дослідження, результати якого опубліковані в журналі «Frontiers in Immunology», показало: COVID-19 може викликати реактивацію деяких вірусів, що потенційно може зумовити синдром хронічної втоми. Так, встановлено, що вірус герпесу, зокрема вірус Епштейна–Барр, циркулював у невакцинованих пацієнтів, які перехворіли на COVID-19. У пацієнтів із синдромом хронічної втоми після перенесеної коронавірусної хвороби реакція антитіл була сильнішою; це свідчить про те, що імунна система активніше реагувала на герпес-віруси, які циркулюють [38].

Аутоімунні реакції, спричинені вірусом, та імунний праймінг. Вірусні інфекції причетні до виникнення аутоімунних захворювань; з'являється все більше доказів того, що віруси, включаючи SARS-CoV-2, можуть спричинити або загострювати аутоімунні захворювання [39]. Роль вірус-індукованого запалення та дерегульованих імунних реакцій у виникненні аутоімунних захворювань є предметом досліджень. Вивчають кілька механізмів,

що можуть пояснити, як віруси можуть викликати аутоімунні захворювання, включаючи індуковану вірусом загальну активацію імунної системи та порушення процесу скринінгу в тимусі, що призводить до виникнення аутоімунних захворювань через тривалий час після того, як інфекційний процес завершився [13,40].

Реакція імунної системи на вірусні інфекції може зумовити порушення регуляції імунних реакцій, потенційно спричиняючи виникнення аутоімунних захворювань. Крім того, генетичні фактори, що впливають на чутливість імунної системи, пов'язані з аутоімунними захворюваннями, а вплив певних факторів довкілля, включаючи вірусні інфекції, може призвести до розвитку аутоімунних захворювань [41].

У численних дослідженнях показано підвищені рівні аутоантитіл при тривалому перебігу COVID [41], включаючи аутоантитіла до ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (рецептор для входу SARS-CoV-2) [42], β 2-адренорецептора, мускаринового M2-рецептора, AT1-рецептора ангіотензину II та рецептора ангіотензину 1-7 MAS [43]. В окремих пацієнтів із COVID-19 виявлено високі рівні інших аутоантитіл, зокрема аутоантитіл, що спрямовані на тканини (сполучну тканину, компоненти позаклітинного матриксу, ендотелій судин, фактори згортання крові та тромбоцити), системи органів (легені, центральну нервову систему, шкіру та шлунково-кишковий тракт), імуномодульовальні білки (цитокіни, хемокіни, компоненти комплементу та поверхневі білки клітин) [44]. Втім, в іншому великому комплексному дослідженні не підтверджено тезу про те, що аутоантитіла є основним компонентом тривалого перебігу COVID-19 [45].

Стійке пошкодження тканин і запалення, спричинене аутоімунізацією. Стійке пошкодження тканин і запалення, зумовлене аутоімунними процесами, – потенційні

механізми, на яких ґрунтуються віддалені наслідки інфекції SARS-CoV-2. Запалення є біологічною реакцією імунної системи на такі подразники, як патогени, пошкоджені клітини та токсичні сполуки, та може призвести до пошкодження тканин. У контексті інфекції SARS-CoV-2 стійке пошкодження тканин і запалення можуть спричинити розвиток тривалих симптомів.

Травматизація і патологічне ураження тканин можуть зумовити вивільнення ендогенних медіаторів, відомих як молекулярні патерни, пов'язані з пошкодженням (DAMPs), які запускають прозапальну імунну відповідь. Ця реакція може спричинити поширення пошкоджень на віддалені органи, що призводить до поліорганної недостатності та смерті. Крім того, хронічне запалення, що виникає внаслідок нездатності усунути агент, який викликає гостре запалення (наприклад, інфекційні організми), може зумовлювати пошкодження тканин і розвиток хвороби [45,46].

Здійснили комплексне дослідження, під час якого порівнювали пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19 із неінфікованими особами й інфікованими особами без тривалого перебігу COVID-19. Виявили збільшення кількості некласичних моноцитів, активованих В-клітин, подвійних негативних В-клітин, інтерлейкін(ІЛ)-4- та ІЛ-6-секретуючих CD4+ Т-клітин, а також зменшення кількості звичайних дендритних клітин і виснажених Т-клітин, низький рівень кортизолу в осіб із тривалим перебігом COVID-19 у середньому через 14 місяців після інфікування [47]. Додаткові дослідження показали підвищені рівні цитокінів, зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF та ІР10 [46,47]. Повідомляють також про стійке підвищення рівня CCL11, що асоціюється з когнітивною дисфункцією [48].

У разі інфекції SARS-CoV-2 індуковане вірусом запалення та імунні реакції можуть призвести до стійкого пошкодження тканин і хронічного запалення в різних органах. Це потенційно може спричинити тривалі наслідки. Розуміння ролі стійкого пошкодження тканин та імунно-залежного запалення в контексті інфекції SARS-CoV-2 має вирішальне значення для розроблення заходів з пом'якшення віддалених наслідків вірусу.

Утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі. Утворення мікротромбів у судинному руслі різних тканин є потенційним механізмом, що викликає віддалені наслідки інфекції SARS-CoV-2.

Вважають, що мікротромби утворюються внаслідок стазу, спричиненого оклюзією мікросудин та активацією коагуляції, а їх наявність може призвести до ішемії та запалення тканин. Патологічне утворення мікротромбів може зумовити зменшення або припинення кровотоку до тканини, спричиняючи її пошкодження або інфаркт. У разі інфекції SARS-CoV-2 утворення мікротромбів у мікросудинах різних тканин може мати різні віддалені наслідки, що визначають в окремих пацієнтів, включаючи стійку дисфункцію органів і такі симптоми, як втрата та когнітивні порушення [13].

Мікротромби, виявлені і при гострому COVID-19, і при тривалому перебігу COVID-19, є потенційною діагностичною та терапевтичною мішенню [49]. Віддалені зміни розмірів і фізичних параметрів клітин крові виявили також при тривалому перебігу COVID-19, що потенційно може негативно впливати на доставку кисню [50].

Розуміння ролі утворення мікротромбів у виникненні віддалених наслідків після інфікування SARS-CoV-2 є важливим для розроблення цільових терапевтичних стратегій, спрямованих на пом'якшення впливу мікросудинного тромбозу на результати лікування пацієнтів.

Пошкодження ендотелію та наступна ендотеліальна дисфункція. Пошкодження ендотелію й наступна ендотеліальна дисфункція – важливі фактори віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2. Цей процес може спричинити низку серцево-судинних проблем, включаючи атеросклероз, гіпертонічну хворобу, захворювання коронарних судин.

У контексті інфекції SARS-CoV-2 у пацієнтів, які одужують від COVID-19, визначають порушення функції ендотелію [51], а підвищення рівнів ангіотензину-1 та Р-селектину може відбивати тривалу реакцію ангіогенезу на відновлення пошкодженого ендотелію [52].

Тривале зниження щільності судин, особливо дрібних капілярів, виявили в пацієнтів із тривалим перебігом COVID-19 порівняно з контрольною групою через 18 місяців після інфікування [53].

Розуміння ролі пошкодження та дисфункції ендотелію в контексті інфекції SARS-CoV-2 має важливе значення для розуміння та розроблення ефективної стратегії лікування віддалених наслідків COVID-19.

Зміни мікробіому. Мікробіом кишечника має важливе значення для здоров'я та імунітету людини. Його зміни діагностують у пацієнтів із COVID-19, що потенційно може мати віддалені наслідки при інфекції SARS-CoV-2. У кількох дослідженнях показано вплив інфекції SARS-CoV-2 на мікробіом кишечника, включаючи зміни в бактеріальному мікробіомі, мікобіомі та віромікробіомі [54,55,56]. Ці зміни характеризуються зменшенням різноманітності мікробіому кишечника, збагаченням умовно-патогенних бактерій, грибів та еукаріотичних вірусів, а також зменшенням кількості корисних бактерій і бактеріофагів [56].

Крім того, у пацієнтів із COVID-19 виявлено дисфункцію кишкового бар'єра, що характеризується метапротеомними змінами та зміненим мікробним складом кишківника зі зменшенням кількості комменсальних видів і збільшенням кількості умовно патогенних видів [56,57]. Тяжкий перебіг захворювання асоціюється з більшою кількістю певних видів мікроорганізмів і генів вірулентності [55].

Визначили змінену й підвищену інфекційну компетентність мікробіому кишечника у пацієнтів із COVID-19, що супроводжується збагаченням експресії факторів вірулентності, генів антимікробної резистентності та генів патогенних вірусів [57].

Ці дані свідчать, що зміни мікробіому кишечника у пацієнтів із COVID-19 можуть спричинити віддалені наслідки інфекції SARS-CoV-2, потенційно впливаючи на загальний стан здоров'я організму.

Імунна дизрегуляція. У багатьох дослідженнях імунну дизрегуляцію визначають як важливий фактор віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2 [13]. Вона може виявлятися як аутоімунітет, аутозапалення, алергія або лімфопроліферація, а також може включати збільшення кількості специфічних імунних клітин і змінену продукцію прозапальних факторів [58]. Показано, що лімфопенія пов'язана з інфекцією SARS-CoV-2, що персистує,

аномальною імунною відповіддю та персистуючими симптомами COVID-19 [59]. Тривала лімфопенія та тривалий високий рівень прозапальних цитокінів пов'язані з виникненням головного болю, болю в суглобах та тривалої втоми [60].

Виявлення головних імунних і генетичних етіологічних чинників має вирішальне значення для ефективного тривалого лікування розладів, пов'язаних із наслідками інфекції SARS-CoV-2.

Порушення неврологічної регуляції. Дисфункціональна неврологічна регуляція, яку визначають у контексті функціональних неврологічних розладів, може бути потенційним механізмом, що призводить до віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2.

У разі інфікування SARS-CoV-2 розлади функціонування неврологічної регуляції можуть спричинити стійкі неврологічні симптоми: слабкість кінцівок, судоми та порушення чутливості [61]. Вплив інфекції SARS-CoV-2 на нервову систему та потенційний розвиток функціональних неврологічних симптомів потребують продовження досліджень, адже розуміння потенційного зв'язку між дисфункціональною неврологічною регуляцією та віддаленими наслідками інфекції SARS-CoV-2 має важливе значення для надання комплексної допомоги особам, які відчувають стійкі симптоми після COVID-19.

Отже, розроблено чимало теорій щодо патогенезу розвитку тривалих порушень в організмі після гострої інфекції SARS-CoV-2, основні з них – порушення імунної чи нервової регуляції, персистенція інфекції, реактивація інших збудників, ендотеліальна дисфункція та порушення процесів коагуляції. Дослідження в цьому напрямі тривають.

Кардіоваскулярні захворювання – віддалені наслідки COVID-19. Важливість вивчення серцево-судинних наслідків COVID-19 полягає в необхідності розуміння й усунення кардіоваскулярних порушень, що можуть виникати після гострої фази захворювання. За результатами численних досліджень, як-от ретроспективного когортного дослідження з використанням кількох баз даних у Гонконзі та Великій Британії [62], а також однорічне спостереження з використанням ехокардіографії та біомаркерів [63], зростає занепокоєння щодо поширеності серцево-судинних наслідків COVID-19. Ці наслідки включають пошкодження міокарда, міокардит, гострий коронарний синдром, серцеві аритмії, серцеву недостатність, кардіоміопатії та кардіогенний шок [64]. Важливість цієї теми підкреслюють також відомості про підвищений ризик несприятливих серцево-судинних подій і збільшену смертність від усіх причин у період після завершення гострої фази COVID-19, як свідчить дослідження, здійснене серед дорослого населення США [65].

За даними багатьох досліджень, COVID-19 істотно впливає на серцево-судинну систему. Вірус може спричинити низку негативних серцевих ефектів, зокрема пошкодження міокарда, зумовлене гіпоксією, пошкодження мікросудин і венозну тромбоемболію, що призводить до ішемії дрібних судин, тромбоемболії легеневої артерії, гострої правшлуночкової недостатності та дисфункції лівого шлуночка [63]. COVID-19 також може зумовити виникнення серцево-судинних ускладнень: аритмії, інфаркту міокарда та серцевої недостатності [66]. Механізми, що лежать в основі пошкодження міокар-

да, пов'язаного з тривалим COVID-19, остаточно не з'ясовано, хоча порушення серцево-судинної системи під час гострої фази інфекції COVID-19 вже доволі детально описані [63]. Тому розуміння впливу COVID-19 на серцево-судинну систему має важливе значення для оптимізації лікування серцево-судинних наслідків після COVID-19.

Міокардит і перикардит. Міокардит і перикардит – два потенційні серцево-судинні ускладнення, що пов'язані з інфекцією COVID-19 [28,67,68,69,70].

Ретроспективне когортне дослідження за участю 196 992 дорослих після інфікування COVID-19 в Ізраїлі показало, що інфекція COVID-19 не була пов'язана ні з міокардитом, ані з перикардитом [68]. Однак в інших публікаціях повідомляли про підвищену частоту міокардиту та перикардиту в пацієнтів із COVID-19 під час гострого періоду хвороби [67,69,70].

Збільшується кількість доказів, що інфекція COVID-19 може призводити до виникнення тривалого COVID-19-міокардиту [69]. Клінічна картина запалення серця варіює від майже безсимптомного перебігу до загрозливих для життя станів, включаючи серцеву недостатність на різних стадіях [69]. За даними дослідження, в якому взяли участь 153 760 осіб із COVID-19, після перших 30 днів після інфікування хворі на COVID-19 мають підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань: перикардиту, міокардиту, серцевої недостатності та тромбоемболічних захворювань [70].

Отже, інфекція COVID-19 пов'язана з низкою серцево-судинних ускладнень, включаючи міокардит і перикардит, що можуть спричинити біль у грудях, задишку та інші симптоми. Хоча частота виникнення міокардиту та перикардиту, спричинених COVID-19, залишається нез'ясованою, дослідження в цьому напрямі тривають.

Серцева дисавтономія та аритмії. У різних джерелах наведено докази зв'язку між COVID-19 і серцевою дисавтономією, а також підвищеною схильністю до аритмії [25,71,72,73]. Синдром постуральної ортостатичної тахікардії та синусова тахікардія – поширені форми серцевої дисавтономії, що можуть бути клінічними проявами тривалого COVID [25].

Дослідники припускають, що тривалі симптоми COVID-19, включаючи тривалі електрофізіологічні розлади роботи серця, можуть бути пов'язані з дисавтономією, котру визначають як порушення роботи вегетативної нервової системи [71]. Крім того, хронічне системне запалення, пов'язане з COVID-19, може посилювати активність симпатичних нервів, спричиняючи дисавтономію та пов'язані з нею серцево-судинні й симпатичні наслідки [73].

Отже, відомості фахової літератури свідчать про зв'язок між COVID-19 і серцевою дисавтономією, що може призводити до виникнення аритмії та інших серцево-судинних ускладнень. Необхідні нові дослідження для остаточного розуміння механізмів, що лежать в основі цього зв'язку, та розроблення ефективних стратегій лікування осіб, які відчувають пост-COVID-19 дисавтономію та пов'язані з нею кардіологічні проблеми.

Ішемічні ураження міокарда та мікросудинні захворювання. Виявлено зв'язок між COVID-19 та ішемічними ушкодженнями міокарда, а також мікросудинними захворюваннями [73,74,75].

COVID-19 асоціюється з серцево-судинними факторами ризику: високим кров'яним тиском, цукровим діабетом, серцевою недостатністю, хронічним захворюванням нирок, – що можуть зумовлювати виникнення ішемічної хвороби серця та пошкодження міокарда [73,74]. Крім того, гіпоксія, спричинена COVID-19, може призвести до пошкодження міокарда, викликаного гіпоксією, а вірус може зумовити пошкодження мікросудин і венозну тромбоемболію, що спричиняє ішемію дрібних судин та інші серцеві ускладнення [75].

Віддалені наслідки пошкодження міокарда, спричиненого COVID-19, можуть включати ознаки фіброзу міокарда або міокардиту у доволі великій частині пацієнтів після гострої інфекції COVID-19 [73]. Крім того, пошкодження серця тісно пов'язане з гіршими наслідками COVID-19. Про це свідчить тенденція до підвищення рівня серцевих біомаркерів в осіб із поганими клінічними наслідками [75].

Отже, згідно з відомостями наукової літератури, є чіткий зв'язок між COVID-19 та ішемічними ушкодженнями міокарда, а також мікросудинними захворюваннями. Механізми, що лежать в основі цих серцевих ускладнень, пов'язаних із COVID-19, потребують продовження вивчення для покращення лікування та прогнозу в осіб, які зазнали впливу цих процесів.

Фіброз міокарда. Доведено зв'язок між COVID-19 і фіброзом міокарда, що є надмірним накопиченням білків позаклітинного матриксу в тканині серця та призводить до структурних змін і потенційного погіршення серцевої функції [76,77,78,79].

Дослідження показали, що фіброз міокарда виникає в осіб із легким перебігом COVID-19 і може призводити до виникнення стійких серцевих симптомів навіть у тих, хто має легку форму захворювання [76]. Крім того, фіброз міокарда діагностували в негоспіталізованих пацієнтів із хронічними симптомами після інфікування COVID-19 [77,78]. Описано випадки фіброзу міокарда як наслідку інфікування COVID-19; дослідники наголосили саме на потенційних віддалених порушеннях з боку серцево-судинної системи в контексті виявленого фіброзу [79].

Отже, опубліковано відомості щодо чіткого зв'язку між COVID-19 і фіброзом міокарда. Це дає підстави припустити, що інфекція COVID-19 може зумовлювати розвиток фіброзних змін у серці, які можуть мати віддалені наслідки для серцевої функції та загального стану здоров'я. Для повного розуміння механізмів, що лежать в основі фіброзу міокарда, спричиненого COVID-19, та його впливу на серцево-судинну систему необхідні нові дослідження.

Кардіоміопатія. Під час аналізу наукової літератури виявлено докази щодо зв'язку між COVID-19 і кардіоміопатією [80,81,82]. Кардіоміопатія, асоційована з COVID-19, визначена як потенційний наслідок захворювання. Крім того, COVID-19 був пов'язаний із міокардитом, аритмогенною кардіоміопатією правого шлуночка та іншими серцевими ускладненнями [80]. В іншому дослідженні описано два випадки кардіоміопатії у вагітних із тяжким перебігом COVID-19 [81].

Показано також, що SARS-CoV-2 може спричинити ураження міокарда внаслідок систолічної дисфункції лівого шлуночка, викликаючи COVID-індуковану кардіо-

міопатію [82]. У кількох публікаціях описано синдром Такоубо в пацієнтів на фоні чи під час COVID-19 [83].

Отже, підтверджено зв'язок між COVID-19 і кардіоміопатією, описано різні шляхи, якими вірус може впливати на здоров'я серця. Для розуміння механізмів, на яких ґрунтується виникнення кардіоміопатії, спричиненої COVID-19, та розроблення ефективних стратегій лікування хворих необхідно продовжувати дослідження в цьому напрямі.

Серцева дисфункція та серцева недостатність. Дослідження показали, що гіпоксія, спричинена COVID-19, може зумовити гіпоксичне пошкодження міокарда, призводячи до розвитку серцевої недостатності [84]. Крім того, COVID-19 пов'язаний із міокардитом, аритмогенною кардіоміопатією правого шлуночка та іншими серцевими ускладненнями. Це підтверджує різноманітність шляхів, якими вірус може впливати на здоров'я серця [19].

Віддалені наслідки COVID-19-асоційованого ураження міокарда можуть включати ознаки міокардіофіброзу та розвитку серцевої недостатності у багатьох пацієнтів після гострої інфекції COVID-19 [66,84].

Вперше виявлена артеріальна гіпертензія. Доведено зв'язок між COVID-19 і вперше виявленою артеріальною гіпертензією. Це дає підстави припустити, що інфекція SARS-CoV-2 може спровокувати високий артеріальний тиск в окремих хворих [85,86]. Дослідження, опубліковане в журналі «AHA Hypertension», показало: інфекція COVID-19 істотно пов'язана з виникненням підвищеного артеріального тиску в дорослих, які вже мали серцеві захворювання, або в осіб старшого віку, чорношкірих або чоловіків [85]. Встановлено також, що пацієнти з COVID-19, старші за 40 років, чоловіки, чорношкірі дорослі або ті, хто мав попередні захворювання, мали більший ризик розвитку підвищеного артеріального тиску [85]. В іншому дослідженні вивчали частоту виникнення нової гіпертензії після COVID-19, виявлено високу поширеність гіпертензії в чоловіків, хоча і без статистичної значущості [86]. Отже, можуть бути відмінності розвитку гіпертензії після інфікування COVID-19 залежно від статі.

Зафіксовано значний зв'язок між COVID-19 і розвитком вперше виявленої гіпертензії, особливо в осіб з анамнезом серцево-судинних захворювань, старшого віку, чоловічої статі. Необхідні нові дослідження для детальнішого розуміння механізмів, що лежать в основі розвитку нової гіпертензії після COVID-19, та розробки ефективних стратегій модифікації цього стану.

Легенева гіпертензія. Легеневу гіпертензію визначають як складний стан і відносно поширений прояв тяжких серцево-легеневих захворювань [87]. Хоча в огляді наукової літератури спеціально не вивчали зв'язку між COVID-19 і легеневу гіпертензією, автори визнали, що легенева гіпертензія може бути наслідком тяжких серцево-легеневих захворювань, котрі можуть включати такі стани, як гострий респіраторний дистрес-синдром і хронічне обструктивне захворювання легень [87].

Відомо, що легенева гіпертензія є гетерогенним і дуже тяжким захворюванням, яке часто діагностують у загальній медицині, кардіології та пульмонології. Це свідчить про важливість цього стану в клінічній практиці [88]. Не обговорювали безпосередньо вплив COVID-19

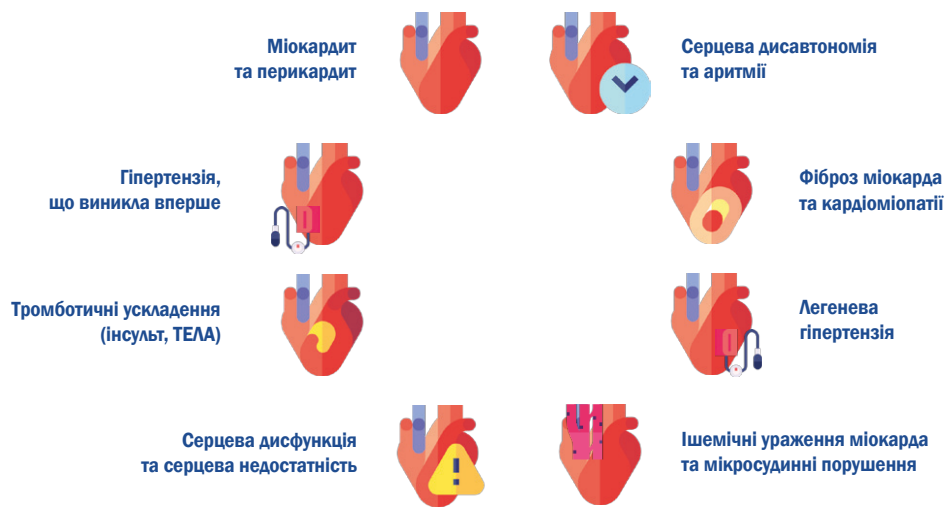


Рис. 2. Можливі віддалені кардіоваскулярні наслідки COVID-19.

на легеневу гіпертензію, але важливо зауважити, що тяжкі респіраторні захворювання, зокрема спричинені COVID-19, можуть призвести до виникнення легеневої гіпертензії як вторинного ускладнення [87].

Дослідники не вивчали конкретно зв'язок між COVID-19 і легеневою гіпертензією, але підкреслено важливість вивчення легеневої гіпертензії як поширеного прояву тяжких серцево-легеневих захворювань. Для розширення наукових знань щодо потенційного впливу COVID-19 на розвиток і лікування легеневої гіпертензії необхідно продовжувати дослідження.

Інсульт і тромбоемболія легеневої артерії. Підтверджено тісний зв'язок між COVID-19 та інсультом, тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА). Це обґрунтовує зв'язок вірусу й серцево-судинних, цереброваскулярних захворювань [89,90,91].

Повідомляли про ТЕЛА (потенційно небезпечний для життя стан) у пацієнтів із COVID-19. У дослідженнях показано статистично значущу кореляцію між ТЕЛА та тяжкістю COVID-19 [90]. Частота виникнення ТЕЛА у пацієнтів із COVID-19 вища порівняно з хворими без COVID-19; це свідчить про потенційний зв'язок між вірусною інфекцією та підвищеним ризиком тромботичних явищ [91]. Крім того, COVID-19-асоційовану коагулопатію визначили як фактор ризику мікро- та макросудинного тромбозу, що спричиняє розвиток ТЕЛА [91].

Визначили потенційний ризик інсульту, пов'язаного з COVID-19. Випадки супутньої двобічної ТЕЛА та COVID-19 зафіксовані, коли не було інших факторів ризику. Це свідчить про можливий прямий зв'язок між вірусною інфекцією та тромбоемболічними подіями [89]. Патолофізіологія COVID-19-асоційованої ТЕЛА включає імунологічно опосередковане гіперзапалення, що призводить до стану імунотромбозу, підтверджуючи складний зв'язок між вірусом і тромботичними ускладненнями [91].

Отже, встановлено значний зв'язок між COVID-19 і підвищеним ризиком інсульту, ТЕЛА. Результати досліджень свідчать про важливість визначення й розв'я-

зання проблеми підвищеного тромботичного ризику в пацієнтів із COVID-19, а також про потенційний вплив на профілактичні стратегії проти венозної тромбоемболії після COVID-19.

На рис. 2 узагальнено та схематично наведено ймовірні кардіоваскулярні наслідки COVID-19, що описані в доступній науковій літературі.

Висновки

1. Пандемія COVID-19 спричинила серйозні глобальні наслідки для людства, адже негативно вплинула і продовжує впливати на здоров'я населення. Тому ВООЗ у 2021 році впровадила термін «тривалий COVID».

2. Як патогенетичні механізми, що призводять до розвитку тривалого COVID, науковці з різних країн світу визначають персистенцію SARS-CoV-2 в організмі, реактивацію інших вірусних збудників, порушення регуляції імунної системи, розвиток аутоімунізації, а також мікроваскулярні тромботичні й ендотеліальні розлади. Усе це – теорії патогенезу розвитку тривалих наслідків коронавірусної хвороби, що не заперечують, а доповнюють одна одну. Втім, досі немає єдиної концепції патогенезу тривалого COVID-19.

3. У багатьох масштабних дослідженнях наголошено на доцільності особливої уваги до наслідків коронавірусної хвороби саме з боку серцево-судинної системи: міокардиту та перикардиту, гострої чи хронічної серцевої недостатності, хронічного та гострого коронарного синдрому, артеріальної гіпертензії, аритмій, ТЕЛА, цереброваскулярних порушень і кардіоміопатій. У контексті поширеності серцево-судинних захворювань та їхньої позиції лідера в структурі смертності населення в усьому світі такі процеси після пандемії COVID-19 є істотною загрозою для світової системи охорони. Тому продовження досліджень у цьому напрямі є надзвичайно важливим і актуальним.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.12.2023

Після доопрацювання / Revised: 16.01.2024

Схвалено до друку / Accepted: 19.01.2024

Відомості про авторів:

Говорнян А. В., аспірант каф. пропедевтики внутрішніх хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1046-0038

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

ORCID ID: 0000-0002-0094-8315

Information about the authors:

Hovornyan A. V., MD, PhD student of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

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

References

- Lenz C, Slack MP, Shea KM, Reinert RR, Taysi BN, Swerdlow DL. Long-Term effects of COVID-19: a review of current perspectives and mechanistic insights. *Crit Rev Microbiol*. 2023 Apr 19;1-14. doi: [10.1080/1040841X.2023.2190405](https://doi.org/10.1080/1040841X.2023.2190405)
- World Health Organization. WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. World Health Organisation. 2023. Available from: <https://covid19.who.int>
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med*. 2023;133(4):16402. doi: [10.20452/pamw.16402](https://doi.org/10.20452/pamw.16402)
- Lippi G, Mattiuzzi C, Henry BM. Uncontrolled confounding in COVID-19 epidemiology. *Diagnosis (Berl)*. 2022;10(2):200-2. doi: [10.1515/dx-2022-0128](https://doi.org/10.1515/dx-2022-0128)
- Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023;613(7942):130-7. doi: [10.1038/s41586-022-05522-2](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05522-2)
- Kim Y, Bae S, Chang HH, Kim SW. Long COVID prevalence and impact on quality of life 2 years after acute COVID-19. *Sci Rep*. 2023;13(1):11207. doi: [10.1038/s41598-023-36995-4](https://doi.org/10.1038/s41598-023-36995-4)
- Heidemann C, Sarganas G, Du Y, Gaertner B, Poethko-Müller C, Cohrdes C, et al. Long-term health consequences among individuals with SARS-CoV-2 infection compared to individuals without infection: results of the population-based cohort study CoMoLo Follow-up. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1587. doi: [10.1186/s12889-023-16524-8](https://doi.org/10.1186/s12889-023-16524-8)
- Hallek M, Adorjan K, Behrends U, Ertl G, Suttorp N, Lehmann C. Post-COVID syndrome. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2023;120:48-55. doi: [10.3238/arztebl.m2022.0409](https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0409)
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi: [10.1038/s41598-021-95565-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8)
- Jacobson KB, Rao M, Bonilla H, Subramanian A, Hack I, Madrigal M, et al. Patients With Uncomplicated Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Have Long-Term Persistent Symptoms and Functional Impairment Similar to Patients with Severe COVID-19: A Cautionary Tale During a Global Pandemic. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e826-9. doi: [10.1093/cid/ciab103](https://doi.org/10.1093/cid/ciab103)
- Munblit D, Nicholson T, Akrami A, Apfelbacher C, Chen J, De Groot W, et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(7):715-24. doi: [10.1016/S2213-2600\(22\)00169-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00169-2)
- Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 condition. *Annual Review of Medicine*. 2023;74:55-64. doi: [10.1146/annurev-med-043021-030635](https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-030635)
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-46. doi: [10.1038/s41579-022-00846-2](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2)
- Office for National Statistics. Prevalence of Ongoing Symptoms following Coronavirus (COVID-19) Infection in the UK – Office for National Statistics [Internet]. [www.ons.gov.uk](https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/). 2023. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/>
- Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021;268:113426. doi: [10.1016/j.socscimed.2020.113426](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426)
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-7. doi: [10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
- Shah W, Heightman M, O'Brien S. UK guidelines for managing long-term effects of COVID-19. *Lancet*. 2021;397(10286):1706. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00847-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00847-3)
- CDC. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
- Parhizgar P, Yazdankhah N, Rzepka AM, Chung KY, Ali I, Lai Fat Fur R, et al. Beyond Acute COVID-19: A Review of Long-term Cardiovascular Outcomes. *Can J Cardiol*. 2023;39(6):726-40. doi: [10.1016/j.cjca.2023.01.031](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.01.031)
- Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1085988. doi: [10.3389/fmed.2023.1085988](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988)
- Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*. 2022;11(2):269. doi: [10.3390/pathogens11020269](https://doi.org/10.3390/pathogens11020269)
- Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):863-76. doi: [10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
- Natarajan A, Shetty A, Delanerolle G, Zeng Y, Zhang Y, Raymont V, et al. A systematic review and meta-analysis of Long COVID symptoms. *Systematic reviews*. 2023;12(1):1-19. doi: [10.1186/s13643-023-02250-0](https://doi.org/10.1186/s13643-023-02250-0)
- Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020;17(11):1984-90. doi: [10.1016/j.hrthm.2020.06.026](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026)
- Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res*. 2021;69(2):205-11. doi: [10.1007/s12026-021-09185-5](https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5)
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259-64. doi: [10.1038/s41586-021-03553-9](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9)
- Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, Villacorta H, Horiuchi Y, Bax J, et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Am J Med*. 2021;134(12):1451-6. doi: [10.1016/j.amjmed.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.004)
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-90. doi: [10.1038/s41591-022-01689-3](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3)
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210830. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.0830](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830)
- Stuber M, Baggish AL. Acute Myocardial Injury in the COVID-HEART Study: Emphasizing Scars While Reassuring Scars. *Circulation*. 2023;147(5):375-377. doi: [10.1161/CIRCULATION-AHA.122.062508](https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.122.062508)
- Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:750378. doi: [10.3389/fmed.2021.750378](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.750378)
- Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1593-607. doi: [10.1093/infdis/jiac136](https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136)
- Chen B, Julg B, Mohandas S, Bradfute SB; RECOVER Mechanistic Pathways Task Force. Viral persistence, reactivation, and mechanisms of long COVID. *Elife*. 2023;12:e86015. doi: [10.7554/eLife.86015](https://doi.org/10.7554/eLife.86015)
- Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, Chung JY, Singh M, Yinda CK, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022;612(7941):758-63. doi: [10.1038/s41586-022-05542-y](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y)
- Buonsenso D, Martino L, Morello R, Mariani F, Fearnley K, Valentini P. Viral persistence in children infected with SARS-CoV-2: current evidence and future research strategies. *Lancet Microbe*. 2023;4(9):e745-56. doi: [10.1016/S2666-5247\(23\)00115-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00115-5)
- Buonsenso D, Piazza M, Boner AL, Bellanti JA. Long COVID: A proposed hypothesis-driven model of viral persistence for the pathophysiology of the syndrome. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(3):187-93. doi: [10.2500/aap.2022.43.220018](https://doi.org/10.2500/aap.2022.43.220018)
- Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, Yu XG, Li JZ, Alter G, et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e487-90. doi: [10.1093/cid/ciac722](https://doi.org/10.1093/cid/ciac722)

38. Viral Reactivation and Long COVID [Internet]. RTHM. [cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://rthm.com/articles/viral-reactivation-and-long-covid/>
39. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The Role of Viral Infections in the Onset of Autoimmune Diseases. *Viruses*. 2023;15(3):782. doi: [10.3390/v15030782](https://doi.org/10.3390/v15030782)
40. Habibi MA, Nezhad Shamohammadi F, Rajaei T, Namdari H, Pashaei MR, Farajifard H, et al. Immunopathogenesis of viral infections in neurological autoimmune disease. *BMC Neurol*. 2023;23(1):201. doi: [10.1186/s12883-023-03239-x](https://doi.org/10.1186/s12883-023-03239-x)
41. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20. doi: [10.1016/j.cell.2022.01.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014)
42. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, Kennedy JL, Owens S, Herzog C, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257016. doi: [10.1371/journal.pone.0257016](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257016)
43. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100. doi: [10.1016/j.jtauto.2021.100100](https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100)
44. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283-8. doi: [10.1038/s41586-021-03631-y](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y)
45. Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023;623(7985):139-48. doi: [10.1038/s41586-023-06651-y](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06651-y)
46. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, Durstenfeld MS, Ho HE, Goldberg SA, et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis*. 2021;224(11):1839-48. doi: [10.1093/infdis/jiab490](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab490)
47. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports Medicine*. 2022;3(6):100663. doi: [10.1016/j.xcrm.2022.100663](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100663)
48. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022;185(14):2452-2468.e16. doi: [10.1016/j.cell.2022.06.008](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.008)
49. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):172. doi: [10.1186/s12933-021-01359-7](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7)
50. Kubánková M, Hohberger B, Hoffmanns J, Fürst J, Herrmann M, Guck J, et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. *Biophys J*. 2021;120(14):2838-2847. doi: [10.1016/j.bpj.2021.05.025](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.05.025)
51. Ambrosino P, Sanduzzi Zamparelli S, Mosella M, Formisano R, Molino A, Spedicato GA, et al. Clinical assessment of endothelial function in convalescent COVID-19 patients: a meta-analysis with meta-regressions. *Ann Med*. 2022;54(1):3234-49. doi: [10.1080/07853890.2022.2136403](https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2136403)
52. Patel MA, Knauer MJ, Nicholson M, Daley M, Van Nynatten LR, Martin C, et al. Elevated vascular transformation blood biomarkers in Long-COVID indicate angiogenesis as a key pathophysiological mechanism. *Mol Med*. 2022;28(1):122. doi: [10.1186/s10020-022-00548-8](https://doi.org/10.1186/s10020-022-00548-8)
53. Osiaev I, Schulze A, Evers G, Harmening K, Vink H, Kümpers P, et al. Persistent capillary rarefaction in long COVID syndrome. *Angiogenesis*. 2023;26(1):53-61. doi: [10.1007/s10456-022-09850-9](https://doi.org/10.1007/s10456-022-09850-9)
54. Xiang H, Liu QP. Alterations of the gut microbiota in coronavirus disease 2019 and its therapeutic potential. *World J Gastroenterol*. 2022;28(47):6689-701. doi: [10.3748/wjg.v28.i47.6689](https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i47.6689)
55. Zuo T, Wu X, Wen W, Lan P. Gut Microbiome Alterations in COVID-19. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2021;19(5):679-88. doi: [10.1016/j.gpb.2021.09.004](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2021.09.004)
56. Sun Z, Song ZG, Liu C, Tan S, Lin S, Zhu J, et al. Gut microbiome alterations and gut barrier dysfunction are associated with host immune homeostasis in COVID-19 patients. *BMC Med*. 2022;20(1):24. doi: [10.1186/s12916-021-02212-0](https://doi.org/10.1186/s12916-021-02212-0)
57. de Nies L, Galata V, Martin-Gallaussiaux C, Despotovic M, Busi SB, Snoeck CJ, et al. Altered infective competence of the human gut microbiome in COVID-19. *Microbiome*. 2023;11(1):46. doi: [10.1186/s40168-023-01472-7](https://doi.org/10.1186/s40168-023-01472-7)
58. Long A, Kleiner A, Looney RJ. Immune dysregulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;151(1):70-80. doi: [10.1016/j.jaci.2022.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.001)
59. Varghese J, Sandmann S, Ochs K, Schrempf IM, Frömmel C, Dugas M, et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):12775. doi: [10.1038/s41598-021-91270-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-91270-8)
60. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:653516. doi: [10.3389/fmed.2021.653516](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516)
61. Teodoro T, Chen J, Gelauff J, Edwards MJ. Functional neurological disorder in people with long COVID: A systematic review. *Eur J Neurol*. 2023;30(5):1505-14. doi: [10.1111/ene.15721](https://doi.org/10.1111/ene.15721)
62. Lam IC, Wong CK, Zhang R, Chui CS, Lai FT, Li X, et al. Long-term post-acute sequelae of COVID-19 infection: a retrospective, multi-database cohort study in Hong Kong and the UK. *EClinicalMedicine*. 2023;60:102000. doi: [10.1016/j.eclinm.2023.102000](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102000)
63. Matejova G, Radvan M, Bartecku E, Kamenik M, Koc L, Horinkova J, et al. Cardiac sequelae after COVID-19: Results of a 1-year follow-up study with echocardiography and biomarkers. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1067943. doi: [10.3389/fcvm.2022.1067943](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1067943)
64. Ahmed M, Siva Ranganathan Green, Sundar D. Dilated Cardiomyopathy with Congestive Hepatopathy in COVID-19 Patient: A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2022;16(4):OD04-OD07. doi: [10.7860/jcdr/2022/53273.16179](https://doi.org/10.7860/jcdr/2022/53273.16179)
65. Czeisler MÉ, Ibrahim SA. Cardiovascular Risks in Patients With Post-COVID-19 Condition. *JAMA Health Forum*. 2023;4(3):e224664. doi: [10.1001/jamahealthforum.2022.4664](https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.4664)
66. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding CV 3rd, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res*. 2021;128(8):1214-36. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.121.317997](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997)
67. Fairweather D, Beetler DJ, Di Florio DN, Musigk N, Heidecker B, Cooper LT Jr. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. *Circ Res*. 2023;132(10):1302-19. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.123.321878](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.321878)
68. Tuvali O, Tshori S, Derazne E, Hannuna RR, Afek A, Haberman D, et al. The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients-A Large Population-Based Study. *J Clin Med*. 2022;11(8):2219. doi: [10.3390/jcm11082219](https://doi.org/10.3390/jcm11082219)
69. Terzic CM, Medina-Inojosa BJ. Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease-2019. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2023;34(3):551-61. doi: [10.1016/j.pmr.2023.03.003](https://doi.org/10.1016/j.pmr.2023.03.003)
70. Rohun J, Dorniak K, Faran A, Kochańska A, Zacharek D, Danilowicz-Szymanowicz L. Long COVID-19 Myocarditis and Various Heart Failure Presentations: A Case Series. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(12):427. doi: [10.3390/jcdd9120427](https://doi.org/10.3390/jcdd9120427)
71. Chadda KR, Blakey EE, Huang JL, Jeevaratnam K. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome- Is Dysautonomia to Be Blamed? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:860198. doi: [10.3389/fcvm.2022.860198](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.860198)
72. Allendes FJ, Diaz HS, Ortiz FC, Marcus NJ, Quintanilla R, Inestrosa NC, et al. Cardiovascular and autonomic dysfunction in long-COVID syndrome and the potential role of non-invasive therapeutic strategies on cardiovascular outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2023;9:1095249. doi: [10.3389/fmed.2022.1095249](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1095249)
73. Izquierdo-Marquisá A, Cubero-Gallego H, Aparisi Á, Vaquerizo B, Ribas-Barquet N. Myocardial Injury in COVID-19 and Its Implications in Short- and Long-Term Outcomes. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:901245. doi: [10.3389/fcvm.2022.901245](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.901245)
74. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):751-3. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1105](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105)
75. McKee S. COVID-19: Effects on the Cardiovascular System [Internet]. *Clinical Advisor*. 2023. Available from: <https://www.clinicaladvisor.com/home/topics/infectious-diseases-information-center/covid-19-effects-cardiovascular-system/>
76. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, Hoffmann J, Ka MM, Giokoglu E, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med*. 2022;28(10):2117-23. doi: [10.1038/s41591-022-02000-0](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02000-0)
77. Krishnan A, Ellenberger KA, Phetsouphanh C, Kelleher AP, Matthews GV, Darley DR, et al. Myocardial fibrosis occurs in non-hospitalised patients with chronic symptoms after COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;39:100964. doi: [10.1016/j.ijcha.2022.100964](https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.100964)
78. Darley DR, Dore GJ, Byrne AL, Plit ML, Brew BJ, Kelleher A, et al. Limited recovery from post-acute sequelae of SARS-CoV-2 at 8 months in a prospective cohort. *ERJ Open Res*. 2021;7(4):00384-2021. doi: [10.1183/23120541.00384-2021](https://doi.org/10.1183/23120541.00384-2021)
79. Lampropoulos CE, Mavrogeni S, Dervas A, Manios E, Chatzidou S, Kontogiannis C, et al. Myocardial fibrosis after COVID-19 infection and severe sinus arrest episodes in an asymptomatic patient with mild sleep apnea syndrome: A case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep*. 2021;32:101366. doi: [10.1016/j.rmcr.2021.101366](https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101366)
80. Omid F, Hajikhani B, Kazemi SN, Tajbakhsh A, Riaz S, Mirsaedi M, et al. COVID-19 and Cardiomyopathy: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:695206. doi: [10.3389/fcvm.2021.695206](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695206)
81. Juusela A, Nazir M, Gimovsky M. Two cases of coronavirus 2019-related cardiomyopathy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100113. doi: [10.1016/j.ajogmf.2020.100113](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100113)

82. Schreiber A, Elango K, Soussu C, Fakhra S, Asad S, Ahsan C. COVID-19 Induced Cardiomyopathy Successfully Treated with Tocilizumab. *Case Rep Cardiol.* 2022;2022:9943937. doi: [10.1155/2022/9943937](https://doi.org/10.1155/2022/9943937)
83. Khalid Y, Dasu N, Dasu K. A case of novel coronavirus (COVID-19)-induced viral myocarditis mimicking a Takotsubo cardiomyopathy. *Heart-Rhythm Case Rep.* 2020;6(8):473-6. doi: [10.1016/j.hrcr.2020.05.020](https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.05.020)
84. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):16. doi: [10.1038/s41572-020-0151-7](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7)
85. Zhang V, Fisher M, Hou W, Zhang L, Duong TQ. Incidence of New-Onset Hypertension Post-COVID-19: Comparison With Influenza. *Hypertension.* 2023;80(10):2135-48. doi: [10.1161/HYPERTENSION-AHA.123.21174](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.123.21174)
86. Vyas P, Joshi D, Sharma V, Parmar M, Vadodariya J, Patel K, et al. Incidence and predictors of development of new onset hypertension post COVID-19 disease. *Indian Heart J.* 2023;75(5):347-51. doi: [10.1016/j.ihj.2023.06.002](https://doi.org/10.1016/j.ihj.2023.06.002)
87. Burger CD, DuBrock HM, Cartin-Ceba R, Moss JE, Shapiro BP, Frantz RP. Topic-Based, Recent Literature Review on Pulmonary Hypertension. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(12):3109-21. doi: [10.1016/j.mayocp.2021.05.026](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.05.026)
88. Maron BA. Revised Definition of Pulmonary Hypertension and Approach to Management: A Clinical Primer. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(8):e029024. doi: [10.1161/JAHA.122.029024](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029024)
89. Martin AI, Rao G. COVID-19: A Potential Risk Factor for Acute Pulmonary Embolism. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2020;16(2):155-7. doi: [10.14797/mdcj-16-2-155](https://doi.org/10.14797/mdcj-16-2-155)
90. Gul MH, Htun ZM, de Jesus Perez V, Suleman M, Arshad S, Imran M, et al. Predictors and outcomes of acute pulmonary embolism in COVID-19: insights from US National COVID cohort collaborative. *Respir Res.* 2023;24(1):59. doi: [10.1186/s12931-023-02369-7](https://doi.org/10.1186/s12931-023-02369-7)
91. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jemdal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ.* 2022;377:e069590. doi: [10.1136/bmj-2021-069590](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069590)

Мозковий натрійуретичний пептид: діагностичне та прогностичне значення при хронічній серцевій недостатності (огляд літератури)

О. О. Сакович^{id}*^{A,B,C,D}, Я. О. Антонюк^{id}^{A,B,C,D}, А. Ф. Гуменюк^{id}^{B,C,D}, В. М. Жебель^{id}^{E,F}

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 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:

мозковий натрійуретичний пептид, серцева недостатність, діагностика, прогноз.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 3(144).
С. 234-241

*E-mail:
elena.sakovich0804@gmail.com

Збільшення поширеності серцево-судинних захворювань спричинило стрімке зростання ризику розвитку серцевої недостатності (СН). Хронічна серцева недостатність протягом багатьох років посідає одну з провідних позицій у структурі кардіальної та загальної смертності в усьому світі, спричиняючи не лише негативні соціальні, але й економічні ефекти. Для оптимізації своєчасного виявлення цього патологічного стану поряд з ехокардіографічним обстеженням широко використовують лабораторну біомаркерну діагностику дисфункції серця. Одним із найвідоміших та найінформативніших біохімічних маркерів СН нині вважають мозковий натрійуретичний пептид (BNP).

Мета роботи – висвітлення результатів сучасних наукових досліджень, які ґрунтуються на принципах доказової медицини, щодо використання BNP і його попередника NT-proBNP для діагностики хронічної серцевої недостатності, прогнозу та спостереження за ефективністю лікування.

Для реалізації цієї мети проаналізували джерела фахової літератури, що індексуються у таких наукометричних базах, як ScienceDirect, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Scopus, за період 2013–2024 рр.

Висновки. BNP і NT-proBNP є інформативними маркерами ранньої діагностики хронічної серцевої недостатності, а також можуть бути рекомендовані для динамічного оцінювання стану пацієнтів та ефективності лікування. Необхідні наступні дослідження для уточнення межових діагностичних рівнів біомаркера в осіб із хронічною серцевою недостатністю на тлі коморбідних станів, як-от цукровий діабет 2 типу й ожиріння, а також враховуючи стать, вік, расові й етнічні особливості. Це сприятиме оптимізації своєчасної діагностики, призначенню відповідного лікування та поліпшенню прогнозу перебігу захворювання.

Keywords:

brain natriuretic peptide, heart failure, diagnosis, prognosis.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(3):234-241

Brain natriuretic peptide: diagnostic and prognostic value in chronic heart failure (a literature review)

O. O. Sakovych, Ya. O. Antoniuk, A. F. Humeniuk, V. M. Zhebel

The increase in the prevalence of cardiovascular disease has caused a rapid increase in the risk of developing heart failure. For many years, chronic heart failure (CHF) has occupied one of the leading positions in the structure of cardiac and all-cause mortality worldwide, resulting in not only negative social, but also economic effects. To optimize the timely detection of this pathological condition, laboratory biomarker-based diagnostics of heart dysfunction is widely used along with echocardiographic examination. Brain natriuretic peptide (BNP) is currently considered one of the most well-known and informative biochemical markers in heart failure.

The aim of the work was to cover the results of current scientific research according to the principles of evidence-based medicine regarding the use of BNP and its precursor NT-proBNP for the diagnosis of CHF, prognosis and monitoring of the treatment effectiveness. To achieve this goal, an analysis of literary sources published in scientometric databases such as ScienceDirect, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Scopus for the period 2013–2024 was carried out.

Conclusions. BNP and NT-proBNP have been found to be informative markers for the early diagnosis of chronic heart failure and can also be recommended for dynamic assessment of patients' condition and the effectiveness of their treatment. It is proposed to continue the research on clarifying the threshold diagnostic levels of the biomarkers in patients with chronic heart failure and comorbid conditions such as type 2 diabetes mellitus, obesity, as well as in consideration of their sex, age, racial and ethnic characteristics, which in the future would promote the optimization of timely diagnosis, selection of appropriate treatment and improvement of further prognosis.

Незважаючи на істотний прогрес у розробленні заходів з профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), протягом останніх десятиліть визначають прогресивне їх поширення. Виникнення та розвиток серцевої недостатності (СН) є неминучим фіналом ССЗ. Хронічна серцева недостатність (ХСН) – провідна причина не лише госпіталізацій, але й передчасної смерті, низької якості життя пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями [1,2,3]. Прогресування ХСН є значним тягарем для систем охорони здоров'я, оскільки потребує інтенсивного ліку-

вання, часто – госпіталізації, пов'язане з несприятливим прогнозом. Кожний шостий пацієнт із ХСН зі зниженою фракцією викиду (ХСН зн. ФВ) повідомляє про погіршення симптомів протягом 18 місяців після встановлення діагнозу. Серед пацієнтів із СН зн. ФВ частота дворічної смерті становить майже 22 %, а частота тридцятиденної повторної госпіталізації – 56 % [4,5].

Враховуючи профілактичний напрям сучасної медицини, надзвичайно важливою є своєчасна діагностика ХСН, що впливає на тривалість і якість життя кардіо-

логічних хворих [6,7]. Для вирішення цього завдання застосовують комплексний підхід із залученням методів інструментальної та лабораторної діагностики. Провідний із них – визначення плазмових рівнів відповідних біомаркерів, зокрема мозкового натрійуретичного пептиду BNP (brain natriuretic peptide, BNP) або його попередника NT-proBNP, що можна виконати ще на доклінічному етапі діагностики.

Мета роботи

Висвітлення результатів сучасних наукових досліджень, які ґрунтуються на принципах доказової медицини, щодо використання BNP і NT-proBNP для діагностики хронічної серцевої недостатності, прогнозу та спостереження за ефективністю лікування.

Для огляду обрано наукові публікації з наукометричних баз Web of Science, Scopus, Google Scholar, ScienceDirect, PubMed. Під час пошуку інформації щодо біомаркерної діагностики ХСН використали такі комбінації ключових слів: «мозковий натрійуретичний пептид», «серцева недостатність», «діагностика», «прогноз». Після опрацювання публікацій для огляду обрали фахові джерела, що відповідали умовам запиту і були опубліковані у 2013–2024 рр.

Серцева недостатність – одна з найбільш значущих причин передчасної смерті в пацієнтів зі встановленим діагнозом ССЗ. Для оптимізації розподілу ресурсів охорони здоров'я у світі, який все ще долає наслідки безпрецедентної економічної кризи, життєво важливим є точне оцінювання епідеміологічних тенденцій [8]. Популяційні статистичні дані свідчать, що епідеміологічний тягар СН мав істотно зменшитися між 2000 і 2010 роком, але ця тенденція не підтверджена іншими континентальними чи загальнонаціональними опитуваннями. Натомість вони показали, що і захворюваність, і поширеність СН можуть зростати, зокрема через те, що постійно збільшується частка населення віком понад 70 років [9,10,11]. Протягом останніх десятиліть у всьому світі визначають стійку тенденцію до збільшення поширеності ХСН, незважаючи на успіхи в профілактиці, діагностиці та лікуванні кардіологічних захворювань і коморбідних станів [6].

Важливим чинником формування ХСН залишається есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕАГ), котра посідає одну з провідних позицій у структурі кардіоваскулярної патології. Есенціальна артеріальна гіпертензія, яку виявляють за гіпертензивним ураженням серця – гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ), входить у трійку «лідерів» серед причин розвитку ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (СН зб. ФВ), її частка становить 59,9 % [12]. За останні десятиліття поширеність ГЛШ і пов'язаний із нею ризик ХСН зросли, незважаючи на суттєве покращення лікування та контролю артеріальної гіпертензії (АГ). Тому профілактика СН у пацієнтів із ГЛШ на тлі ЕАГ є складною та, на жаль, невирішеною медичною проблемою через її клінічний, економічний і соціальний впливи [13]. Попри те, що поширеність ХСН зростає, вона залишається вчасно не діагностованою, особливо серед осіб із СН зб. ФВ, яку діагностують у більшості хворих із вперше виявленою СН [14]. Утруднює вчасну діагностику ХСН похилий вік хворих, у яких скарги на втому превалюють над задишкою, ожирінням,

АГ [15]. Раннім доклінічним проявом ураження серця при ЕАГ є розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ), яка є підґрунтям для наступного формування СН зб. ФВ [16].

Основний інструментальний метод оцінювання дисфункції міокарда – ехокардіографія. Втім, цей метод має недоліки, зокрема є доволі дорогим і не завжди достатньо інформативним. Наприклад, при вираженому ожирінні, деформаціях грудної клітки нерідко виникають технічні складності під час візуалізації, що обмежують інтерпретацію даних, які одержали у результаті вимірювання порожнин серця, обрахунку показників трансмітрального та транстрикуспідального кровотоку, а від них залежить точність діагностики початкових стадій СН, коли немає типової клінічної картини [17]. Зауважимо, що метод деколи обмежено доступний, особливо на первинній ланці медичної допомоги, а оцінювання ДД ЛШ потребує динамічного контролю.

Для діагностики ХСН у пацієнтів із гіпертензивним ураженням серця науковці пропонують не тільки оцінювати морфологічні й функціональні зміни лівого шлуночка (ЛШ), але й визначати показник регресії ГЛШ, який пов'язаний з ефективністю лікування. Перспективним і необхідним вважають вивчення гістологічних змін кардіоміоцитів при формуванні гіпертензивного серця, що призводять до розвитку інтерстиціального фіброзу міокарда – одного з найбільш критичних уражень при переході від субклінічної ГЛШ до клінічно вираженої ХСН. У цьому контексті все більше уваги приділяють залученню в медичні дослідження хворих на ЕАГ, особливо з ГЛШ, визначенню циркулюючих біомаркерів для неінвазивної діагностики інтерстиціального фіброзу міокарда та міокардальної дисфункції [13].

Нейрогормональний профіль пацієнтів є додатковим до ЕхоКГ-діагностики інструментом, складові якого варто залучати для скринінгу субклінічної дисфункції шлуночків, коли явної симптоматики ХСН ще немає. Серед біомаркерів, що можуть допомогти визначити осіб, яким будуть корисні індивідуальні заходи з превенції ХСН навіть на доклінічному етапі, одним із найбільш вивчених та інформативних є сімейство натрійуретичних пептидів (НУП) [6,18].

Натрійуретичні пептиди беруть участь у підтримці та регуляції водно-сольової рівноваги та зниженні артеріального тиску [19]. Універсальним представником НУП є мозковий натрійуретичний пептид (BNP) та його неактивний попередник NT-proBNP, що визначені як біомаркери біомеханічного стресу. Основна причина збільшення їх продукції – надмірне розтягнення окремих ділянок міокарда, об'ємне перевантаження порожнин серця, порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ, ішемічні фактори [20,21].

У великих рандомізованих контрольованих дослідженнях показано: у групах пацієнтів із симптомами ХСН перспективним виявилось використання доволі обмеженого переліку біологічних маркерів. Визначення саме BNP і NT-proBNP рекомендоване в рутинній клінічній практиці, регламентовано клінічними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) та об'єднаними рекомендаціями Американської колегії кардіологів (ACC), Американської асоціації серця (AHA), Американського товариства з серцевої недостатності (HFSA), а

також Всеукраїнської асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності [2,3,6].

У 2019 році в *European Journal of Heart Failure* опубліковано практичні рекомендації Асоціації з серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів щодо використання концентрації НУП [22]. У цьому документі детально викладено найважливіші показання до визначення НУП, наведено 11 ключових принципів, на яких ґрунтується їх клінічне використання. Так, показано, що пацієнти з ожирінням мають нижчі концентрації НУП, і це спричиняє необхідність використання нижчих граничних рівнів біомаркерів (майже на 50 %). У хворих на стабільну СН, а також в осіб з іншими захворюваннями серця: інфарктом міокарда, ураженням клапанів серця, фібриляцією передсердь або емболією легеневої артерії – концентрації НУП мають високу прогностичну точність щодо смерті та госпіталізації з приводу СН. Скринінг із застосуванням НУП для раннього виявлення відповідних ССЗ, включаючи систолічну дисфункцію ЛШ, в осіб із серцево-судинними факторами ризику сприяє виявленню пацієнтів із підвищеним ризиком, а отже в них можна вживати цілеспрямованих профілактичних заходів для запобігання СН і на амбулаторному, й на стаціонарному етапі надання медичної допомоги [6,22,23].

Названі рекомендації пропонують для виключення ХСН незалежно від величини фракції викиду ЛШ використовувати такі порогові рівні біомаркерів: BNP – менше за 35 пг/мл, NT-proBNP – нижче ніж 125 пг/мл. Чутливість BNP і NT-proBNP при СН становить приблизно 97 % [24]. Застосування цих біомаркерів може бути значущим в амбулаторній практиці лікарів первинної ланки медичної допомоги, коли ЕхоКГ-дослідження буває обмеженим [2,6].

Відомо, що BNP можна використовувати в осіб із групи ризику як інструмент для виключення СН, якщо його рівень не підвищений. Так, біомаркер рекомендовано застосовувати на додаток до клінічного оцінювання стану хворого як інструмент диференційної діагностики задишки кардіального та некардіального походження (наприклад, при бронхіальній астмі) [25,26].

Нині в світі спостерігають тенденцію до збільшення частоти використання BNP у рутинній клінічній практиці для діагностики ХСН. За результатами когортного дослідження, що здійснили в Англії в 2004–2018 рр., у яке залучили 7 212 013 пацієнтів віком від 45 років, встановлено значне збільшення частоти тестування на BNP: з 0,25 на 1000 людино-років (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,23–0,26) у 2004 році до 16,88 на 1000 людино-років (95 % ДІ 16,73–17,03) у 2018 році зі значною тенденцією до зростання у 2010 році. Відповідно, збільшилася частота виявлення СН, особливо на первинній ланці медичної допомоги. На думку дослідників, така тенденція дає змогу лікарям поліпшити діагностику СН, і це сприятиме зменшенню необхідності наступних госпіталізацій. Разом із тим, автори наголошують на потребі ще більшого поширення використання BNP-тесту на етапах первинної та вторинної медичної допомоги [27].

Частоту та значення тестування на основі NT-proBNP у дорослих осіб із СН оцінювали у Стокгольмському регіоні в 2011–2018 рр. [5]. Виявили: незважаючи на

збільшення частоти визначення NT-proBNP, у рутинній клінічній практиці таке тестування здійснюють лише у половині пацієнтів після встановлення діагнозу ХСН, передусім в осіб із СН зн. ФВ і вираженими симптомами, а в осіб із СН зб. ФВ, в яких діагноз СН може бути менш достовірним, – для диференційної діагностики. У публікації підкреслено, що досі немає доказів високого рівня, які підтвердили б роль NT-proBNP у менеджменті лікування, оскільки в дослідженні GUIDE-IT не виявлено ефективність щодо зменшення госпіталізації та серцево-судинної смертності в групі лікування, в якій управляли біомаркерами.

Встановлено, що у пацієнтів із СН зб. ФВ рівні BNP нижчі, ніж у групі хворих на СН зн. ФВ через менший тиск об'ємного перевантаження та діастолічний тиск у порожнині ЛШ. Крім того, концентричне ремоделювання ЛШ при СН зб. ФВ порівняно з ексцентричним ремоделюванням при СН зн. ФВ призводить до зниження напруження стінки ЛШ, а отже до зменшення стимулу для секреції BNP кардіоміоцитами. У когортному дослідженні, в яке залучили 3690 пацієнтів із ССЗ, виявили: навіть без дисфункції серця підвищені рівні BNP асоціювалися зі збільшенням смертності та несприятливим віддаленим прогнозом [28].

У низці наукових робіт, крім діагностичного значення плазмового рівня BNP і його попередника, оцінювали прогностичну цінність цих показників. У дослідженні I-PRESERVE показано, що підвищення вмісту циркулюючого NT-proBNP у хворих на СН зб. ФВ можна вважати предиктором смертельних клінічних наслідків і фактором ризику повторних госпіталізацій [6,29]. За результатами дослідження ValHeFT Therapeutic Trial, підвищені плазмові рівні BNP і NT-proBNP є незалежними предикторами загальної та кардіоваскулярної смертності при невідкладній госпіталізації хворих на СН зн. ФВ ЛШ після корекції за віком, статтю, коморбідними станами та біохімічними показниками. У субдослідженні PARADIGM Trial, у яке залучили 51 292 пацієнти з СН зн. ФВ визначили: в осіб із початковим рівнем NT-proBNP понад 1000 пг/мл зниження концентрації біомаркера нижче ніж 1000 пг/мл після лікування призводило до зменшення смертності та частоти госпіталізацій на 59 % порівняно з тими, у кого вміст NT-proBNP залишався стабільно високим [6].

Подібні результати зафіксовано у метааналізах [6,30,31]. Досягнення нижчих плазмових рівнів BNP і NT-proBNP асоціювалося з поліпшенням прогнозу в пацієнтів із СН. Дослідження TIME-CHF, в котре залучили 499 пацієнтів із ФВ ЛШ ≤ 45 % віком ≥ 60 років, також показало прогностичну інформативність динамічного контролю плазмових рівнів NT-proBNP під час лікування. На тлі досягнутих нижчих рівнів біомаркерів визначили зменшення ризику повторних госпіталізацій і поліпшення прогнозу пацієнтів [32].

У дослідженні PONTIAC показано, що в осіб із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) без кардіоваскулярних захворювань в анамнезі визначення рівня BNP або його попередника сприяє своєчасній превенції виникнення дисфункції ЛШ або маніфестної СН. Подібні результати одержали в дослідженні STOP-HF [6].

Окремі автори встановили: визначення BNP або його попередника може допомогти виявити пацієнтів із

прогресуванням симптомів СН зн. ФВ, а також є доцільним під час контролю терапії. Поєднане інструментальне обстеження й визначення плазмових рівнів BNP у динаміці дає змогу оптимізувати терапію пацієнтів із ХСН: ЕхоКГ надає необхідну інформацію щодо структури та функції серця, а визначення BNP є особливо цінним для цілеспрямованої терапії проти стійкої нейрогормональної активації, що в останні десятиліття стала наріжним каменем у лікуванні ХСН. Така комбінована діагностика сприяє формуванню персоналізованого підходу в терапії ХСН, зокрема, для уточнення схеми титрування діуретиків [33,34].

Наголосимо, що BNP розщеплюється неприлізином, а отже не може бути точним інструментом для контролю ефективності лікування ХСН у пацієнтів, які приймають інгібітори неприлізину. У цих хворих краще орієнтуватися на рівень попередника BNP – NT-proBNP [25].

У 2020 році у «JACC: Heart Failure» опубліковано статтю «N-Terminal Pro-B-Type та клінічні наслідки: дослідження верицігуатної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду» [35]. Автори оцінювали лікувальний ефект нового засобу верицігуату (стимулятора розчинної гуанілатциклази) порівняно з плацебо під контролем NT-proBNP. Головний висновок дослідження полягав у тому, що лікувальний ефект препарату (порівняно з плацебо) щодо первинної комбінованої кінцевої точки був найбільшим у пацієнтів із рівнями NT-proBNP <8000 пг/мл при рандомізації та додатково посилювався, якщо ці рівні становили <4000 пг/мл. Результати можуть бути корисними для інформування клініцистів про те, як найкраще застосовувати це нове лікування в пацієнтів із СН зн. ФВ, кількість яких постійно збільшується, при нещодавньому погіршенні стану, попри те, що вони отримували достатню терапію, обґрунтовану чинними рекомендаціями.

Цікаві результати одержали в мультицентровому дослідженні UPSTEP при аналізі підгруп пацієнтів скандинавського походження із ХСН. Незважаючи на те, що захворюваність і смертність не знижувались на фоні рекомендованого медикаментозного лікування, керованого рівнями BNP, підгрупа пацієнтів із СН зн. ФВ, які досягли > 30 % зниження біомаркера, мала кращу виживаність порівняно з хворими, у котрих таке зниження не досягнуто [36]. Автори наголошують на важливості визначення біомаркерів для планування майбутніх випробувань у реальних популяціях хворих і підкреслюють переваги наступного впровадження тестування в клінічну практику.

У 2021 році у виданні «Pharmacology & Therapeutics» опубліковано аналітичний огляд Koichiro Kuwahara, де вивчали систему НУП при СН [37]. Автор оцінював фізіологічні функції сімейства НУП. Особливу увагу приділено фундаментальним дослідженням, які обґрунтували їхню роль у підтримці серцево-судинного гомеостазу, а також патофізіологічних наслідків для виникнення та прогресування СН. Вивчено клінічне значення та потенціал НУП як діагностичних та/або терапевтичних засобів. BNP разом із ANP (передсердним натрійуретичним пептидом) і міокардіальним ферментом тропоніном визнані єдиними відомими нині біомаркерами СН. Вважають, що ANP і BNP є перспективними щодо ширшого використання у клінічній практиці. Відм,

слід брати до уваги, що на рівні ANP і BNP впливають фактори, не пов'язані з серцем (наприклад, функція нирок, ожиріння). Саме тому важливим є розуміння того, як ці біомаркери слід правильно вимірювати й інтерпретувати. Автор наголошує: ухвалюючи рішення про стратегію лікування, важливо посилити звичайний догляд, одночасно контролюючи рівні ANP і BNP. Треба брати до уваги імовірність несприятливого прогнозу для пацієнтів, у яких рівні BNP знижуються недостатньо, незважаючи на адекватний звичайний догляд. У таких випадках можливий перехід на наступний етап лікування, як-от трансплантація серця або допоміжний пристрій ЛШ [37].

Зауважимо, що на рівень NT-proBNP впливає поєднання ХСН із фібриляцією передсердь (ФП). Відомо, що наявність у хворого ФП погіршує діагностичну точність біомаркера для виявлення ХСН. Під час мультицентрового обсерваційного дослідження DIAST-CHF встановлено, що визначення плазмової концентрації NT-proBNP у пацієнтів із ФП не є достатньо інформативною, особливо при СН зб. ФВ [38].

Рівень циркулюючого BNP може змінюватись не лише при серцевій, але й екстракардіальній патології, а також має певні особливості залежно від статі та раси. Згідно з відомостями фахової літератури, низка захворювань, як-от ЦД2, хронічне захворювання нирок, мозковий інсульт, тяжке хронічне обструктивне захворювання легень, анемія, запалення, порушення функції нирок, можуть супроводжуватися підвищенням вмісту циркулюючого BNP і NT-proBNP навіть без СН. Також рівні BNP нерідко підвищені в осіб похилого віку [25,39,40].

У наукових публікаціях показано тенденцію до залежності інформативності біомаркера від ступеня вираженості СН і функції нирок. У сучасній фаховій літературі наведено неоднорідні відомості щодо прогностичного значення рівнів NT-proBNP у пацієнтів із порушенням функції нирок, а доказових досліджень за участю пацієнтів із СН зб. ФВ і СН із помірно зниженою ФВ досі недостатньо. В цьому контексті цікавими є результати одного з останніх досліджень, що здійснене у великій ретроспективній когорті послідовних пацієнтів із Німеччини, госпіталізованих із СН із помірно зниженою ФВ і стратифікованих за ступенем ниркової дисфункції. Головні висновки цього дослідження полягають у тому, що NT-proBNP асоціювався з надійною діагностичною, прогностичною цінністю та незалежно передбачав ризик 30-місячної смертності від усіх причин, особливо в пацієнтів зі збереженою функцією нирок, а NT-proBNP не мав ані діагностичної, ні прогностичної цінності в пацієнтів із ШКФ <30 мл/хв [41].

На рівень циркулюючого BNP впливають такі фактори, як ожиріння, інсулінорезистентність, гіперандрогенемія в жінок та африканське походження особи [42]. Визначено, що у пацієнтів з абдомінальним ожирінням рівень НУП може бути менший за очікуваний; це пов'язано з підвищенням ендогенної активності неприлізину [6].

BNP відіграє певну роль у метаболізмі ліпідів при СН зб. ФВ. НУП можуть посилювати мітохондріальний біогенез і термогенез бурої жирової тканини [43]. Ці дані збігаються з результатами клінічних досліджень, де

повідомляли: НУП можуть збільшувати витрати енергії та окиснення жиру, включаючи жирову тканину та скелетні м'язи. У дослідженні ARIC показано, що вищі рівні BNP асоціюються з нижчими значеннями індексу маси тіла, артеріального тиску, а також меншим ризиком виникнення ССЗ. Отже, вищі рівні BNP, імовірно, відіграють захисну роль при СН зн. ФВ, а низькі рівні BNP можуть бути одним із факторів прогресування тяжкої ХСН у пацієнтів із кардіальною патологією та супутнім ожирінням.

Оскільки ожиріння – один із факторів ризику розвитку ЕАГ і ХСН, вивчають зв'язок між ожирінням і рівнями циркулюючого BNP. Виявлено, що рецептори BNP є в жировій тканині. Люди з ожирінням часто мають значно більшу кількість рецепторів кліренсу НУП у жировій тканині та нижчі рівні циркулюючого BNP у крові. Підвищеним рівнем рецепторів кліренсу НУП в осіб із ожирінням науковці обґрунтовують гіпотезу, що жирова тканина може бути «резервуаром» для циркулюючих НУП. Це може спричинити виникнення АГ, яка часто асоціюється з ожирінням, тим самим призводячи до ХСН [42].

Остаточо не з'ясованими залишаються роль і зміни рівнів BNP при СН у пацієнтів із ЦД2. У 2019 році Європейське товариство кардіологів (ESC) опублікувало нову клінічну настанову щодо діабету, переддіабету і ССЗ [44]. У документі висвітлено питання щодо використання біомаркерів як прогностичних індикаторів ішемічної хвороби серця, СН, серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет. В настанові зазначено, що ЦД2 і спричинені ним пошкодження органів-мішеней є факторами, що утруднюють клінічну інтерпретацію пікових рівнів циркулюючих біомаркерів; це наведено також у дослідженні PLATO [45]. Автори наголошують на наявності абдомінального ожиріння в пацієнтів із ЦД2, що пов'язане з підвищеною ендогенною активністю неприлізину: це врешті призводить до зниження очікуваних рівнів циркулюючого BNP – потужного діагностичного та точного прогностичного біомаркера при СН [46,47].

Оскільки ЦД часто поєднується з ССЗ, коморбідні стани викликають особливе занепокоєння, зокрема це стосується поєднання ЦД2 з ЕАГ, коронарною хворобою серця тощо, які є провідними причинами виникнення ХСН. Асоціація негативного ефекту гемодинамічного стресу, що зумовлений ЕАГ, і метаболічних порушень, притаманних ЦД2, є найбільш несприятливою щодо розвитку ХСН і кардіальної смерті. Визначили, що така коморбідність погіршує перебіг і прогноз ХСН, тому рання доклінічна діагностика міокардіальної дисфункції на стадії зворотних змін є важливим компонентом індивідуальної кардіопревенції. Відомо, що серце, вивільняючи BNP, починає відігравати роль важливого ендокринного органа, що бере участь у регуляції метаболічного гомеостазу. Вважають, що метаболічний вплив BNP зберігається до кінця життя. Тому припускають перспективність контролю BNP для профілактики ЦД2 у людей похилого віку. Це підтверджують результати лонгітудинального популяційного когортного дослідження за участю осіб віком понад 65 років без поширених серцево-судинних або ниркових захворювань. Виявили асоціацію вищого рівня NT-proBNP із меншою імовірністю виникнення ЦД2 у

цих обстежених [48,49,50]. Пізніше одержали дані щодо зв'язку низького рівня BNP із підвищеним ризиком розвитку ЦД2 [51,52].

Хоча вищі рівні BNP і його попередника асоціюються з нижчим ризиком виникнення ЦД2, рекомендовано використовувати біомаркер для своєчасного моніторингу ризику мікро- та макросудинних ускладнень при ЦД2 [46,53,54]. Останні публікації підтверджують, що у хворих на ЦД2, особливо коли є коморбідні стани, визначення плазмового рівня BNP дає змогу виявляти множинні приховані, але потенційно небезпечні серцеві аномалії (ішемію міокарда, ДД ЛШ, гіпертрофію ЛШ і лівого передсердя), а також може бути корисним скринінговим тестом для виявлення осіб із високим ризиком, яким доцільне посилення потенційної терапії для зменшення кардіотоксичних ефектів ЦД2 [55].

Подібні результати отримали під час вивчення плазмових рівнів BNP у чоловіків, жителів Поділля, із коморбідним перебігом ЕАГ, ЦД2 і СН зн. ФВ. У цих пацієнтів визначили вищі рівні BNP, ніж у осіб з ЕАГ без ЦД2. Крім того, у групі коморбідних хворих виявлено асоціацію між вищим рівнем циркулюючого BNP і ГЛШ, ДД ЛШ. Це підтверджує доцільність визначення BNP під час скринінгових досліджень у хворих із поєднаним перебігом ЕАГ, ЦД2 і субклінічної ХСН, яке сприятиме підвищенню ефективності профілактичних заходів первинної діагностики, а також може бути корисним при вивченні експертних випадків [56].

У 2024 році у виданні «Cardiovascular Diabetology» опубліковано результати дослідження K. Shi et al. щодо кількісного аналізу саркопенії за допомогою MPT серця у хворих на діабет і СН зн. ФВ. У пацієнтів у нижньому тертілі індексу осьової грудної скелетної мускулатури (SMI) виявили погіршення систолічного напруження ЛШ у трьох компонентах разом зі збільшенням маси ЛШ і більш вираженим фіброзом міокарда. Крім того, торакальний SMI, а не індекс маси тіла був незалежно пов'язаний із рівнем NT-proBNP. Автори зробили висновок, що зменшення розміру скелетних м'язів грудної клітки пов'язане з несприятливими результатами у хворих на діабет і СН зн. ФВ [43].

Недостатньо вивчено відмінності в продукції BNP при захворюваннях серця залежно від статі. Це може ускладнювати його клінічну інтерпретацію як біомаркера ХСН. Окремі автори встановили, що рівні BNP у жінок вищі незалежно від наявності захворювання серця. Так, у когортному дослідженні встановили, що у жінок навіть без СН ініціальний рівень BNP вищий, ніж у чоловіків (29,0 пг/мл проти 9,6 пг/мл) [28]. Така особливість почасти зумовлена естрогенним статусом, але потребує продовження вивчення [57,58,59]. Результати можна використати під час наступних досліджень продукції BNP в аспекті статі пацієнтів із ССЗ, а також для визначення діагностичних рівнів у чоловіків і жінок [60,61].

Різноманітність етнічних і расових груп спонукає дослідників вивчати особливості продукції BNP і його попередника й у цьому контексті. Суттєві відмінності за рівнями BNP і NT-proBNP у представників різних етносів і рас виявили D. K. Gupta et al. [52]. Дослідники визначили рівні NT-proBNP у 3250 осіб, жителів США – країни, що має різноманітний етнічний і расовий склад населення. Серед обстежених – 56 % білих, 19 % афроамериканців,

15 % латиноамериканців, 5 % американо-індіанців, 5 % азіатів. Встановили, що рівень NT-proBNP істотно відрізнявся залежно від раси ($p < 0,001$), найнижчі значення – в афроамериканців. Латиноамериканці також мали нижчі рівні NT-proBNP порівняно з білими ($p < 0,001$), а в білих, американсько-індіанських та азіатських осіб рівні NT-proBNP не мали значущої різниці [52].

Дослідження ARIC, DHS, MESA, здійснені у різних штатах США за участю осіб без ознак СН, підтвердили: в афроамериканців рівень BNP нижчий порівняно з білими [62]. Крім того, афроамериканці мали нижчі рівні BNP порівняно з латиноамериканцями, американо-індіанцями й азіатами. Такі результати обґрунтували думку, що зниження продукції BNP може бути фактором расових та етнічних відмінностей щодо сприйнятливості до кардіометаболічних порушень, оскільки НУП здійснюють метаболічні регуляторні ефекти. Первинний або внутрішній дефіцит BNP може призвести до посилення вразливості до кардіометаболічних порушень (АГ, ЦД2 та ожиріння), а отже і до раннього формування ХСН. Це підтверджено за даними досліджень ARIC і MESA, під час яких виявлено зв'язок між низькими рівнями BNP і вищим ризиком виникнення ЦД2 [52]. У дослідженні REGARDS показано: рівні NT-proBNP істотно нижчі в афроамериканців порівняно з особами білої раси. Втім, у здорових афроамериканців (як і в осіб білої раси) з початково вищим рівнем біомаркера надалі виявили зв'язок з вищою смертністю від усіх причин і смертністю від ССЗ зокрема [63].

У клінічному аспекті визначення етнічних популяцій, що мають схильність до зниженого вироблення BNP і NT-proBNP, може допомогти у виявленні осіб, яким, найімовірніше, будуть корисні лікарські засоби, що підвищують плазмовий рівень цих біомаркерів (наприклад, сакубітрин / валсартан). Збільшення активності системи НУП, зокрема BNP, на думку дослідників, може бути перспективним підходом до зниження кардіометаболічного ризику, особливо в осіб, які мають відносний дефіцит BNP (як-от афроамериканці) [52]. Це сприятиме покращенню ефективності первинної, вторинної профілактики та лікування ССЗ, зокрема ХСН, у таких пацієнтів.

Разом із тим, у результаті дослідження PRIDE щодо гострої задишки у відділенні невідкладної допомоги показано: плазмові рівні NT-proBNP не відрізняються в афроамериканців і білих пацієнтів [52].

Незважаючи на те, що в сучасних міжнародних настановах з діагностики та лікування ХСН визначено орієнтовні діагностичні рівні BNP і його попередника, окремі автори наголошують: досі немає єдиної думки щодо інформативності межових рівнів біомаркерів. Це може бути пов'язано з тим, що у великих клінічних випробуваннях використовували неоднорідні критерії залучення пацієнтів, не завжди враховували наявність супутньої патології, особливості залежно від етносу й статі, які могли вплинути на результати [21,56].

Отже, перспективним є продовження досліджень щодо визначення інформативних рівнів BNP і NT-proBNP у пацієнтів із ХСН і коморбідними станами (ЕАГ, ІХС, ЦД2, ожиріння), а також враховуючи стать, вік, расові, етнічні особливості. Це сприятиме покращенню ранньої діагностики ХСН, а отже і поліпшенню якості й тривалості життя пацієнтів.

Висновки

1. Визначення плазмових рівнів BNP або NT-proBNP рекомендоване для діагностики ХСН, особливо на доклінічному етапі, а також під час динамічного спостереження за пацієнтами. Важливим є ширше використання BNP-тестування на первинній ланці медичної допомоги.

2. Динамічний контроль концентрації BNP або його попередника в плазмі крові може бути інформативним під час визначення ризику прогресування ХСН, а також ефективності лікування і на амбулаторному, і на стаціонарному етапі надання медичної допомоги.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні визначення порогових рівнів BNP і NT-proBNP для діагностики ХСН у коморбідних пацієнтів залежно від віку, статі, національності та раси.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.01.2024

Після доопрацювання / Revised: 02.02.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.02.2024

Відомості про авторів:

Сакович О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0284-5069

Антонюк Я. О., д-р філософії, асистент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4961-8912

Гуменюк А. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3934-1710

Жебель В. М., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6542-9313

Information about the authors:

Sakovych O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Antonjuk Ya. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Humeniuk A. F., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Zhebel V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

References

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, 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
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diag-

- nosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-39. doi: [10.1093/eurheartj/ehad195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195)
4. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935-44. doi: [10.1016/j.jacc.2018.11.049](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.049)
 5. Ferrannini G, Benson L, Lautsch D, Dahlström U, Lund LH, Savarese G, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations, testing and associations with worsening heart failure events. *ESC Heart Fail*. 2023 Dec 19. doi: [10.1002/ehf2.14613](https://doi.org/10.1002/ehf2.14613)
 6. Voronkov LG, Berezin OE, Zharinova VY, Zebel VM, Koval OA, Rudik YS, et al. [Biological markers and their use in heart failure. Consensus of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine, All-Ukrainian Association of Specialists in Cardiac Failure, and the Ukrainian Association of Specialists in Emergency Cardiology]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2019;26(2):19-30. Ukrainian. doi: [10.31928/1608-635X-2019.2.1122](https://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.2.1122)
 7. Koval OA. [Early laboratory diagnosis and monitoring of the course of heart failure: changing modern approaches is the key to effective treatment and improved prognosis]. *Zdorovia Ukrainy*. 2022;(3-4):6-7. Ukrainian. Available from: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2022/Cardio_3-4_2022/Cardio_3-4_2022_st6.pdf
 8. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. *AME Med J*. 2020;5:15. doi: [10.21037/amj.2020.03.03](https://doi.org/10.21037/amj.2020.03.03)
 9. Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P. The year in cardiology 2018: heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(8):651-61. doi: [10.1093/eurheartj/ehz010](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz010)
 10. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespiello AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391(10120):572-80. doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5)
 11. Krech R, Kickbusch I, Franz C, Wells N. Banking for health: the role of financial sector actors in investing in global health. *BMJ Glob Health*. 2018;3(Suppl 1):e000597. doi: [10.1136/bmjgh-2017-000597](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000597)
 12. Emdin CA, Conrad N, Kiran A, Salimi-Khorshidi G, Woodward M, Anderson SG, et al. Variation in hospital performance for heart failure management in the National Heart Failure Audit for England and Wales. *Heart*. 2017;103(1):55-62. doi: [10.1136/heartjnl-2016-309706](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309706)
 13. Diez J, Butler J. Growing Heart Failure Burden of Hypertensive Heart Disease: A Call to Action. *Hypertension*. 2023;80(1):13-21. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19373](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19373)
 14. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, McNulty S, Semigran MJ, Lewis GD, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):541-9. doi: [10.1016/j.jacc.2014.05.030](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.030)
 15. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-88. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389)
 16. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):339-51. doi: [10.1016/j.jacc.2017.11.019](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.019)
 17. Grigorescu ED, Lacatusu CM, Floria M, Mihai BM, Cretu I, Sorodoc L. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes—Progress and Perspectives. *Diagnostics*. 2019;9(3):121. doi: [10.3390/diagnostics9030121](https://doi.org/10.3390/diagnostics9030121)
 18. Antoniuk YO, Gumeniuk AF, Sakovych OO, Zhebel VM. The role of the brain natriuretic peptide gene polymorphism in the diagnostic use of the biomarker in myocardial dysfunction in men, residents of Podillya with comorbid essential hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2020;(38):54-60. doi: [10.31393/bba38-2020-08](https://doi.org/10.31393/bba38-2020-08)
 19. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019;111:18-25. doi: [10.1016/j.peptides.2018.05.012](https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012)
 20. Tan ES, Chan SP, Liew OW, Chong JP, Gerard Leong KT, Daniel Yeo PS, et al. Differential Associations of A-/B-Type Natriuretic Peptides With Cardiac Structure, Function, and Prognosis in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2024;12(3):461-74. doi: [10.1016/j.jchf.2023.09.011](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.09.011)
 21. Tanase DM, Radu S, Al Shurbaji S, Baroi GL, Florida Costea C, Turliuc MD, et al. Natriuretic Peptides in Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: From Molecular Evidences to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2629. doi: [10.3390/ijms20112629](https://doi.org/10.3390/ijms20112629)
 22. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JG, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. doi: [10.1002/ehf.1494](https://doi.org/10.1002/ehf.1494)
 23. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Lay-Flurrie SL, Goyder CR, Taylor KS, Jones NR, et al. Natriuretic peptide testing and heart failure diagnosis in primary care: diagnostic accuracy study. *Br J Gen Pract*. 2022;73(726):e1-e8. doi: [10.3399/BJGP.2022.0278](https://doi.org/10.3399/BJGP.2022.0278)
 24. Novack ML, Zevitz ME. Natriuretic Peptide B Type Test [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556136/>
 25. Christopherson K, Kobeissi MM. Applying Evidence-Based Practice Guidelines in Primary Care: A Heart Failure Scenario. *The Journal for Nurse Practitioners*. 2024;20(1):104878. doi: [10.1016/j.nurpra.2023.104878](https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2023.104878)
 26. Rørth R, Jhund PS, Yilmaz MB, Kristensen SL, Welsh P, Desai AS, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2020;13(2):e006541. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541)
 27. Roalfe AK, Lay-Flurrie SL, Ordóñez-Mena JM, Goyder CR, Jones NR, Hobbs FD, et al. Long term trends in natriuretic peptide testing for heart failure in UK primary care: a cohort study. *Eur Heart J*. 2021;43(9):881-91. doi: [10.1093/eurheartj/ehab781](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab781)
 28. Jehn S, Mahabadi AA, Pfohl C, Vogel L, Fadi Al-Rashid, Luedike P, et al. BNP and NT-proBNP Thresholds for the Assessment of Prognosis in Patients Without Heart Failure. *JACC*. 2023;12(10):100688. doi: [10.1016/j.jacc.2023.100688](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.100688)
 29. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017;135(8):724-35. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593)
 30. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e58287. doi: [10.1371/journal.pone.0058287](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058287)
 31. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1559-67. doi: [10.1093/eurheartj/ehu090](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu090)
 32. Davarzani N, Sanders-van Wijk S, Karel J, Maeder MT, Leibundgut G, Gutmann M, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Guided Therapy in Chronic Heart Failure Reduces Repeated Hospitalizations—Results From TIME-CHF. *J Card Fail*. 2017;23(5):382-9. doi: [10.1016/j.cardfail.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2017.02.001)
 33. Senni M, Lopez-Sendon J, Cohen-Solal A, Ponikowski P, Nkuliikiyinka R, Freitas C, et al. Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the VICTORIA trial. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):3791-803. doi: [10.1002/ehf2.14050](https://doi.org/10.1002/ehf2.14050)
 34. Simioniu C, Carluccio E, Ghio S, Rossi A, Biagioli P, Reboli G, et al. Echo and natriuretic peptide guided therapy improves outcome and reduces worsening renal function in systolic heart failure: An observational study of 1137 outpatients. *Int J Cardiol*. 2016;224:416-23. doi: [10.1016/j.ijcard.2016.09.034](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.034)
 35. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, Alemayehu WG, Westehout CM, Voors AA, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail*. 2020;8(11):931-9. doi: [10.1016/j.jchf.2020.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.08.008)
 36. Karlström P, Johansson P, Dahlström U, Boman K, Alehagen U. Can BNP-guided therapy improve health-related quality of life, and do responders to BNP-guided heart failure treatment have improved health-related quality of life? Results from the UPSTEP study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:39. doi: [10.1186/s12872-016-0221-7](https://doi.org/10.1186/s12872-016-0221-7)
 37. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107863. doi: [10.1016/j.pharmthera.2021.107863](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107863)
 38. Werhahn SM, Becker C, Mende M, Haarmann H, Nolte K, Laufs U, et al. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):100-9. doi: [10.1002/ehf2.13703](https://doi.org/10.1002/ehf2.13703)
 39. Dhinakaran K, Selvarajan N. Correlation of NT-proBNP levels with clinical and echocardiographic features in evaluation of patients admitted with heart failure. *Journal of Medical and Scientific Research*. 2023;11(4):275-9. doi: [10.17727/jmsr.2023/11-51](https://doi.org/10.17727/jmsr.2023/11-51)
 40. Kajikawa Y, Ueda A, Ikeda M, Hirota M. Estimation of brain natriuretic peptide values from N-terminal pro brain natriuretic peptide levels and other factors. *European Heart Journal*. 2023;44(Suppl 1). doi: [10.1093/eurheartj/ehac779.044](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac779.044)
 41. Schupp T, Abumayyaleh M, Weidner K, Lau F, Schmitt A, Reinhardt M, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Aminoterminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction Stratified by the Degree of Renal Dysfunction. *J Clin Med*. 2024;13(2):489. doi: [10.3390/jcm13020489](https://doi.org/10.3390/jcm13020489)
 42. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group

- Summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001-26. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886)
43. Shi K, Zhang G, Fu H, Li XM, Yu SQ, Shi R, et al. Reduced thoracic skeletal muscle size is associated with adverse outcomes in diabetes patients with heart failure and reduced ejection fraction: quantitative analysis of sarcopenia by using cardiac MRI. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):28. doi: [10.1186/s12933-023-02109-7](https://doi.org/10.1186/s12933-023-02109-7)
 44. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. doi: [10.1093/eurheartj/ehz486](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486)
 45. Åkerblom A, Wojdyła D, Steg PG, Wallentin L, James SK, Budaj A, et al. Prevalence and relevance of abnormal glucose metabolism in acute coronary syndromes: insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;48(4):563-9. doi: [10.1007/s11239-019-01938-2](https://doi.org/10.1007/s11239-019-01938-2)
 46. Berezin AE, Berezin AA. Circulating Cardiac Biomarkers in Diabetes Mellitus: A New Dawn for Risk Stratification-A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2020;11(6):1271-91. doi: [10.1007/s13300-020-00835-9](https://doi.org/10.1007/s13300-020-00835-9)
 47. Palau P, Bertomeu-González V, Sanchis J, Soler M, de la Espriella R, Domínguez E, et al. Differential prognostic impact of type 2 diabetes mellitus in women and men with heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(6):463-70. English, Spanish. doi: [10.1016/j.rec.2019.09.002](https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.09.002)
 48. Belovol AN, Bobronnikova LR, Al'-Trawneh OV. [Pathogenetic features of the combined course of arterial hypertension and diabetes mellitus 2 type]. *Shidnoevropejskij zurnal vnutrisnoi ta simejnoi medicini*. 2017;(1):4-9. Russian. doi: [10.15407/internalmed2017.01.004](https://doi.org/10.15407/internalmed2017.01.004)
 49. Brutsaert EF, Biggs ML, Delaney JA, Djoussé L, Gottdiener JS, Ix JH, et al. Longitudinal assessment of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and risk of diabetes in older adults: The cardiovascular health study. *Metabolism*. 2016;65(10):1489-97. doi: [10.1016/j.metabol.2016.06.002](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.06.002)
 50. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324. doi: [10.1161/CIR.0000000000000691](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000691)
 51. Vinnakota S, Chen HH. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases. *J Endocr Soc*. 2020;4(6):bvaa052. doi: [10.1210/jendso/bvaa052](https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa052)
 52. Gupta DK, Walford GA, Ma Y, Jarolim P, Wang TJ; DPP Research Group. Racial/ethnic differences in circulating natriuretic peptide levels: The Diabetes Prevention Program. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229280. doi: [10.1371/journal.pone.0229280](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229280)
 53. Birukov A, Eichelmann F, Kuxhaus O, Polemiti E, Fritsche A, Wirth J, et al. Opposing Associations of NT-proBNP With Risks of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2930-7. doi: [10.2337/dc20-0553](https://doi.org/10.2337/dc20-0553)
 54. Rørth R, Jhund PS, Kristensen SL, Desai AS, Køber L, Rouleau JL, et al. The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(1):40-9. doi: [10.1002/ejhf.1359](https://doi.org/10.1002/ejhf.1359)
 55. Chong VH, Singh JS, Dow E, McCrimmon RJ, Lang CC, Struthers AD. Using biomarkers to identify diabetic patients with multiple silent cardiac abnormalities. *European Heart Journal*. 2020;41(Suppl 2):ehaa946.2942. doi: [10.1093/ehjci/ehaa946.2942](https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.2942)
 56. Antoniuk YO, Humeniuk AF, Pashkova YP, Sakovych OO, Zhebel VM. [The diagnostic value of brain natriuretic peptide in men with comorbid essential arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus]. *Zaporozhye medical journal*. 2020;22(5):627-36. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2020.5.214729](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.5.214729)
 57. Clerico A, Masotti S, Musetti V, Passino C. Pathophysiological mechanisms determining sex differences in circulating levels of cardiac natriuretic peptides and cardiac troponins. *J Lab Precis Med*. 2019;4:8. doi: [10.21037/jlpm.2019.01.03](https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.01.03)
 58. Kim HL, Kim MA, Choi DJ, Han S, Jeon ES, Cho MC, et al. Gender difference in the prognostic value of N-Terminal Pro-B type natriuretic peptide in patients with heart failure – a report from the Korean heart failure registry (KorHF). *Circulation Journal*. 2017;81(9):1329-36. doi: [10.1253/circj.CJ-16-1345](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1345)
 59. Sursaieva LM, Zhebel VM, Pashkova YP, Kulchevich LV, Shevchuk OK. [BNP: phenotypic features of plasma concentration of biomarkers through the prism of sexual dimorphism]. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2020;24(4):571-6. Ukrainian. doi: [10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-02)
 60. Romiti GF, Recchia F, Zito A, Visioli G, Basili S, Raparelli V. Sex and Gender-Related Issues in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):121-30. doi: [10.1016/j.hfc.2019.08.005](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.005)
 61. Sobhani K, Nieves Castro DK, Fu Q, Gottlieb RA, Van Eyk JE, Noel Bairey Merz C. Sex differences in ischemic heart disease and heart failure biomarkers. *Biol Sex Differ*. 2018;9(1):43. doi: [10.1186/s13293-018-0201-y](https://doi.org/10.1186/s13293-018-0201-y)
 62. Gupta DK, Daniels LB, Cheng S, deFilippi CR, Criqui MH, Maisel AS, et al. Differences in Natriuretic Peptide Levels by Race/Ethnicity (From the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2017;120(6):1008-15. doi: [10.1016/j.amjcard.2017.06.030](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.030)
 63. Bajaj NS, Gutiérrez OM, Arora G, Judd SE, Patel N, Bennett A, et al. Racial Differences in Plasma Levels of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Outcomes: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *JAMA Cardiol*. 2018;3(1):11-7. doi: [10.1001/jamacardio.2017.4207](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4207)

Значущість мелатоніну як одного з сигнальних субстратів вираженості психопатологічних розладів у віддаленому періоді черепно-мозкової травми

М. О. Овчаренко¹, Є. Ю. Вербицький¹, Т. М. Радченко²,
В. Є. Казаков¹, І. О. Чумакова¹

¹Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна, ²Харківський національний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

черепно-мозкова травма, наслідки, мелатонін, нейропатологія.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 3(144). С. 242-246

*E-mail: retolerance@gmail.com

Мета роботи – навести функціональні властивості мелатоніну, який відіграє одну з ключових ролей у вираженості психопатологічних розладів після черепно-мозкової травми (ЧМТ).

Проаналізовано вплив мелатоніну на нейрохімічні зміни, що можуть спричинити різноманітні психічні розлади. Так, досліджено його вплив на астенію, когнітивні порушення, емоційну нестабільність та інсомнію, що є одними з основних симптомів, які супроводжують ЧМТ в її віддаленому періоді. Підкреслено важливість дослідження мелатоніну як нейромедіатора, а також його роль у регулюванні циркадних ритмів, порушення яких часто є наслідком ЧМТ.

Механізми, що лежать в основі цих порушень, можуть бути пов'язані зі змінами у функціонуванні гіпоталамусу та міжпівкульних взаємодій. Мелатонін може впливати на процеси відновлення після ЧМТ, сприяючи зменшенню запалення та забезпечуючи оптимальні умови для регенерації тканин. Це відкриває нові можливості для розроблення терапії, спрямованої на зменшення впливу наслідків травми на пацієнтів. Попередні дослідження показали також можливість використання мелатоніну як антиоксиданта, що може захищати мозкову тканину від наступних пошкоджень, зумовлених відновлювальними процесами після травми.

Дослідження щодо фармакологічної модуляції мелатонінової системи можуть виявитися корисними для розроблення нових методів лікування та профілактики психічних розладів, що пов'язані з ЧМТ. Вивчення дії антагоністів та агоністів мелатонінових рецепторів може допомогти визначити оптимальні стратегії лікування, спрямовані на корекцію порушень, що виникають у результаті травми. Це відкриває перспективи для швидшого й повнішого відновлення психічного здоров'я пацієнтів з ЧМТ.

Висновки. Враховуючи значущість мелатоніну в регулюванні фізіологічних процесів, наступні дослідження можуть покращити розуміння його ролі та сприятимуть розробленню ефективніших методів лікування. Зважаючи на безпечний профіль мелатоніну та його доступність як додаткового засобу, нові дослідження в цьому напрямі мають потенціал в аспекті клінічної практики.

Keywords:

traumatic brain injury, consequences, melatonin, neurological pathophysiology.

Zaporozhye medical journal. 2024;26(3):242-246

The significance of melatonin as one of the signaling substrates in the expression of psychopathological disorders in the late period after traumatic brain injury

M. O. Ovcharenko, Ye. Yu. Verbytskyi, T. M. Radchenko, V. Ye. Kazakov, I. O. Chumakova

Aim. To discuss the functional properties of melatonin which plays a key role in the expression of psychopathological disorders following traumatic brain injury (TBI).

The influence of melatonin on neurochemical changes, which may lead to various mental disorders, has been analyzed. Specifically, its impact on asthenia, cognitive impairments, emotional instability, and insomnia, which are among the main symptoms accompanying TBI in the chronic phase, has been examined. The importance of studies on melatonin as a neurotransmitter and its role in the circadian rhythm regulation, which is often impaired as a consequence of TBI, has been emphasized. The mechanisms underlying these disorders may be related to dysfunction of the hypothalamus and interhemispheric interactions. Melatonin may influence the recovery processes after TBI, reducing inflammation and providing optimal conditions for tissue regeneration. It opens up new possibilities for the development of therapy aimed at reducing the impact of trauma consequences on patients. Earlier studies have also indicated the option of using melatonin as an antioxidant, which can protect brain tissue from further damage caused by recovery processes after injury.

Studies on pharmacological modulation of the melatonin system could be useful for developing new methods for treatment and prevention of mental disorders associated with TBI. Examining the action of melatonin receptor antagonists and agonists can help to choose optimal treatment strategies aimed at correcting disorders arising as a result of trauma. It holds promise for faster and more complete recovery of mental health in TBI patients.

Conclusions. Considering the significance of melatonin in regulation of physiological processes, further studies may enrich understanding of its role, ensuring the development of more effective treatment methods. Given the safe profile of melatonin and its availability as a supplement, supportive studies in this direction have the potential to positively impact clinical practice.

Нині черепно-мозкова травма (ЧМТ) є глобальною проблемою охорони здоров'я, яка щорічно вражає мільйони цивільних осіб, спортсменів і військовослужбовців [1].

ЧМТ може спричинити значні когнітивні, емоційні та поведінкові розлади [2]. Когнітивні порушення є одним з основних дефіцитів, пов'язаних не лише з гострою ЧМТ, але і з хронічними захворюваннями після ЧМТ [3,4]. Розлади поведінки та настрою також є звичайним явищем після ЧМТ і, ймовірно, пов'язані з порушенням або пошкодженням моноамінергічних шляхів, важливих для регуляції емоцій і поведінки. Ці розлади варіюють від депресії до афективної лабільності, дратівливості, тривоги та психозу, і депресія найчастіше виникає після ЧМТ [5].

Відомо, що одним із наслідків цього захворювання є розлади сну, які уражають майже 46 % осіб із ЧМТ. Після легкої ЧМТ у 29 % пацієнтів визначають безсоння, у 25 % – апное уві сні, у 28 % – гіперсомнію, у 4 % – нарколепсію. Тип порушення сну також може змінюватися залежно від кількості перенесених ЧМТ. Дифузне пошкодження аксонів у системі регуляції сну, порушення гормонів, що беруть участь у регулюванні сну, а також ураження гіпоталамуса, стовбура мозку та ретикулярної системи активації – лише деякі із теорій патофізіології розладів сну після ЧМТ. Генетичні й анатомічні фактори також впливають на розвиток і тяжкість цих розладів. Неліковані порушення сну після ЧМТ можуть призвести до серйозних наслідків щодо функціонування людини [6].

Мета роботи

Навести функціональні властивості мелатоніну, який відіграє одну з ключових ролей у вираженості психопатологічних розладів після черепно-мозкової травми.

Наслідки порушення сну після травми варіюють від порушення метаболізму та порушення гематоенцефалічного бар'єра до зміненої нейропластичності та дегенерації. Розроблено кілька теорій, чому сон є необхідним (наприклад, глімфатичний кліренс і метаболічна регуляція), і вони можуть допомогти пояснити, як порушення сну спричиняє дегенерації в мозку. Експериментальні дані показали: порушення сну призводить до накопичення гіперфосфорильованого τ та β -амілоїдних бляшок [6].

Повідомляли, що після ЧМТ визначають зміни рівня мелатоніну в сироватці крові, що може бути асоційований із різними порушеннями сну та циркадними розладами прямо (через клітинну сигналізацію) або опосередковано (через вільні радикали та запальний сигнал). Наукові роботи, опубліковані в останні два десятиліття, розкрили роль мелатоніну як регулятора сну та нейропротекторного протизапального засобу. Незважаючи на чималий науковий інтерес до лікування безсоння після ЧМТ, окремі вчені визначають, що дослідження мелатоніну недостатньо стандартизовані та ретельні, і це спричинило формування масиву даних, що не можуть бути узагальнені і не дають підстав сформулювати рекомендації щодо лікування [7].

Мелатонін – метоксіндол, який синтезується та виділяється передусім шишкоподібною залозою вночі за нормальних умов навколишнього середовища. Вто-

ринні джерела – сітківка, кишечник, шкіра, тромбоцити, кістковий мозок і, ймовірно, інші структури. Наукові звіти показали, що мелатонін спочатку функціонував в α -протеобактеріях і фотосинтезуючих ціанобактеріях, тобто молекула мелатоніну виникла в мікроорганізмах, що фагоцитувалися ранніми еукаріотами для харчових цілей. Після цього бактерії, напевне, розвинули симбіотичні зв'язки з еукаріотичним господарем, α -протеобактерії еволюціонували в мітохондрії, а ціанобактерії еволюціонували в хлоропласти. Під час еволюції через розподіл мітохондрій мелатонін згодом поширився на всі багатоклітинні організми з новими місцями генерації та функціональними наслідками. Хоча шлях синтезу мелатоніну дещо відрізняється в рослин і тварин, поетапне ферментативне перетворення амінокислоти триптофану в серотонін і мелатонін залишається основним метаболічним шляхом [8].

Мелатонін – молекула, що бере участь у величезній кількості фізіологічних і патологічних процесів. Хоча модуляцію циркадних ритмів вважають головною роллю мелатоніну, цей індоламін загалом забезпечує захист різних органів і систем. У серцево-судинній системі він бере участь у регуляції артеріального тиску та чинить антифіброзну дію в лівому шлуночку. Показано також, що мелатонін покращує метаболізм глюкози та ліпідів, модулює масу тіла й енергетичний обмін, послаблює нейродегенеративні процеси та депресивну, тривожну поведінку, а також чинить протипухлинну дію. Цей індоламін здійснює вплив або через специфічні мембранні рецептори, цитоплазму, зв'язані з ядром білки, або через рецептор-незалежні біологічні дії. Два типи мелатонін-специфічних рецепторів, пов'язаних із мембраною G-білка, ідентифіковані як MT1 і MT2. Дія через білок Gi опосередковується відновленням циклічного аденозинмонофосфату з ослабленням активності протеїнкінази, а через білок Gq супроводжується активацією фосфоліпази та протеїнкінази C. Надалі передача сигналів може призвести до підвищення рівня внутрішньоклітинного утворення кальцію та оксиду азоту (NO). Інші сайти зв'язування мелатоніну з остаточно не з'ясованим біологічним впливом включають MT3/хінонредуктазу (QR2) у мембранах, ядерні ретиноїдні орфанні рецептори/Z-рецептори (ROR/RZR) і внутрішньоклітинні білки (кальмодулін або тубулін) [9].

Відомо, що потенційно багато біологічних ефектів мелатоніну не залежать від рецепторів. Мелатонін функціонує незалежно як гліколітична молекула, що пригнічує патологічний аеробний гліколіз хворих клітин, даючи їм змогу відновити нормальне мітохондріальне окисне фосфорилування. Ймовірно, гліколітична функція мелатоніну також пояснює його захисну дію проти різних захворювань [10].

Мелатонін є одним із найефективніших засобів обмеження шкоди від позаклітинного та внутрішньоклітинного вільнорадикального стресу або шляхом запобігання утворенню вільних радикалів, або внаслідок їх нейтралізації після утворення. По-перше, мелатонін може безпосередньо інактивувати вільні радикали, віддаючи один або більше електронів. Крім того, мелатонін посилює експресію та активність антиоксидантних ферментів (каталази або глутатіонпероксидази), а також ферментів, необхідних для синтезу й переробки глутати-

ону, включаючи глутатіонсинтетазу, глутатіонредуктазу та гамма-глутамілтранспептидазу. Мелатонін пригнічує й прооксидантні ферменти, зокрема синтазу оксиду азоту та ліпоксигеназу. Показано, що мелатонін чинить синергетичну антиоксидантну дію з іншими поширеними антиоксидантами: вітамінами С і Е, глутатіоном, – і був навіть ефективнішим у запобіганні окисного пошкодження ДНК, ніж вітамін С, альфа-ліпоєва кислота та ресвератрол [11].

Відомо, що порушення оксидативної та енергетичної дисбаланс тісно корелюють. За даними науковців [12], ЧМТ патофізіологічно супроводжується окиснювальним стресом, порушеннями енергетичного гомеостазу мозку та посиленням нейрозапалення; це додатково спричиняє дегенерацію нейронів і когнітивну дисфункцію мозку. Надмірна продукція активних форм кисню внаслідок ексайтотоксичності та виснаження ендогенної антиоксидантної системи призводить до переокисного окиснення клітинних і судинних структур, окиснення білків, розщеплення ДНК та інгібування мітохондріального ланцюга транспорту електронів. Загалом ЧМТ можна концептуалізувати у дві стадії: первинного гострого процесу й підгострого / хронічного вторинного нейрометаболического каскаду травми [13].

Мозок має низький рівень антиоксидантної системи та високу окиснювальну утилізацію (20 % від загального об'єму кисню, який надійшов в організм), а також високий рівень поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), переходних металів (як-от заліза); все це робить його більш сприйнятливим до окиснювального стресу [14]. ПНЖК дуже чутливі до вільних радикалів, що безпосередньо реагують з ними та ініціюють ліпопероксидацію; під час цього процесу утворюється більше радикалів, які розщеплюють ПНЖК на низку реактивних продуктів, що зумовлюють пошкодження клітин [15].

У низці експериментальних досліджень виявлено шкідливий вплив вторинного пошкодження мозку, а окиснювальний стрес, який генерує АФК, є однією з головних причин патофізіологічних процесів після травми головного мозку, включаючи мітохондріальну дисфункцію, що призводить до енергетичної недостатності, виробництва великої кількості токсичних і прозапальних речовин, молекул, підвищення внутрішньочерепного тиску та наступного зниження церебральної перфузії, котра, своєю чергою, призводить до ішемії, дисфункції астроцитів, виснаження АТФ, протеолізу та вазогенного набряку [16].

Показники цілісності гематоенцефалічного бар'єра, пошкодження ДНК, запалення, окиснювального стресу, апоптозу та пошкодження мітохондрій істотно підвищуються у гострому періоді ЧМТ, а мелатонін знижує їхній рівень. Разом із тим мелатонін спричиняє наступне підвищення рівня експресії антиоксидантних показників. Мікроскопічно показано, що мелатонін зменшує кількість індукованих ЧМТ апоптичних клітин. Щодо індикаторів запалення та пошкодження ДНК встановили такі самі дані. Крім того, дослідження *in vitro* показало, що мелатонін зменшує апоптоз нейронів, індукований ОхуН_b, і захищає потенціал мітохондріальної мембрани [17]. На думку окремих авторів [18], мелатонін має важливі антиоксидантні ефекти в мітохондріях. Клінічно результати дослідження показали, що мелатонін

полегшує тяжкий набряк мозку та розлади поведінки, спричинені ЧМТ. На думку дослідників [19], мелатонін має потенціал як терапевтичний засіб для лікування цього патологічного стану.

Показано, що цей індоламін може не тільки виводитися з кровообігу через подолання клітинних і мітохондріальних мембран, але й локально синтезується шляхом піруват – серотонін – N-ацетилсеротонін – мелатонін [19]. Крім прямої нейтралізувальної дії, мелатонін стимулює дію основного мітохондріального антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази-2 через активацію сиртуїну-3. Ця реакція зберігає ефективність ланцюга транспортування електронів, підтримуючи в такий спосіб утворення аденозинтрифосфату і покращуючи клітинний енергетичний метаболізм. Мелатонін також стимулює транспорт мітохондрій від здорових клітин до пошкоджених через тунельні нанотрубочки, зменшуючи апоптотичне руйнування клітин; це відіграє важливу роль при ЧМТ [20].

Під час досліджень [21] встановили: такий патофізіологічний процес, як фероптоз відіграє важливу роль у розвитку ЧМТ. Виявили, що мелатонін може чинити антифероптотичну й анти-ER стресову дію при травмі головного мозку шляхом пом'якшення переокисного окиснення ліпідів через сигналізацію *circPtpn14/miR-351-5p/5-ліпоксигенази (5-LOX)*. При цьому мелатонін значно покращив функцію мозку після ЧМТ, послабив фероптоз і стрес ендоплазматичного ретикуліуму *in vivo*, й *in vitro*. Введення мелатоніну знижувало рівень *circPtpn14*, який функціонував, позитивно регулюючи експресію пов'язаної з фероптозом 5-LOX.

Згідно з даними сучасних наукових досліджень, мелатонін, крім того, що є антиоксидантом, є також одним із модуляторів імунної системи. Показано, що низка запальних клітин продукують мелатонін: моноцити, Т-лімфоцити та тучні клітини. Його модулювальна дія щодо запалення, імовірно, залежить від фази запальної реакції, що діє як стимулятор за базальних умов або як протизапальний фактор у разі надмірної імунної відповіді. Подібно до цього, при незапальній апоптотичній смерті клітин мелатонін може мати або анти-, або проапоптотичний вплив залежно від конкретних патологічних станів [22].

Значна частина доступних даних щодо мелатоніну при ЧМТ підкреслює його важливу нейропротекторну, імуномодулювальну та протизапальну дію, що може мати значення в подоланні впливу нейрозапальних процесів, які характерні для нейродегенерації, зокрема при ЧМТ. Імуногістохімія та гістопатологія дали змогу дослідникам вивчити показники пошкодження клітин: набряк, маркери окисного стресу та запальні цитокіни. Імунна система використовує цитокіни для розпізнавання антигенного сигналу й передачі інформації через кров до центральної нервової системи, що обробляє цю інформацію та передає відповідь через нервові імпульси та нейропептиди до різних органів, включаючи імунну систему. Центральна нервова система активізує гіпоталамо-гіпофізарну вісь, що призводить до змін у гормональному балансі, які впливають на імунну відповідь. Цитокіни є медіаторами імунної системи, гормони – ендокринної, а нейромедіатори (ацетилхолін, норадреналін) – нервової. Імунні клітини містять рецеп-

тори до гормонів і нейромедіаторів, тому чутливі до них. Нервові клітини чутливі до цитокінів, що продукуються лімфоцитами. Імунокомпетентні клітини, як і нервові чи ендокринні клітини, можуть синтезувати гормони й нейромедіатори, чинять регуляторний вплив на інші клітини. Деякі цитокіни виконують функції гормонів, а деякі гормони, як-от окситоцин і вазопресин, мають функції цитокінів; це підкреслює взаємодію імунної та нейроендокринної систем у розвитку патологічних процесів після ЧМТ [23].

У дослідженні [24] встановлено: лікування із застосуванням мелатоніну сприяло нормалізації експресії генів, пов'язаних з аутофагією, та рівня цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-6), знижувало фосфорилювання NF- κ B, зменшувало активацію гліальних (астроцитів і мікроглії) клітин, відновлювало регуляцію експресії FOXO3a, зменшувало рівні окисно-відновних сигнальних молекул (ROS/TBAR), відновлювало експресію Nrf2, SOD2 і HO-1. Клінічно терапія мелатоніном сприяла ліквідації депресивної симптоматики. Позитивний вплив мелатоніну виявлено також під час лікування ЧМТ за рівнями IL-10, IL-4, та IL-1 β в тканині мозку та сироватці крові [25].

Мелатонін перешкоджає експресії фактора 1 α (HIF1A), що індукуює гіпоксію, та експресії толл-подібного рецептора 4 (TLR4) при ЧМТ. Він може знижувати експресію HIF1A і TLR4 через сигнальний шлях H19/miR-675/HIF1A/TLR4, а TLR4 має вирішальне значення для вивільнення прозапальних цитокінів. Клініко-патологічно лікування мелатоніном полегшило нейроповедінковий дефіцит і апоптоз, індукований ЧМТ [26].

Вважають, що вплив мелатоніну на ЧМТ опосередкований переважно непрямими механізмами запальних процесів, але в окремих дослідженнях вивчали потенційні механізми, що можуть бути специфічними саме для мелатоніну. У дослідженнях на моделях показано: лікування мелатоніном після ЧМТ значно покращує когнітивні та поведінкові результати. Хоча є докази, що мелатонін може зменшити когнітивне погіршення після ЧМТ, але бракує даних про те, чи впливає він на такі віддалені наслідки, як ризик розвитку деменції після ЧМТ [27].

Під час вивчення ефективності мелатоніну у хворих із порушенням сну, що викликане ЧМТ, виявлено значне покращення суб'єктивної якості сну, об'єктивної ефективності та загального часу сну. При лікуванні мелатоніном спостерігали також зменшення втоми, тривоги та депресивних симптомів. Не повідомляли про складні побічні ефекти після введення мелатоніну. Клінічно значущі результати покращення психічного здоров'я свідчать, що використання мелатоніну може бути перспективним варіантом лікування для осіб, які відчувають супутні розлади настрою та порушення сну після травми [28]. У хворих із тяжкою ЧМТ і супутнім безсонням виявлено, що поліпшення якості сну визначали незалежно від часу, який минув після травми, демографічних показників, втоми, сонливості вдень, настрою та симптомів тривоги [29].

Показано, що можна передбачити 30-денну смертність за рівнями мелатоніну в сироватці, що виміряні в 1, 4 і 8 дні госпіталізації. Однак для підтвердження цих результатів необхідні додаткові дослідження [30].

Висновки

1. Досвід світової психіатрії показав, що мелатонін як один із сигнальних субстратів має важливе значення у контексті вираженості психопатологічних розладів у віддаленому періоді після ЧМТ.

2. Вивчення ролі мелатоніну в нейрохімічних процесах, що впливають на прояв психологічних симптомів після ЧМТ, відкриває ширші перспективи щодо розуміння взаємодії нейроендокринних і нейротрансмітерних систем, які можуть впливати на траєкторію відновлення та віддалені наслідки в осіб, котрі зазнали ЧМТ.

Перспективи подальших досліджень. Нові дослідження щодо функціональної значущості мелатоніну у контексті психопатологічних розладів після черепно-мозкової травми мають великий потенціал для розвитку нових підходів у лікуванні та профілактиці цих розладів. Вивчення комплексного впливу мелатоніну на системі органів сприятимуть розробленню ефективних методів лікування, а також дадуть змогу визначити нові вектори можливостей для удосконалення психіатричної реабілітації пацієнтів із ЧМТ. Досі немає чітких рекомендацій щодо фармакологічної модуляції мелатонінової системи, і це спонукає дослідників і науковців до детальнішого вивчення проблемного питання для розроблення адекватних методів психофармакотерапії.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Інтегративний підхід до діагностики, терапії та реабілітації психогенних, органічних та ендогенних афективних розладів у учасників бойових дій», держреєстрація № 0121U113632 (2021–2025).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 11.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 21.03.2024

Відомості про авторів:

Овчаренко М. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7970-7257

Вєрбицький Є. Ю., канд. мед. наук, асистент каф. неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0009-0002-5572-9520

Радченко Т. М., канд. мед. наук, асистент каф. психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7756-5083

Казаків В. Є., д-р мед. наук, доцент каф. неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-9776-7288

Чумакова І. О., асистент каф. неврології, психіатрії, наркології, офтальмології, отоларингології та онкології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-2196-0936

Information about the authors:

Ovcharenko M. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology, Ophthalmology, Otolaryngology and Oncology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

Verbytskyi Ye. Yu., MD, PhD, Assistant of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology, Ophthalmology, Otolaryngology and Oncology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

Radchenko T. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kazakov V. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology, Ophthalmology, Otolaryngology and Oncology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

Chumakova I. O., MD, Assistant of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology, Ophthalmology, Otolaryngology and Oncology, State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine.

References

- Ngatuvi M, Martinez B, Sauder M, Beeton G, Andrade R, Maka P, et al. Traumatic Brain Injury, Electrolyte Levels, and Associated Outcomes: A Systematic Review. *J Surg Res.* 2023;289:106-15. doi: [10.1016/j.jss.2023.03.029](https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.03.029)
- Lucke-Wold BP, Smith KE, Nguyen L, Turner RC, Logsdon AF, Jackson GJ, et al. Sleep disruption and the sequelae associated with traumatic brain injury. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55:68-77. doi: [10.1016/j.neubiorev.2015.04.010](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.04.010)
- Farinde A. An examination of co-occurring conditions and management of psychotropic medication use in soldiers with traumatic brain injury. *J Trauma Nurs.* 2014;21(4):153-7; quiz 158-9. doi: [10.1097/JTN.0000000000000058](https://doi.org/10.1097/JTN.0000000000000058)
- Tateno A, Sakayori T, Takizawa Y, Yamamoto K, Minagawa K, Okubo Y. A case of Alzheimer's disease following mild traumatic brain injury. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015;37(1):97.e7-9. doi: [10.1016/j.genhosppsych.2014.09.016](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.09.016)
- Bailey NW, Hoy KE, Maller JJ, Segrave RA, Thomson R, Williams N, et al. An exploratory analysis of Go/Nogo event-related potentials in major depression and depression following traumatic brain injury. *Psychiatry Res.* 2014;224(3):324-34. doi: [10.1016/j.psychres.2014.09.008](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.008)
- Aoun R, Rawal H, Attarian H, Sahni A. Impact of traumatic brain injury on sleep: an overview. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:131-40. doi: [10.2147/NSS.S182158](https://doi.org/10.2147/NSS.S182158)
- Bell A, Hewins B, Bishop C, Fortin A, Wang J, Creamer JL, et al. Traumatic Brain Injury, Sleep, and Melatonin-Intrinsic Changes with Therapeutic Potential. *Clocks Sleep.* 2023;5(2):177-203. doi: [10.3390/clocksleep5020016](https://doi.org/10.3390/clocksleep5020016)
- Zhao D, Wang H, Chen S, Yu D, Reiter RJ. Phytomelatonin: An Emerging Regulator of Plant Biotic Stress Resistance. *Trends Plant Sci.* 2021;26(1):70-82. doi: [10.1016/j.tplants.2020.08.009](https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.08.009)
- Repova K, Baka T, Krajcovicova K, Stanko P, Aziriova S, Reiter RJ, et al. Melatonin as a Potential Approach to Anxiety Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16187. doi: [10.3390/ijms232416187](https://doi.org/10.3390/ijms232416187)
- Novais AA, Chuffa LG, Zuccari DA, Reiter RJ. Exosomes and Melatonin: Where Their Destinies Intersect. *Front Immunol.* 2021;12:692022. doi: [10.3389/fimmu.2021.692022](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.692022)
- Zhao ZM, Mei S, Zheng QY, Wang J, Yin YR, Zhang JJ, et al. Melatonin or vitamin C attenuates lead acetate-induced testicular oxidative and inflammatory damage in mice by inhibiting oxidative stress mediated NF- κ B signaling. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;264:115481. doi: [10.1016/j.ecoenv.2023.115481](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115481)
- Rehman SU, Ikram M, Ullah N, Alam SI, Park HY, Badshah H, et al. Neurological Enhancement Effects of Melatonin against Brain Injury-Induced Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegeneration via AMPK/CREB Signaling. *Cells.* 2019;8(7):760. doi: [10.3390/cells8070760](https://doi.org/10.3390/cells8070760)
- Cornelius C, Crupi R, Calabrese V, Graziano A, Milone P, Pennisi G, et al. Traumatic brain injury: oxidative stress and neuroprotection. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(8):836-53. doi: [10.1089/ars.2012.4981](https://doi.org/10.1089/ars.2012.4981)
- Carretero M, Escames G, López LC, Venegas C, Dayoub JC, García L, et al. Long-term melatonin administration protects brain mitochondria from aging. *J Pineal Res.* 2009;47(2):192-200. doi: [10.1111/j.1600-079X.2009.00700.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2009.00700.x)
- Toklu HZ, Hakan T, Biber N, Solakoğlu S, Oğünç AV, Sener G. The protective effect of alpha lipoic acid against traumatic brain injury in rats. *Free Radic Res.* 2009;43(7):658-67. doi: [10.1080/10715760902988843](https://doi.org/10.1080/10715760902988843)
- Maghool F, Khaksari M, Siahposht Khachki A. Differences in brain edema and intracranial pressure following traumatic brain injury across the estrous cycle: involvement of female sex steroid hormones. *Brain Res.* 2013;1497:61-72. doi: [10.1016/j.brainres.2012.12.014](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.014)
- Wang Z, Zhou F, Dou Y, Tian X, Liu C, Li H, et al. Melatonin Alleviates Intracerebral Hemorrhage-Induced Secondary Brain Injury in Rats via Suppressing Apoptosis, Inflammation, Oxidative Stress, DNA Damage, and Mitochondria Injury. *Transl Stroke Res.* 2018;9(1):74-91. doi: [10.1007/s12975-017-0559-x](https://doi.org/10.1007/s12975-017-0559-x)
- Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou XJ, Xu B. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules.* 2018;23(2):509. doi: [10.3390/molecules23020509](https://doi.org/10.3390/molecules23020509)
- Alluri H, Wilson RL, Anasooya Shaji C, Wiggins-Dohlvik K, Patel S, Liu Y, et al. Melatonin Preserves Blood-Brain Barrier Integrity and Permeability via Matrix Metalloproteinase-9 Inhibition. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154427. doi: [10.1371/journal.pone.0154427](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154427)
- Naseem M, Parvez S. Role of melatonin in traumatic brain injury and spinal cord injury. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:586270. doi: [10.1155/2014/586270](https://doi.org/10.1155/2014/586270)
- Wu C, Du M, Yu R, Cheng Y, Wu B, Fu J, et al. A novel mechanism linking ferroptosis and endoplasmic reticulum stress via the circPtpn14/miR-351-5p/5-LOX signaling in melatonin-mediated treatment of traumatic brain injury. *Free Radic Biol Med.* 2022;178:271-94. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.007](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.007)
- Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci.* 2013;14(4):8638-83. doi: [10.3390/ijms14048638](https://doi.org/10.3390/ijms14048638)
- Ali T, Rahman SU, Hao Q, Li W, Liu Z, Ali Shah F, et al. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation. *J Pineal Res.* 2020;69(2):e12667. doi: [10.1111/jpi.12667](https://doi.org/10.1111/jpi.12667)
- Wang J, Jiang C, Zhang K, Lan X, Chen X, Zang W, et al. Melatonin receptor activation provides cerebral protection after traumatic brain injury by mitigating oxidative stress and inflammation via the Nrf2 signaling pathway. *Free Radic Biol Med.* 2019;131:345-55. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.014](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.014)
- Blum B, Kaushal S, Khan S, Kim JH, Alvarez Villalba CL. Melatonin in Traumatic Brain Injury and Cognition. *Cureus.* 2021;13(9):e17776. doi: [10.7759/cureus.17776](https://doi.org/10.7759/cureus.17776)
- Xu Z, Zhang F, Xu H, Yang F, Zhou G, Tong M, et al. Melatonin affects hypoxia-inducible factor 1 α and ameliorates delayed brain injury following subarachnoid hemorrhage via H19/miR-675/HIF1A/TLR4. *Bioengineered.* 2022;13(2):4235-47. doi: [10.1080/21655979.2022.2027175](https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2027175)
- Cao R, Li L, Zhang W, Lu J, Wang Y, Chen Q, et al. Melatonin attenuates repeated mild traumatic brain injury-induced cognitive deficits by inhibiting astrocyte reactivation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;580:20-7. doi: [10.1016/j.bbrc.2021.09.025](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.09.025)
- Cassimatis M, Browne G, Orr R. The Utility of Melatonin for the Treatment of Sleep Disturbance After Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2023;104(2):340-9. doi: [10.1016/j.apmr.2022.09.018](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.09.018)
- Grima NA, Rajaratnam SM, Mansfield D, McKenzie D, Ponsford JL. Poorer sleep quality predicts melatonin response in patients with traumatic brain injury: findings from a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(8):1545-51. doi: [10.5664/jcsm.9234](https://doi.org/10.5664/jcsm.9234)
- Lorente L, Martín MM, Ruiz C, Abreu-González P, Ramos-Gómez L, Argueso M, et al. Serum melatonin levels in predicting mortality in patients with severe traumatic brain injury. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2021;40(6):100966. doi: [10.1016/j.accpm.2021.100966](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100966)

Прискорене біологічне старіння як ускладнення терапії раку

О. О. Ковальов^{А,С,Д,Ф}, М. Ю. Колесник^{В,С,Ф}, О. В. Ганчева^{В*С,Е,Ф},
І. Ф. Бєленічев^{В,С,Е,Ф}, К. О. Ковальов^{В,А,В,Д}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – актуалізувати вивчення прискореного біологічного старіння як ускладнення терапії раку з акцентом на діагностику та прогнозування перебігу хвороби.

Пошук і відбір наукової літератури для систематичного огляду автори здійснили незалежно в базах даних PubMed, Scopus і Cochrane у період з 2018 до 2024 року. Використали такі ключові слова та словосполучення: «рак», «біологічне старіння», «реплікативне старіння», «протипухлинна терапія», «маркери клітинного старіння», «кальцій у коронарних артеріях». Пошук здійснили у повних текстах статей англійською та українською мовами за результатами досліджень із рівнем доказовості I–III.

Люди, які хворі на рак, старіють швидко. Це може бути пов'язано і з біологією злоякісного росту, і з методами протипухлинної терапії, яку вони отримують. Цитостатики, таргетні, гормональні й імунні препарати пошкоджують не тільки злоякісні, але й доброякісні клітини, спричиняючи порушення реплікації зі стійким припиненням клітинного циклу, зумовлюючи інші фенотипові ознаки: макромолекулярні ушкодження, зміни метаболізму, появу особливого секретому, що старіє. Клінічно це виявляють за хронічною дисфункцією органів, серцево-судинними розладами, прогресуванням коронарного атеросклерозу, гіпертонією, цукровим діабетом, дисліпідемією, саркопенією, когнітивними розладами, слабкістю, зниженням працездатності, появою пухлин *de novo*, передчасною смертю. Біологічні маркери клітинного старіння включають визначення експресії ліпофусцину, Ki-67, p21 WAF1/Cip1 або p16 INK4a. Клінічним маркером старіння є наявність солей кальцію в коронарних артеріях за Агатстоном, що виявляють за допомогою мультidetекторної комп'ютерної томографії.

Висновки. Детальне розуміння наслідків раку, що пов'язані з прискореним біологічним старінням, може сприяти розробленню нових терапевтичних стратегій і покращенню якості життя осіб, які перенесли онкологічні захворювання. Реабілітаційні заходи, як-от зміна дієти, обмеження калорійності продуктів, аеробні вправи, медикаментозна терапія з використанням сенолітиків, мають бути частиною життя пацієнтів, які завершили радикальне лікування з приводу раку.

Ключові слова:
рак, біологічне старіння, реплікативне старіння, протипухлинна терапія, маркери клітинного старіння, кальцій в коронарних артеріях.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 3(144).
С. 247-253

*E-mail:
gancheva_olga@i.ua

Accelerated biological ageing as a complication of cancer therapy

O. O. Kovalov, M. Yu. Kolesnyk, O. V. Hancheva, I. F. Bielenichev, K. O. Kovalov

Aim. The paper aimed to update the study on accelerated biological aging as a complication of cancer therapy with a focus on diagnosing and prognosing the disease course.

The authors independently searched scientific literature for the systematic review within databases PubMed, Scopus and Cochrane in the period from 2018 to 2024, using combinations of keywords “cancer”, “biological aging”, “replicative aging”, “antitumor therapy”, “markers of cellular senescence”, “coronary artery calcium” and selected full-text publications written in English and Ukrainian with level 1–3 evidence.

People affected by cancer grow old faster. This could be related to malignant growth biology as well as to methods of anticancer therapy received. Cytostatics, targeted, hormonal and immune drugs damage not only malignant, but also benign cells, which leads to violations of replication with sustained cell cycle arrest and other phenotypic signs – macromolecular damage, metabolic changes, production of a specific senescence-associated secretome. Clinically, this is manifested by reduced work capacity, weakness, chronic organ dysfunction, cardiovascular disorders, progression of coronary atherosclerosis, hypertension, diabetes, dyslipidemia, sarcopenia, cognitive disorders, a *de novo* development of tumors and premature death. Biological markers of cellular senescence include the expression of lipofuscin, Ki67, p21 WAF1/Cip1 or p16 INK4a. A clinical marker of aging is the deposition of calcium salts within coronary arteries based on the Agatston score detected using multidetector computed tomography.

Conclusions. A better understanding of the cancer consequences associated with accelerated biological aging might suggest new therapeutic strategies and improve the quality of life among cancer survivors. Rehabilitation measures through changes in diet, caloric restriction, aerobic exercises and pharmacological senolytic therapy should be a part of a patient's daily routine after completion of radical cancer treatment.

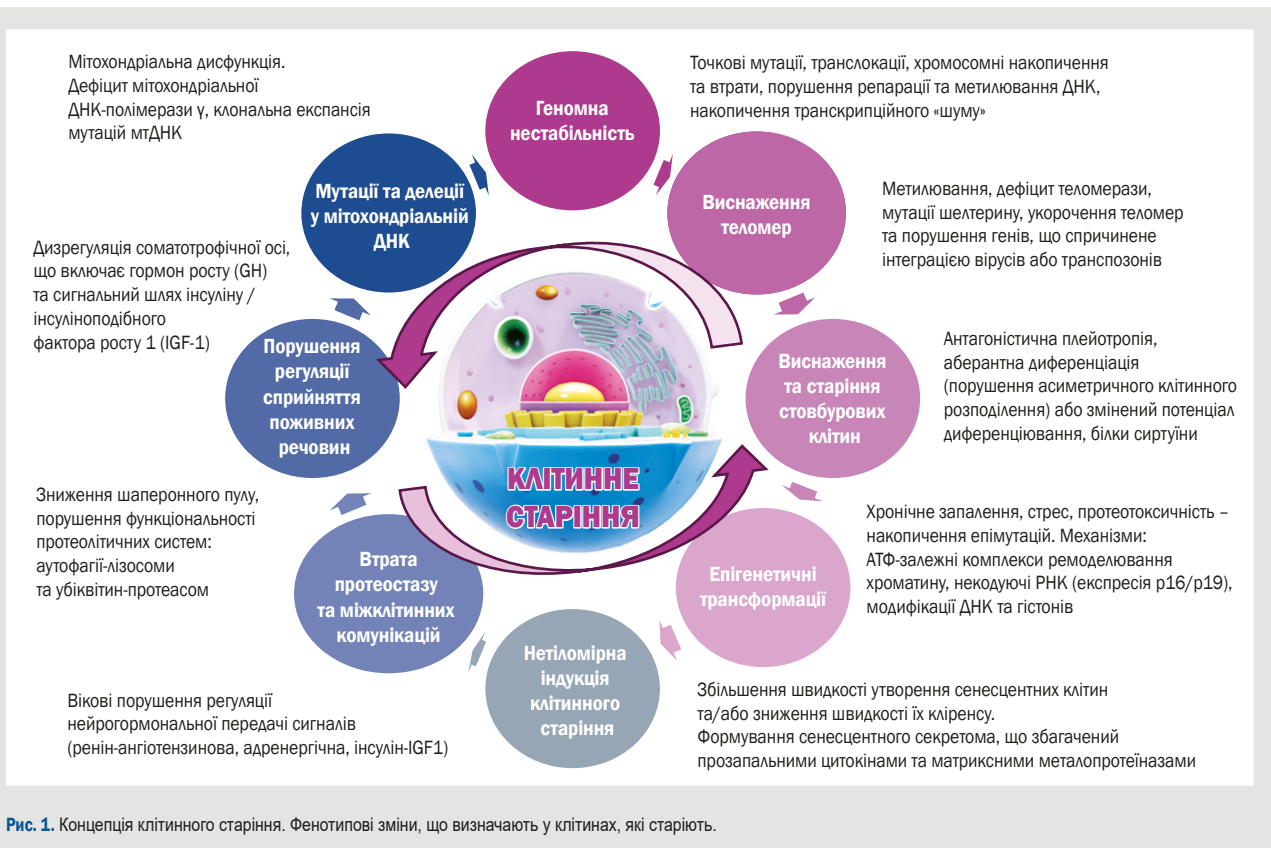
Keywords:
cancer, biological aging, replicative aging, antitumor therapy, markers of cellular senescence, coronary artery calcium.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(3):247-253

Старіння – багатфакторний фізіологічний процес. Його можна вивчати в контексті всього організму, деяких органів, тканин та окремих клітин. Процес біологічного старіння тісно пов'язаний із розвитком раку. Зв'язок між старінням і злоякісною пухлиною складний і парадоксальний. З одного боку, старіння є ефективним еволюційним захисним механізмом усунення

пошкоджених і неопластичних клітин [1]; з іншого боку, клітини, що старіють, можуть формувати в тканинах проонкогенне середовище, у такий спосіб стимулюючи канцерогенез [2].

Процес реплікативного старіння вперше описав Леонард Хейфлік як порушення механізмів клітинної проліферації [3].



Нині доведено, що для цього стану характерне не тільки тривале і незворотне припинення клітинного циклу, але й інші фенотипічні ознаки: макромолекулярні ушкодження, зміна метаболізму, поява особливого секретому. Біологічні механізми цього процесу включають виснаження стовбурових клітин, скорочення теломер, пошкодження ДНК та епігенетичні зміни [4] (рис. 1).

Люди, які хворі на рак, старіють швидко. Це може бути пов'язано і з біологією злоскісного росту, і з методами протипухлинної терапії, яку вони отримують [5].

Донедавна недостатньо уваги приділяли тому, що цитостатики, таргетні й імунні препарати можуть ініціювати процеси прискореного клітинного старіння. У зв'язку з подовженням виживаності онкологічних пацієнтів проблема набула актуальності, доцільні наступні дослідження.

У статті наведено критичний огляд сучасної фахової літератури щодо впливу протипухлинної терапії на процеси прискореного клітинного старіння у хворих на рак.

Мета роботи

Актуалізувати вивчення прискореного біологічного старіння як ускладнення терапії раку з акцентом на діагностику та прогнозування перебігу хвороби.

Пошук і відбір наукової літератури для систематичного огляду автори здійснили незалежно в базах даних PubMed, Scopus і Cochrane у період з 2018 до 2024 року. Використали такі ключові слова та словосполучення: «рак», «біологічне старіння», «реплікативне старіння», «протипухлинна терапія», «маркери клітинного старіння», «кальцій у коронарних артеріях». Пошук здійснили

у повних текстах статей англійською та українською мовами за результатами досліджень із рівнем доказовості I–III.

Вплив протипухлинних цитостатиків на процес прискореного старіння. У багатьох людей природний процес біологічного старіння не завжди супроводжується виникненням хронічних дегенеративних захворювань. В онкологічних пацієнтів уже через 5 років після завершення терапії виникають численні проблеми, що притаманні особам похилого віку, зокрема зниження працездатності, слабкість, хронічна дисфункція органів, серцево-судинні розлади, прогресування коронарного атеросклерозу, гіпертонія, цукровий діабет, дисліпідемія, саркопенія, когнітивні розлади, поява пухлин *de novo*, а також передчасна смерть [6,7]. Окремі з цих ускладнень не пов'язані з прогресуванням раку, а є симптомами прискореного старіння, що індуковане застосуванням протипухлинних препаратів.

Багато методів лікування, зокрема променева терапія, цитостатики, інгібітори циклінів (CDK4/6), сучасні блокатори імунних контрольних точок (чек-пойнт; анти-PD-L1), епігенетичні модулятори, реалізують свій протипухлинний потенціал не через апоптоз ракових клітин, а саме через механізм їх старіння [8,9]. Ті самі протипухлинні препарати можуть спричинити прискорене аномальне старіння і в здорових клітинах сусідніх непухлинних тканин [10].

Механізми, за допомогою яких терапія раку зумовлює старіння, різні. Алкілюючі агенти, інгібітори топоізомерази, доксорубіцин, метотрексат і променева терапія можуть призвести до фенотипу прискореного епігенетичного старіння внаслідок гіперметилювання

ДНК [11]. Механізм цього явища вивчено недостатньо. Цисплатин, іринотекан, доксорубіцин та етопозид активують фактори транскрипції NF- κ B і запальні цитокіни, що посилюють протеоліз і прискорюють м'язовий катаболізм. Вони спричиняють пряму втрату м'язової маси і розвиток саркопенії [12]. Андрогенна депривація при раку передміхурової залози та терапія антагоністами естрогенів при раку молочної залози можуть посилити слабкість, що є поширеним симптомом старості [13]. Імунна анти-PD-L1 блокада може ініціювати каскад вивільнення цитокінів, особливо інтерлейкіну-6 (IL-6), які зумовлюють запалення; це також призводить до старіння [14]. Використання інгібіторів мішені рапаміцину (mTOR) характеризується виникненням інсулінорезистентності, катаракти, дегенерації яєчок – симптомів старіння [15]. Хіміотерапія цисплатином, оксалиплатином, доксорубіцином, циклофосфамідом порушує мікробіом людини, що характерно також для пацієнтів похилого віку. Віддалені наслідки дисбіозу кишківника є причиною прискореного старіння онкологічних хворих [5, 16].

Відомо, що ушкодження ДНК вільними радикалами під час хіміотерапії підвищує ризик вторинного раку *de novo* [17, 18].

Ендокринотерапія раку та прискорене біологічне старіння. Жінки, які вижили після раку молочної залози, мають високий ризик смерті від серцево-судинних захворювань та інфаркту міокарда. У них часто діагностують гіпертонічну хворобу, оклюзії коронарних артерій і метаболічний синдром [19, 20].

Збільшення ризику смерті від атеросклерозу, що прогресує, та серцевої недостатності реєструють приблизно через 5–7 років від початку ад'ювантної гормональної терапії. Доведено, що тамоксифен безпосередньо ушкоджує теломеразу, вкорочує теломери, призводить до пошкодження ДНК і спричиняє реплікативне старіння здорових клітин [21]. Цим можна пояснити те, що у жінок, які отримують тривалу ад'ювантну терапію цим антиестрогеном, визначено підвищений ризик розвитку несприятливих побічних ефектів прискореного біологічного старіння. Кардіотоксичний профіль інгібіторів ароматази також добре відомий [22].

Летрозол, анастразол та екземестан підвищують вміст у крові загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності. Під час їх приймання часто реєструють епізоди стенокардії та артеріальної гіпертензії [23, 24].

В окремих випадках інгібітори ароматази є причиною інфаркту міокарда незалежно від тривалості терапії [25]. Інгібітори ароматази призводять до істотних змін у генах, що пов'язані з ренін-ангіотензиновою системою та асоційовані з ризиком серцево-судинних ускладнень [26]. Згідно з результатами двох великих метааналізів, тривале лікування інгібіторами ароматази пов'язане зі збільшеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Ця проблема особливо актуальна для жінок віком до 50 років, які не мають інших складних супутніх захворювань.

Відомо, що дефіцит естрогену під час ендокринної терапії раку молочної залози спричиняє розвиток когнітивних порушень. Це свідчить про прискорене старіння пацієнток, які отримують ад'ювантне гормональне лікування [27].

Естрогени активно синтезуються *de novo* з холестерину за участю ароматази в відділах центральної нервової системи, що пов'язані з когнітивною сферою (кора головного мозку, базальний передній мозок, таламус і гіпокамп). Місцеве виробництво естрогенів у головному мозку є важливим для пластичності нейронів і нейропротекції. До дефіциту естрогенів у жінок, хворих на рак молочної залози, призводить не тільки природна менопауза, але й інгібітори ароматази, що проходять через гематоенцефалічний бар'єр і гальмують синтез естрогенів.

Антиестрогени мають свій кардіотоксичний профіль. Оскільки зафіксовано частіші випадки виникнення венозних тромбозів, тамоксифен не рекомендований пацієнтам із ризиком тромбоемболії. Доведено також, що тамоксифен у високих дозах подовжує інтервал QT, підвищуючи ризик аритмій і кардіальної смерті [28].

Є підстави вважати, що інший антиестрогенний препарат із покращеними фармакодинамічними властивостями та м'якшим токсичним профілем – тореміфен – позбавлений таких негативних ефектів. Ці дані збігаються з результатами попередніх досліджень, де підтверджено перевагу тореміфену й тамоксифену над анастразолом і летрозолом в аспекті впливу ад'ювантної гормональної терапії на метаболізм ліпідів, кардіальні порушення та інші ускладнення, пов'язані з хворобами людей похилого віку [29].

Загалом у хворих на рак молочної залози із групи кардіального ризику під час тривалої ад'ювантної гормонотерапії антиестрогени будуть кращими, ніж інгібітори ароматази. Це спричинено меншим ризиком розвитку серцево-судинних, когнітивних і кісткових ускладнень. Втім, під час терапії завжди слід оцінювати можливість рецидиву раку, і тому план лікування треба складати індивідуально, враховуючи усі клінічні дані.

Біологічні маркери прискореного старіння. В онкологічного пацієнта біологічний і хронологічний вік можуть суттєво відрізнитися.

Для вивчення істинного біологічного віку людини запропоновано кілька клінічних показників, включаючи геріатричне оцінювання, дослідження серцево-судинного здоров'я, індекс слабкості, максимальне споживання кисню, ступінь саркопенії, алостатичне навантаження, когнітивні тести, а також дослідження окремих сироваткових біологічних маркерів [30].

У молекулярному аспекті клітинне старіння характеризується чотирма ознаками: тривалим і незворотним припиненням клітинного циклу, макромолекулярними ушкодженнями, зміненим метаболізмом і секреторним фенотипом [31].

Для клітин, що старіють, характерний особливий секреторний фенотип, який включає підвищення продукції прозапальних цитокінів, хемокінів, макрофагальних запальних білків і факторів росту. Ці специфічні біомаркери є «молекулярним біологічним годинником», що включає набір молекул у крові або тканинах. Вони можуть передбачати біологічний вік людини незалежно від хронологічного віку [32].

Епігенетичний годинник – набір біомаркерів, які ґрунтуються на метилюванні ДНК. Це найпопулярніший предиктор хронологічного віку людини. Ці тести застосовували під час епідеміологічних досліджень для прогно-

зування ризиків різних захворювань, зокрема злякисних пухлин, включаючи рак легень, молочної залози, товстої кишки та підшлункової залози. Виявили, що збільшення епігенетичного прискорення віку на одиницю пов'язане з підвищенням ризику розвитку будь-якого раку протягом трьох років на 6 % [33].

Ідентифікація і кількісне оцінювання клітин, що старіють, у клінічних умовах є складним завданням, оскільки поки що немає специфічних та універсальних маркерів для цього [34]. Кілька сироваткових біомаркерів запропоновано як потенційні предиктори клітинного старіння, включаючи білки p16(INK4a), фермент β -галактозидазу (SA β -gal), гіперфосфорилування білка ретинобластоми Rb і компонентів секретому, як-от IL-6 та IL-8 [35].

Перспективним прогностичним сироватковим біомаркером клітинного старіння вважають білок p16(INK4a), що сповільнює клітинний цикл через складні механізми під час переходу від фази G1 до фази S [36]. Підвищений вміст p16(INK4a) визначають при хронічній втомі та старінні. Висока експресія цього білка свідчить про збільшення біологічного віку людини в середньому на 15 років [36].

У дослідженнях за участю пацієнтів, які отримували хіміотерапію з приводу раку, експресія p16(INK4a) після лікування збільшувалася експоненціально та залишалася підвищеною протягом 12 місяців після закінчення терапії. Вимірювання рівнів p16(INK4a) до та після протипухлинного лікування може допомогти виявити пацієнтів із високим темпом прискореного старіння. Експресія p16(INK4a) у периферичних Т-лімфоцитах людини – доступний вимірюваний маркер молекулярного віку [36,37]. В онкологічних пацієнтів вивчення цього тесту треба продовжувати.

Найвідоміший і найширше використовуваний маркер клітинного старіння – підвищена активність кислій лізосомальної β -галактозидази. Активність бета-галактозидази (SA- β -Gal) часто визначають як «золотий стандарт» для ідентифікації клітин, що старіють [38]. Активність цього білка підвищується при клітинному старінні та корелює з реплікативним віком. Механізм пов'язаний із припиненням клітинного циклу [39]. Цей фермент має також вирішальне значення у процесі злякисної трансформації клітин. Його активність не спостерігають у нормальних тканинах, але вона підвищується у доброякісних пухлинах і різко зростає при раку. SA- β -Gal можна використовувати для виявлення клітин, які старіють. Фермент визначають за допомогою цитохімічного аналізу чи біолоюмінесцентної візуалізації, але цей тест можна застосовувати тільки в свіжих біоптатах [39].

На відміну від SA- β -Gal, білок ліпофусцин зберігається в фіксованих матеріалах. Це дає змогу здійснювати ретроспективні дослідження з використанням гістохімічного забарвлення у зразках архівних тканин, фіксованих формаліном і залитих у парафін [40].

Експресія p21 WAF1/Cip1 із більшою вірогідністю може передбачити раннє старіння клітин, а експресія p16(INK4a) є маркером стійкого старіння [34].

Пов'язане зі старінням припинення клітинного циклу, що відбувається у фазах G1 і G2, можна визначити за допомогою маркера проліферації Ki-67. У клітинах, що старіють, цей маркер не виявляють [41].

Фахівці Міжнародної асоціації клітинного старіння (International Cell Senescence Association) рекомендують комбінувати різні маркери з використанням подвійного забарвлення на ліпофусцин, Ki-67, p21 WAF1/Cip1 або p16(INK4a) [42].

Радіологічні маркери прискореного старіння. Через 5 років після закінчення лікування раку в онкологічних пацієнтів визначають 20-разове збільшення факторів ризику серцево-судинних захворювань, гіпертонії, цукрового діабету, дисліпідемії та втричі вищий ризик смерті від ішемії міокарда. Ці зміни можуть виникнути через прогресування вже наявних захворювань або бути результатом прямої кардіотоксичної дії протипухлинних препаратів [43].

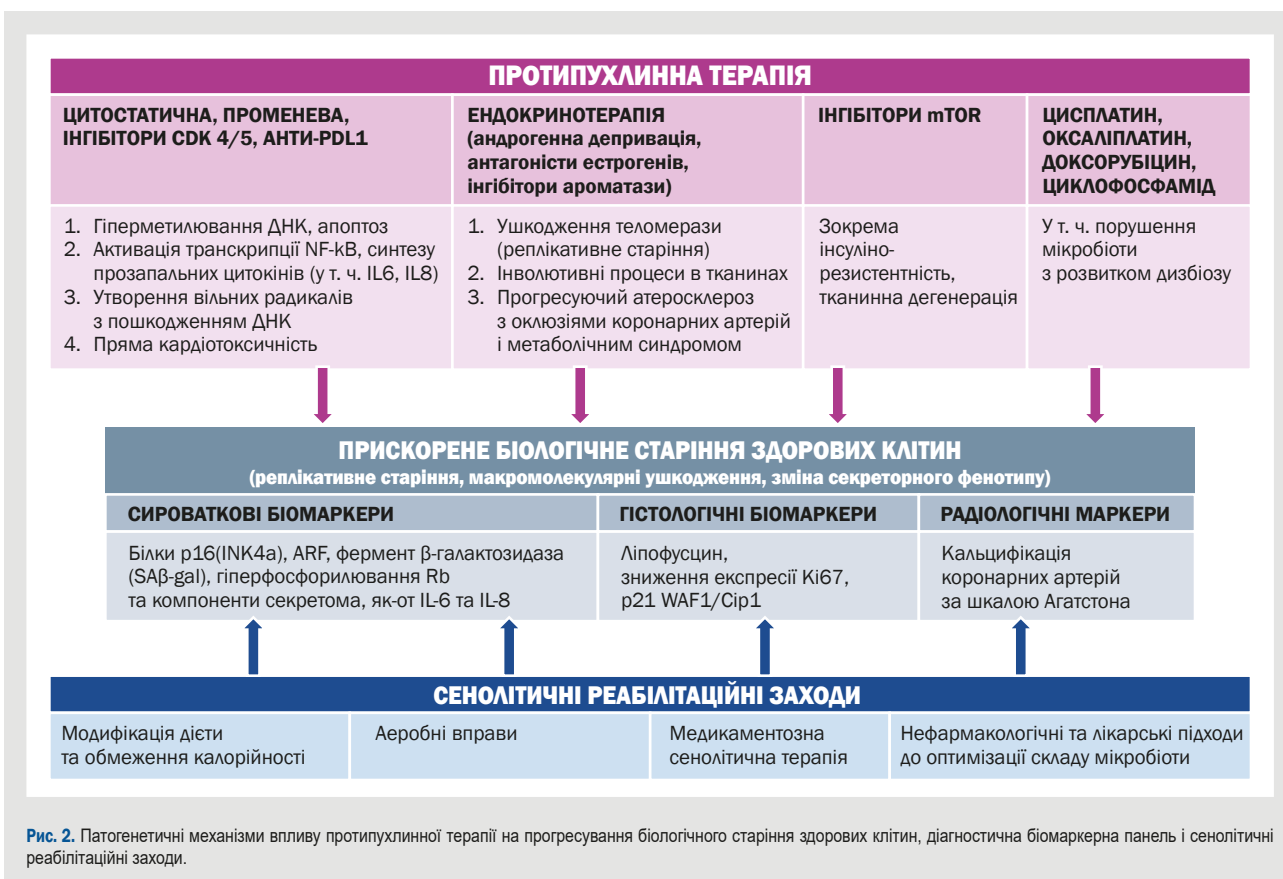
Для оцінювання ступеня серцево-судинного ризику, який корелює з біологічним віком пацієнта, використовують Фремінгемську шкалу, що враховує стать, вік, в анамнезі – куріння, систолічну гіпертензію, історію приймання ліків, рівень загального холестерину та ліпопротеїдів, наявність діабету [44]. У пацієнтів віком менше ніж 70 років без клінічних проявів атеросклеротичного захворювання рекомендовано оцінювати 10-річний фатальний і нефатальний ризик серцево-судинних захворювань за допомогою шкали SCORE2. У пацієнтів, старших за 70 років, застосовують шкалу SCORE2-OP [45].

Про прискорене старіння онкологічних пацієнтів свідчить також атеросклеротичне ураження коронарних артерій, що є не лише проявом терапевтичної кардіотоксичності протипухлинних цитостатиків. Рівень кальцію в коронарних артеріях чітко корелює з прогнозом виживаності онкологічних пацієнтів, його можна застосовувати під час оцінювання біологічного віку людини. Цей інструмент названий «Калькулятор ризиків MESA» [46]. Пошкодження артерій залежить від віку і статі, його виявляють у 90 % чоловіків і 65 % жінок віком понад 70 років, але процес кальцифікації починається значно раніше та прискорюється під впливом протипухлинних препаратів. Пацієнти з метаболічним синдромом, дисліпідемією, зловживанням тютюном і алкоголем, гіпертонією, хронічним захворюванням нирок належать до групи особливо високого ризику.

Наявність кальцію у коронарних артеріях оцінюють за допомогою неконтрастної мультидетекторної комп'ютерної томографії (MDCT). Ступінь ураження артерій можна оцінити кількісно, використавши шкалу Agatston, – від відсутності ознак до важкого захворювання [47]. Кальцифікація не відбиває ступінь гемодинамічного стенозу коронарних артерій, а є радіологічним маркером атеросклерозу та показником справжнього біологічного віку людини [48].

Відомо, що променева терапія, яку застосовують для лікування раку легень, молочної залози, лімфоми середостіння, може спричинити атеросклероз коронарних артерій і зумовити кардіальні ускладнення [49].

Вплив хіміотерапії на розвиток коронарної кальцифікації лише починають вивчати. У попередніх дослідженнях показано, що окремі цитостатики пов'язані зі збільшенням факторів ризику атеросклерозу, гіпертонії та метаболічного синдрому. Режими хіміотерапії, які включають флуопіримідини, можуть спричинити гостру ішемію міокарда з частотою від 3 % до 9 % для



капецитабіну та від 1 % до 68 % для фторурацилу. Ці антиметаболіти зумовлюють вазоспазм, артеріїт, тромбоз, міокардит, а також пряме пошкодження міокарда й ендотелію судин [50].

Нові низькомолекулярні інгібітори тирозинкінази також потенційно небезпечні в аспекті гострої ішемії міокарда. У пацієнтів, які одержували сорафеніб через первинну гепатоцелюлярну карциному, виникав артеріосклероз, фіброз коронарних судин і претромботичні стани, а у 3 % випадків – інфаркт міокарда [51].

Протипухлинні цитостатики можуть спричиняти вивільнення кардіотоксичних цитокінів, ушкоджувати міоцити, викликати навантаження клітин кальцієм і призводити до кальцифікації коронарних артерій. Дослідження показали, що серцево-судинні захворювання і коронарний атеросклероз, які виникли раніше, можуть збільшити ризик серцевої недостатності у пацієнтів під час курсів хіміотерапії [52]. Застосування антрациклінів характеризується дозозалежною кардіотоксичністю, що може спричинити серцеву недостатність під час лікування і через роки після завершення терапії [52]. Дослідження показали, що хіміотерапія може збільшити кількість кардіальних подій у пацієнтів із фоновою ішемічною хворобою серця.

Доведено, що у пацієнтів із вихідною оцінкою Agatston I (не виявлені відкладення кальцію в коронарних артеріях) не зафіксували значного збільшення відкладення солей кальцію після курсів хіміотерапії. У пацієнтів з оцінкою III або IV за шкалою Agatston після завершення лікування встановили істотне збільшення кальцифікації коронарних артерій, що могло спричинити

складні серцево-судинні ускладнення. Інформацію про вихідний аномальний вміст солей кальцію в коронарних артеріях, який свідчить про біологічний вік людини, слід брати до уваги під час визначення менш кардіотоксичних режимів терапії [49].

Відомості наукової літератури та клінічні спостереження свідчать, що протипухлинне лікування може зумовлювати прискорене старіння онкологічних пацієнтів. Таку імовірність слід завжди брати до уваги у хворих із задовільним онкологічним прогнозом, коли очікувана тривалість життя перевищує кілька років (рис. 2).

На жаль, нині питання щодо прискореного старіння не набуло достатньої актуальності в клінічній онкології: лише 20 % лікарів у своїй практиці звертають увагу на це ускладнення і обговорюють проблему зі своїми пацієнтами.

Висновки

1. Вивчення клінічних і біологічних маркерів прискореного старіння під час і після лікування раку є вкрай актуальним, адже багато онкологічних пацієнтів після завершення терапії матимуть кілька хронічних захворювань, що властиві зазвичай людям похилого віку.

2. Детальне розуміння наслідків раку, що пов'язані з прискореним біологічним старінням, може сприяти розробленню нових терапевтичних стратегій і покращенню якості життя людей, які перенесли онкологічні захворювання.

3. Реабілітаційні заходи, як-от зміна дієти, обмеження калорійності продуктів, аеробні вправи, медикамен-

тозна терапія з використанням сенолітиків, мають бути частиною життя пацієнтів, які завершили радикальне лікування з приводу раку.

Перспективи подальших досліджень полягають у поширенні використання біологічних і радіологічних маркерів клітинного старіння в клінічній практиці для розроблення програм реабілітації онкологічних пацієнтів після завершення радикальної терапії раку.

Подяки

Автори висловлюють подяку співробітникам лабораторії «DIAGEN» за виконання молекулярних досліджень щодо виявлення довжини теломер у жінок, які отримували ад'ювантну гормонотерапію з приводу раку молочної залози, а також співробітникам Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету» за дослідження солей кальцію в коронарних артеріях методом мультidetекторної комп'ютерної томографії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 22.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 10.04.2024

Відомості про авторів:

Ковальов О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8191-3132

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7339-7078

Бєленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Ковальов К. О., канд. мед. наук, асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-2232-3429

Information about the authors:

Kovalov O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Oncosurgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, EACVI HIT Ambassador.

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

Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kovalov K. O., MD, PhD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Stoczynska-Fidelus E, Węgierska M, Kierasinska A, Ciunowicz D, Rieske P. Role of Senescence in Tumorigenesis and Anticancer Therapy. *J Oncol.* 2022;2022:5969536. doi: 10.1155/2022/5969536
- Schossere M, Grillari J, Breitenbach M. The Dual Role of Cellular Senescence in Developing Tumors and Their Response to Cancer Therapy. *Front Oncol.* 2017;7:278. doi: 10.3389/fonc.2017.00278
- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res.* 1961;25:585-621. doi: 10.1016/0014-4827(61)90192-6
- Guo J, Huang X, Dou L, Yan M, Shen T, Tang W, et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):391. doi: 10.1038/s41392-022-01251-0
- Bhatia R, Holtan S, Jurdi NE, Prizment A, Blaes A. Do Cancer and Cancer Treatments Accelerate Aging? *Curr Oncol Rep.* 2022;24(11):1401-12. doi: 10.1007/s11912-022-01311-2
- Von Ah D, Crouch A, Arthur E, Yang Y, Nolan T. Association Between Cardiovascular Disease and Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Survivors. *Cancer Nurs.* 2023;46(2):E122-E128. doi: 10.1097/NCC.0000000000001083
- Muhandirame J, Zalberg JR, van Londen GJ, Warner ET, Carr PR, Haydon A, et al. Cardiovascular Disease in Adult Cancer Survivors: a Review of Current Evidence, Strategies for Prevention and Management, and Future Directions for Cardio-oncology. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(11):1579-92. doi: 10.1007/s11912-022-01309-w
- Wang S, Prizment A, Thyagarajan B, Blaes A. Cancer Treatment-Induced Accelerated Aging in Cancer Survivors: Biology and Assessment. *Cancers (Basel).* 2021;13(3):427. doi: 10.3390/cancers13030427
- Berben L, Floris G, Wildiers H, Hatse S. Cancer and Aging: Two Tightly Interconnected Biological Processes. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1400. doi: 10.3390/cancers13061400
- Wang B, Kohli J, Demaria M. Senescent Cells in Cancer Therapy: Friends or Foes? *Trends Cancer.* 2020;6(10):838-57. doi: 10.1016/j.trecan.2020.05.004
- Hill A, Satta J, LaBarge MA, Hurria A. How cancer therapeutics cause accelerated aging: Insights from the hallmarks of aging. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(2):191-3. doi: 10.1016/j.jgo.2019.03.007
- Pedrosa MB, Barbosa S, Vitorino R, Ferreira R, Moreira-Gonçalves D, Santos LL. Chemotherapy-Induced Molecular Changes in Skeletal Muscle. *Biomedicines.* 2023;11(3):905. doi: 10.3390/biomedicines11030905
- Lam T, Birzniece V, McLean M, Gurney H, Hayden A, Cheema BS. The Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer and the Benefits and Potential Anti-oncogenic Mechanisms of Progressive Resistance Training. *Sports medicine – open.* 2020;6(1):13. doi: 10.1186/s40798-020-0242-8
- Ruhland MK, Alspach E. Senescence and immunoregulation in the tumor microenvironment. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:754069. doi: 10.3389/fcell.2021.754069
- Mannick JB, Lamming DW. Targeting the biology of aging with mTOR inhibitors. *Nat Aging.* 2023;3(6):642-60. doi: 10.1038/s43587-023-00416-y
- Maddern AS, Collier JK, Bowen JM, Gibson RJ. The Association between the Gut Microbiome and Development and Progression of Cancer Treatment Adverse Effects. *Cancers (Basel).* 2023;15(17):4301. doi: 10.3390/cancers15174301
- Yarosh R, Roesler MA, Murray T, Cioc A, Hirsch B, Nguyen P, et al. Risk factors for de novo and therapy-related myelodysplastic syndromes (MDS). *Cancer Causes Control.* 2021;32(3):241-50. doi: 10.1007/s10552-020-01378-x
- Lim H, Im M, Seo ES, Cho HW, Ju HY, Yoo KH, et al. Tandem High-Dose Chemotherapy Increases the Risk of Secondary Malignant Neoplasm in Pediatric Solid Tumors. *Cancer Res Treat.* 2024;56(2):642-51. doi: 10.4143/crt.2023.999
- Murray J, Bennett H, Bezak E, Perry R. The role of exercise in the prevention of cancer therapy-related cardiac dysfunction in breast cancer patients undergoing chemotherapy: systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(3):463-72. doi: 10.1093/eurjpc/zwab006
- Chang L, Weiner LS, Hartman SJ, Horvath S, Jeste D, Mischel PS, Kado DM. Breast cancer treatment and its effects on aging. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(2):346-55. doi: 10.1016/j.jgo.2018.07.010
- Ali JH, Walter M. Combining old and new concepts in targeting telomerase for cancer therapy: transient, immediate, complete and combinatory attack (TICCA). *Cancer Cell Int.* 2023;23(1):197. doi: 10.1186/s12935-023-03041-2

22. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganim N, Suissa S, Azoulay L. Aromatase Inhibitors and the Risk of Cardiovascular Outcomes in Women With Breast Cancer: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2020;141(7):549-59. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750)
23. Alomar O, Okunade KS, Varkaneh HK, Ghourab G, Alsourani JA, Alras KA, et al. The Effect of Anastrozole on the Lipid Profile: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2022;44(9):1214-24. doi: [10.1016/j.clinthera.2022.08.003](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.08.003)
24. Wang X, Zhu A, Wang J, Ma F, Liu J, Fan Y, et al. Steroidal aromatase inhibitors have a more favorable effect on lipid profiles than nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: a prospective cohort study. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920925991. doi: [10.1177/1758835920925991](https://doi.org/10.1177/1758835920925991)
25. Kamaraju S, Shi Y, Smith E, Nattlinger AB, Laud P, Neuner J. Are aromatase inhibitors associated with higher myocardial infarction risk in breast cancer patients? A Medicare population-based study. *Clin Cardiol*. 2019;42(1):93-100. doi: [10.1002/clc.23114](https://doi.org/10.1002/clc.23114)
26. Shekarforoush S, Koohpeyma F, Safari F. Alteration at transcriptional level of cardiac renin-angiotensin system by letrozole treatment. *Acta Cardiol*. 2019;74(2):109-13. doi: [10.1080/00015385.2018.1472840](https://doi.org/10.1080/00015385.2018.1472840)
27. Yin Y, Jin L, Chu M, Zhou Y, Tu S, Cheng Y, et al. Association between endocrine therapy and cognitive decline in breast cancer based on propensity score matching. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 26;10:1132287. doi: [10.3389/fmed.2023.1132287](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1132287)
28. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, Spano JP, Funck-Brentano C, Salem JE. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):878-94. doi: [10.1093/cvr/cvz020](https://doi.org/10.1093/cvr/cvz020)
29. He T, Li X, Li J, Wang Z, Fan Y, Li X, et al. Lipid Changes During Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients: The Results of a 5-Year Real-World Retrospective Analysis. *Front Oncol*. 2022;11:670897. doi: [10.3389/fonc.2021.670897](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.670897)
30. Guida JL, Ahles TA, Belsky D, Campisi J, Cohen HJ, DeGregori J, et al. Measuring Aging and Identifying Aging Phenotypes in Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(12):1245-54. doi: [10.1093/jnci/djz136](https://doi.org/10.1093/jnci/djz136)
31. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*. 2019;179(4):813-27. doi: [10.1016/j.cell.2019.10.005](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005)
32. Cuollo L, Antonangeli F, Santoni A, Soriani A. The Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in the Challenging Future of Cancer Therapy and Age-Related Diseases. *Biology (Basel)*. 2020;9(12):485. doi: [10.3390/biology9120485](https://doi.org/10.3390/biology9120485)
33. Duan R, Fu Q, Sun Y, Li Q. Epigenetic clock: A promising biomarker and practical tool in aging. *Ageing Res Rev*. 2022;81:101743. doi: [10.1016/j.arr.2022.101743](https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101743)
34. Kohli J, Wang B, Brandenburg SM, Basisty N, Evangelou K, Varela-Eirin M, et al. Algorithmic assessment of cellular senescence in experimental and clinical specimens. *Nat Protoc*. 2021;16(5):2471-98. doi: [10.1038/s41596-021-00505-5](https://doi.org/10.1038/s41596-021-00505-5)
35. St Sauver JL, Weston SA, Atkinson EJ, Mc Gree ME, Mielke MM, White TA, et al. Biomarkers of cellular senescence and risk of death in humans. *Aging Cell*. 2023;22(12):e14006. doi: [10.1111/acer.14006](https://doi.org/10.1111/acer.14006)
36. Safwan-Zaiter H, Wagner N, Wagner KD. P16INK4A-More Than a Senescence Marker. *Life (Basel)*. 2022;12(9):1332. doi: [10.3390/life12091332](https://doi.org/10.3390/life12091332)
37. Wagner S, Prigge ES, Wuerdemann N, Reder H, Bushnak A, Sharma SJ, et al. Evaluation of p16^{INK4a} expression as a single marker to select patients with HPV-driven oropharyngeal cancers for treatment de-escalation. *Br J Cancer*. 2020;123(7):1114-22. doi: [10.1038/s41416-020-0964-x](https://doi.org/10.1038/s41416-020-0964-x)
38. Evangelou K, Lougiakis N, Rizou SV, Kotsinas A, Kletsas D, Muñoz-Espín D, et al. Robust, universal biomarker assay to detect senescent cells in biological specimens. *Aging Cell*. 2017;16(1):192-7. doi: [10.1111/acer.12545](https://doi.org/10.1111/acer.12545)
39. de Mera-Rodríguez JA, Álvarez-Hernán G, Gañán Y, Martín-Partido G, Rodríguez-León J, Francisco-Morcillo J. Is Senescence-Associated β -Galactosidase a Reliable *in vivo* Marker of Cellular Senescence During Embryonic Development? *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:623175. doi: [10.3389/fcell.2021.623175](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.623175)
40. Georgakopoulou EA, Tsimaratou K, Evangelou K, Fernandez Marcos PJ, Zoumpourlis V, Trougakos IP, et al. Specific lipofuscin staining as a novel biomarker to detect replicative and stress-induced senescence. A method applicable in cryo-preserved and archival tissues. *Aging (Albany NY)*. 2013;5(1):37-50. doi: [10.18632/aging.100527](https://doi.org/10.18632/aging.100527)
41. Kumari R, Jat P. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:645593. doi: [10.3389/fcell.2021.645593](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645593)
42. Li Q, Liu F, Tang Y, Lee S, Lang C, Bai L, Xia Y. The Distribution of Cardiovascular-Related Comorbidities in Different Adult-Onset Cancers and Related Risk Factors: Analysis of 10 Year Retrospective Data. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:695454. doi: [10.3389/fcvm.2021.695454](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.695454)
43. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47. doi: [10.1161/01.cir.97.18.1837](https://doi.org/10.1161/01.cir.97.18.1837)
44. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-37. doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484)
45. Hamczyk MR, Nevado RM, Baretino A, Fuster V, Andrés V. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):919-30. doi: [10.1016/j.jacc.2019.11.062](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.062)
46. Obisesan OH, Osei AD, Uddin SM, Dzaye O, Blaha MJ. An Update on Coronary Artery Calcium Interpretation at Chest and Cardiac CT. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(1):e200484. doi: [10.1148/ryct.2021200484](https://doi.org/10.1148/ryct.2021200484)
47. Mohan J, Bhatti K, Tawney A, Zeltser R. Coronary Artery Calcification. [Updated 2023 Nov 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519037/>
48. Mitchell JD, Cehic DA, Morgia M, Bergom C, Toohey J, Guerrero PA, et al. Cardiovascular Manifestations From Therapeutic Radiation: A Multidisciplinary Expert Consensus Statement From the International Cardio-Oncology Society. *JACC CardioOncol*. 2021;3(3):360-80. doi: [10.1016/j.jacc.2021.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.003)
49. El-Sabbagh A, Osman MM, Fesler M, Helmy T, Parker N, Muzaffar R. Chemotherapy-induced coronary arteries calcium score deterioration as detected with unenhanced CT portion of FDG PET/CT. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;8(5):303-10.
50. Zhou F, Zhu X, Liu Y, Sun Y, Zhang Y, Cheng D, et al. Coronary atherosclerosis and chemotherapy: From bench to bedside. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1118002. doi: [10.3389/fcvm.2023.1118002](https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1118002)
51. Cadeddu Dessalvi C, Deidda M, Giorgi M, Colonna P. Vascular Damage – Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Echogr*. 2020;30(Suppl 1):S11-S16. doi: [10.4103/jcecho.jcecho_3_19](https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_3_19)
52. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:26. doi: [10.3389/fcvm.2020.00026](https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026)

Випадок аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 2 типу

О. О. Солов'юк¹A,B,C,E,F, Р. Л. Кулинич¹*A,B,C,E,F, О. А. Солов'юк²B,C,D

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

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

Ключові слова:
йодіндукований тиреотоксикоз, транспорт йоду, аміодарон, тиреостатики, глюкокортикоїди.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 3(144).
С. 254-257

*E-mail:
cardiolog1978@gmail.
com

Йодіндукований тиреотоксикоз (ЙІТ) – порушення функції щитоподібної залози у бік підвищення, що спричинене надходженням в організм великої дози йоду. Основні причини виникнення ЙІТ – вплив підвищеної кількості йоду в осіб із тривалим йододефіцитом, здійснення медичних процедур із введенням йодовмісних рентгеноконтрастних речовин під час променевої діагностики, а також тривале лікування препаратами з високим вмістом йоду, передусім аміодароном.

Мета роботи – описати оригінальний клінічний випадок виникнення аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 2 типу, проаналізувати особливості клінічних проявів, оцінити можливості медикаментозної корекції тиреопатії, а також на прикладі конкретного пацієнта показати важливість систематичного моніторингу функції щитоподібної залози для профілактики аміодарон-асоційованих ускладнень з боку тиреоїдної системи на тлі тривалої антиаритмічної терапії.

Клінічний випадок. У 71-річного пацієнта С., який перебував на стаціонарному лікуванні в відділенні ендокринології КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, на підставі скарг, результатів лабораторних та інструментальних досліджень діагностували порушення функції щитоподібної залози – тиреотоксикоз, що, ймовірно, спричинений тривалим лікуванням аміодароном. Життєво загрозливим у пацієнта було стиснення органів середостіння неуточненого ґенезу, що суттєво утруднювало ковтання, і тому порушувало надходження їжі в шлунок. Дообстеження з використанням методів візуалізації пацієнту протипоказане у зв'язку з тиреотоксикозом, що не дає змоги застосувати йодовмісні контрастні речовини. Оперативне втручання для декомпресії органів середостіння також не вважали за доцільне, оскільки супутня патологія істотно підвищила операційний ризик.

Лікування тиреотоксикозу з використанням тиреостатиків у динаміці не призвело до суттєвого зниження рівня тиреоїдних гормонів у крові. Ухвалили рішення щодо призначення глюкокортикоїдів. Пацієнт почав отримувати преднізолон у дозі 30 мг на добу. Через тиждень визначили позитивну динаміку – зменшення явищ компресії. Пацієнт почав нормально ковтати і самостійно їсти. Відповідно до схеми лікування, дозу преднізолону й метимазолу поступово знизили до підтримувальної. Пацієнт на 17 день перебування у стаціонарі виписаний для продовження лікування в амбулаторних умовах.

Через чотири місяці пацієнта оглянув ендокринолог. Пальпаторно визначили зменшення розмірів щитоподібної залози. Об'єктивних ознак тиреотоксикозу не було. За даними лабораторних досліджень, ТТГ – 1,28 мкМО/мл (0,38–4,31 мкМО/мл), вільний Т4 – 15,52 нг/дл (0,82–1,63 нг/дл). Пацієнт самостійно приймав їжу, не мав скарг щодо порушення ковтання або інших клінічних проявів стиснення органів середостіння. Хворий продовжив приймати преднізолон у дозі 5 мг на добу, тирозол 5 мг на добу.

Висновки. Описано та проаналізовано клінічний випадок пацієнта з ЙІТ II типу. Встановили, що скасування аміодарону та призначення глюкокортикоїдів на фоні неефективності тиреостатиків сприяли позитивній динаміці в рамках корекції тиреопатії у хворого. Показано важливість систематичного моніторингу функції щитоподібної залози для профілактики аміодарон-асоційованих ускладнень із боку тиреоїдної системи на фоні тривалої антиаритмічної терапії.

Keywords:
iodine-induced thyrotoxicosis, iodine transport, amiodarone, thyrostatics, glucocorticoids.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(3):254-257

A case of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis

O. A. Soloviuk, R. L. Kulynych, O. O. Soloviuk

Iodine-induced thyrotoxicosis (IIT) is an abnormal function of the thyroid gland towards increasing caused by excessive iodine intakes of the body. The main reasons for the development of IIT are effects of increased amounts of iodine in people with long-standing iodine deficiency, medical procedures with exposure to radiographic iodinated contrast media as well as long-term treatment with iodine-containing drugs, primarily amiodarone.

Aim: to describe an original practical case of the type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis development, to analyze the peculiarities of its clinical manifestations, to evaluate the possibilities for pharmacological correction of thyrotoxicosis, and to show the importance of the thyroid gland function systematic monitoring to prevent amiodarone-associated thyroid complications on the example of a particular patient taking antiarrhythmic therapy for a long time.

A 71-year-old patient S. was on inpatient treatment in the Endocrinology Department of MNE "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" ZRC with diagnosed thyrotoxicosis based on complaints, laboratory and instrumental examinations, which was probably caused by long-term amiodarone treatment. A vitally important situation for the patient was the compression of mediastinal organs of unspecified genesis, which significantly complicated swallowing in the first place and impaired food passage into the stomach. Additional examinations using imaging methods were contraindicated due to thyrotoxicosis, since iodine-containing contrast agents could not be used. Surgical decompression of mediastinal organs was also not considered due to the presence of concomitant pathology which greatly increased the operative risk.

Treatment of thyrotoxicosis with the use of thyrostatic drugs in dynamics did not result in a significant decrease in serum levels of thyroid hormones. It was decided to prescribe glucocorticoids. The patient started prednisolone therapy at a dose of 30 mg per day. A week later, positive dynamics were obtained as a reduction in compression phenomena. The patient began to swallow

normally and take food independently. According to the treatment regimen, the dose of prednisolone and methimazole was gradually reduced to maintenance. On the 17th day of hospital stay, the patient was discharged for further treatment in an outpatient setting.

After 4 months, the patient was examined by an endocrinologist. A palpable decrease in the thyroid gland size was noted. There were no objective signs of thyrotoxicosis. Based on laboratory tests, TSH was 1.28 $\mu\text{U/ml}$ (0.38–4.31 $\mu\text{U/ml}$), free T4 was 15.52 ng/dL (0.82–1.63 ng/dL). The patient was capable of eating independently and did not complain of swallowing disorders or other clinical manifestations of mediastinal compression. He continued to take prednisolone at a dose of 5 mg per day, tyrosol 5 mg per day.

Conclusions. Thus, the paper has described and analyzed the clinical case of the patient with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. Findings have indicated that cessation of amiodarone and management with glucocorticoids in view of ineffective thyrostatic treatment resulted in positive response to therapy of thyrotoxicosis in the patient. The importance of routine thyroid function monitoring to prevent amiodarone-induced thyroid complications of long-term antiarrhythmic therapy has also been shown.

Йодіндукований тиреотоксикоз (ЙІТ) – порушення функції щитоподібної залози у бік підвищення, що спричинене надходженням в організм великої дози йоду. Основні причини виникнення ЙІТ – вплив підвищеної кількості йоду в осіб із тривалим йододефіцитом, здійснення медичних процедур із введенням йодовмісних рентгеноконтрастних речовин під час променевої діагностики, а також тривале лікування препаратами з високим вмістом йоду, передусім аміодароном [1]. При нормальному функціонуванні щитоподібної залози порушення функції не виникає внаслідок саморегуляції ефектом Wolff–Chaikoff. При порушенні структурно-функціонального стану щитоподібної залози (наприклад, функціональна автономія при вузловому зобі) цей компенсаторний механізм не спрацьовує, тому організм часто зазнає впливу таких небезпечних станів, як фібриляція передсердь, серцева недостатність, тромбоемболія легеневої артерії, кардіоміопатія тощо [2].

Аміодарон-індукований тиреотоксикоз (АІТ) є складною клінічною проблемою, оскільки погіршує перебіг кардіоваскулярної патології [3]. Залежно від механізмів розвитку розрізняють два варіанти АІТ. АІТ I типу пов'язаний із надмірним безконтрольним синтезом тиреоїдних гормонів за умов функціональної автономії щитоподібної залози у відповідь на велику кількість йоду, що надійшла в організм. АІТ II типу визначено як ятрогенний деструктивний тиреоїдит. Якщо лікування не ефективне, ретроспективно або за даними гістологічного дослідження після тиреоїдектомії може бути діагностований змішаний варіант [4]. Поширеність АІТ I типу в різних популяціях становить від 0,6 % до 21, 0 %; цей варіант характерний для регіонів без ознак йодного дефіциту [5]. Значно менше даних є щодо частоти АІТ II типу: наприклад, в Італії цей показник становить 2,5–12,5 % [6].

Вміст йоду в складі аміодарону дуже великий – 75 мг в одній таблетці; це майже дорівнює потребі організму людини на один рік [7].

Мета роботи

Описати оригінальний клінічний випадок виникнення аміодарон-індукованого тиреотоксикозу 2 типу, проаналізувати особливості клінічних проявів, оцінити можливості медикаментозної корекції тиреопатії, а також на прикладі конкретного пацієнта показати важливість систематичного моніторингу функції щитоподібної залози для профілактики аміодарон-асоційованих ускладнень з боку тиреоїдної системи на тлі тривалої антиаритмічної терапії.

Клінічний випадок

Наводимо клінічний випадок 71-річного пацієнта С., який перебував на стаціонарному лікуванні в відділенні ендокринології КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. Під час госпіталізації хворий скаржився на тремор верхніх кінцівок, підвищену пітливість, осиплість голосу, утруднене ковтання, задишку під час незначного фізичного навантаження, загальну слабкість, зниження маси тіла, що прогресувало, – на 6–7 кг за останні 2 місяці.

В анамнезі – постійна форма фібриляції передсердь протягом 2 років, тому тривалий час у складі комплексної терапії пацієнт приймав аміодарон 200 мг на добу. Погіршення стану хворий визначив протягом останнього місяця. Консультований ендокринологом; після дообстеження діагностовано аміодарон-індукований тиреотоксикоз, призначено метимазол 20 мг на добу. Через один тиждень хворого консультував кардіолог, який скасував призначення аміодарону.

Під час об'єктивного обстеження пальпаторно виявлено збільшення щитоподібної залози II ступеня (ВООЗ, 2001). Аускультативно: діяльність серця аритмічна, фібриляція передсердь, артеріальний тиск – 100/60 мм рт. ст., ЧСС – 76 за 1 хвилину, пульс – 76 за 1 хвилину. Нижній край печінки – на 1 см нижче від реберної дуги. Периферичних набряків немає. Симптом Марі й очні симптоми негативні.

Під час обстеження за 3 тижні до госпіталізації: рівень ТТГ становив 0,08 мкМО/мл (0,23–3,40 мкМО/мл), вільний Т4 – 77,2 нг/дл (10,0–25,0 нг/дл), вільний Т3 – 3,8 нг/дл (3,0–4,1 нг/дл), АТ-ТПО – 12,1 (до 100).

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози: об'єм правої частки – 20,6 см³, лівої частки – 11,4 см³, загальний об'єм – 32,0 см³. Ехоструктура неоднорідна, з дрібними гіпоехогенними ділянками. Висновок: збільшення та дифузні зміни щитоподібної залози. Доза метимазолу збільшена до 30 мг на добу.

В анамнезі немає даних щодо туберкульозу, цукрового діабету. Супутня патологія – тахісistolічний варіант постійної форми фібриляції передсердь; CHA2-DS2-VASc-3б, HAS-BLED-2б; шлуночкова екстрасистолія, II клас за Rayn–Lown; серцева недостатність I ст. зі збереженою фракцією викиду (65 %); гіпертонічна хвороба III ст. 3 ступеня, ДВКВР; аневризма черевного відділу аорти; облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок; виразкова хвороба шлунка, ускладнена шлунково-кишковою кровотечею 3 роки тому, стадія ремісії; анемія; хронічна хвороба нирок III ст. Алергічний анамнез не обтяжений.

Перед госпіталізацією приймав метимазол у дозі 30 мг на добу, бісопролол 2,5 мг на добу, раміприл

2,5 мг на добу, аторвастатин 10 мг на добу. Пероральних антикоагулянтів не отримував у зв'язку з ризиком шлунково-кишкової кровотечі на фоні їх приймання. Шкідливі звички заперечує, з інфекційними хворими не контактував, за кордон не виїжджав.

Пацієнту призначили верхню ендоскопію. Висновок: деформація верхньої третини стравоходу (стиснення ззовні); еритематозна гастропатія. Встановлено зонд для ентерального харчування в дванадцятипалу кишку.

Після дослідження консультований хірургом-онкологом. Діагноз – новоутворення середостіння гр. 1а (лімфаденопатія межистіння (?), за грудинний зоб (?), нейрогенна пухлина межистіння (?)); дисфагія 2–3 ступеня.

Після стабілізації стану пацієнта рекомендована комп'ютерна томографія з контрастуванням або, якщо будуть протипоказання до введення контрастної речовини (йодовмісних препаратів), без контрастування для встановлення походження пухлини та визначення наступної тактики лікування.

Рекомендовано продовжити зондове харчування у зв'язку з суттєвим утрудненням ковтання.

Висновок торакального хірурга: сегментарний езофагоспазм (?), стиснення стравоходу ззовні (дуга аорти внаслідок аневризми (?), атеросклеротичних змін). Рекомендована езофагоманометрія, для забезпечення харчування – гастростома. Висновок повторного огляду хірурга: новоутворення межистіння гр. 1а (лімфаденопатія межистіння (?), за грудинний зоб (?), нейрогенна пухлина межистіння (?)), дисфагія 2–3 ступеня.

Висновок кардіохірурга: враховуючи результати інструментальних досліджень, максимальні розміри висхідної аорти та дуги – 38 мм, що не потребує термінового втручання на цьому сегменті, а також не може викликати дисфункцію гортані. Рекомендована комп'ютерна томографія на мультиспіральному 64-зрізовому комп'ютерному томографі на рівні гортані.

Результати лабораторних досліджень: ТТГ – 0,05 мкМО/мл (0,38–4,31 мкМО/мл), вільний Т4 – 25,84 нг/дл (0,82–1,63 нг/дл), залізо сироватки – 6,50 мкмоль/л (12,50–32,20 мкмоль/л), феритин – 335,60 нг/мл (25,00–280,00 нг/мл), тропонін І – <0,01 нг/мл (<0,3 нг/мл), ШКФ (СКД-ЕРІ) – 71 мл/хв, АТ-рТТГ <0,80 МОд/л (<1,75 МОд/л).

Розгорнутий аналіз крові: лейкоцити – $8,2 \times 10^9$ /л, еритроцити – $3,12 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 89 г/л, гематокрит – 27,1, тромбоцити – 233×10^9 /л, сегментоядерні нейтрофіли – 63 %, паличкоядерні – 7 %, еозинофіли – 1 %, лімфоцити – 25 %, моноцити – 4 %, ШОЕ – 65 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 18,0 мкмоль/л, прямих білірубін – 4,0 мкмоль/л, АлАТ – 47, АсАТ – 28, загальний холестерин – 2,5 ммоль/л, сечовина – 16,6 ммоль/л, креатинін – 163 мкмоль/л, калій – 5,1 ммоль/л, натрій – 145 ммоль/л.

Отже, на підставі скарг, результатів лабораторних та інструментальних досліджень у пацієнта діагностовано порушення функції щитоподібної залози – тиреотоксикоз, що, ймовірно, спричинений тривалим лікуванням аміодароном. Життєво загрозовим у пацієнта було стиснення органів середостіння неуточненого ґенезу, що суттєво утруднювало ковтання, і тому порушувало над-

ходження їжі в шлунок. Дообстеження з використанням методів візуалізації пацієнту протипоказане у зв'язку з тиреотоксикозом, що не дає змоги застосувати йодовмісні контрастні речовини. Оперативне втручання для декомпресії органів середостіння також не вважали за доцільне, оскільки супутня патологія істотно підвищила операційний ризик.

Лікування тиреотоксикозу з використанням тиреостатиків у динаміці не призвело до суттєвого зниження рівня тиреоїдних гормонів у крові. Ухвалили рішення щодо призначення глюкокортикоїдів. Пацієнт почав отримувати преднізолон у дозі 30 мг на добу. Через тиждень визначили позитивну динаміку – зменшення явищ компресії. Пацієнт почав нормально ковтати і самостійно їсти. Відповідно до схеми лікування, дозу преднізолону й метимазолу поступово знизили до підтримувальної. Пацієнт на сімнадцятий день перебування у стаціонарі виписаний для продовження лікування в амбулаторних умовах.

Через чотири місяці пацієнта оглянув ендокринолог. Пальпаторно визначили зменшення розмірів щитоподібної залози. Об'єктивних ознак тиреотоксикозу не було. За даними лабораторних досліджень, рівень ТТГ становив 1,28 мкМО/мл (0,38–4,31 мкМО/мл), вільного Т4 – 15,52 нг/дл (0,82–1,63 нг/дл). Пацієнт самостійно приймав їжу, не мав скарг щодо порушення ковтання або інших клінічних проявів стиснення органів середостіння. Хворий продовжив приймати преднізолон у дозі 5 мг на добу, тирозол 5 мг на добу.

Обговорення

В описаному клінічному випадку пацієнт тривалий час приймав аміодарон, що призвело до постійного надходження в організм великої кількості йоду з наступним розвитком тиреотоксикозу. Терапія тиреостатичними препаратами не була ефективною, а наступна позитивна динаміка на фоні приймання преднізолону дає підстави діагностувати в пацієнта ІІТ ІІ типу.

Аміодарон має широкий діапазон біодоступності (22–86 %), період напіввиведення триває від 30 до 150 днів [7]. Внаслідок високої ліпофільності та великого об'єму розподілу (66 л/кг маси тіла) препарат у великій кількості накопичується в органах і тканинах, спричиняючи тривале навантаження йодом і несприятливий вплив на функцію щитоподібної залози [8].

Йодіндукований тиреотоксикоз без лікування може минути протягом кількох тижнів або місяців. Це пов'язано з часом, коли відбудеться повна елімінація йоду з організму. Втім, як показав наведений клінічний випадок, в осіб похилого віку, які не одержують лікування, небезпечним стає розвиток і прогресування серцево-судинної патології, а також збільшення розмірів щитоподібної залози, що може симулювати онкологічне захворювання.

Механізм ауторегуляції при надлишку йоду характеризується посиленням його транспорту. Збільшення пулу йоду викликає зниження синтезу тиреоїдних гормонів, а також ауторегуляторне гальмування транспорту йоду, або ефекту Wolff–Chaikoff. Механізми ауторегуляції, що змінені або не працюють, призводять до виникнення наслідків від надлишку йоду [2]. Неможливість уникнути ефекту Wolff–Chaikoff гальмує синтез

тиреоїдних гормонів із наступним підвищенням рівня тиреотропного гормону, гіперплазії щитоподібної залози та порушення її функції.

Ці патологічні стани зникають після нормалізації рівня йоду. Отже, розвиток ЙІТ можливий лише при порушенні ауторегуляції метаболізму йоду, коли його надлишок призводить до гіперпродукції тиреоїдних гормонів, що клінічно виявляють за наявності ознак гіперфункції щитоподібної залози.

Аміодарон і йодовмісні контрастні речовини, що використовують під час обстеження з використанням візуалізаційних методів, є найчастішими причинами йодіндукованого тиреотоксикозу, особливо в пацієнтів похилого віку, котрі мають високу імовірність наявності вузлових утворень щитоподібної залози з властивостями функціональної автономії [9]. Хронічна стимуляція залози тиреотропним гормоном спричиняє мутації в тиреоцитах при достатній кількості доступного йодиду, як-от при лікуванні аміодароном. Це спричиняє синтез великої кількості тиреоїдних гормонів [10].

Диференціальна діагностика в пацієнта з ЙІТ дала змогу виключити у нього дифузний токсичний зоб (нормальний рівень антитіл до рецепторів тиреотропного гормону, а також чіткий зв'язок із прийманням аміодарону), тиреоїдит (не виявлено запальних змін у периферичній крові), онкологічні захворювання (позитивний ефект від приймання глюкокортикоїдів і продовження лікування тиреостатиками).

Висновки

1. Описано та проаналізовано клінічний випадок пацієнта з йодіндукованим тиреотоксикозом II типу.

2. Скасування аміодарону та призначення глюкокортикоїдів на фоні неефективності тиреостатиків сприяли позитивній динаміці в рамках корекції тиреопатії у хворого.

3. Показано важливість систематичного моніторингу функції щитоподібної залози для профілактики аміодарон-асоційованих ускладнень із боку тиреоїдної системи на фоні тривалої антиаритмічної терапії.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні й оцінюванні потенційних механізмів і причин виникнення йодіндукованого тиреотоксикозу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 05.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 21.03.2024

Відомості про авторів:

Солов'юк О. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1503-4559

Кулинич Р. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8416-0639

Солов'юк О. А., канд. мед. наук, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2747-2406

Information about the authors:

Soloviuk O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kulynych R. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soloviuk O. A., MD, PhD, MNE "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" ZRC, Ukraine.

References

- Hamilton D, Sr Nandkeolyar S, Lan H, Desai P, Evans J, Hauschild C, et al. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020;20(6):549-58. doi: 10.1007/s40256-020-00401-5
- Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem*. 1948;174(2):555-64
- He QY, Yu XY, Xiao Z, Sun X, Zhu WF, Yi XQ, et al. Comparison of the Efficacy of Danhong Injections at Different Time-points During the Perioperative Period of Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:643446. doi: 10.3389/fphar.2021.643446
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229
- Maqdasy S, Benichou T, Dalle S, Roche B, Desbiez F, Montanier N, et al. Issues in amiodarone-induced thyrotoxicosis: Update and review of the literature. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(1):54-60. doi: 10.1016/j.ando.2018.05.001
- Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, Tomisti L, Rossi G, Pepe P, et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):533-7. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02920.x
- Schubert L, Bricaire L, Groussin L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021;82(3-4):163-6. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.009
- Piscopo N, Soler SF, Mifsud S, Vella S. Type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis in a patient with positive thyroid-stimulating hormone-receptor antibodies. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2023;84(2):1-3. doi: 10.12968/hmed.2022.0402
- Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):226-36. doi: 10.1210/clinem/dgaa686
- Portelli D, Mifsud S, Abela A, Fava S. Amiodarone-induced type 2 thyrotoxicosis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1):e238145. doi: 10.1136/bcr-2020-238145

Застосування інфрачервоної термографії при вогнепальних пораненнях живота

I. В. Собко *

Українська військово-медична академія, Київ

Ключові слова:
інфрачервона термографія, вогнепальні поранення живота.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 3(144).
С. 258-264

*E-mail:
sobko.i@ukr.net

Мета роботи – визначити ефективність інфрачервоної термографії для виявлення нежиттєздатних тканин паренхіматозних органів, що мають бути видалені, у краях ранових дефектів порожнистих органів і при хірургічній обробці вогнепальних ран передньої черевної стінки.

Матеріали і методи. Проаналізували результати застосування інфрачервоної термографії під час надання хірургічної допомоги 67 пораненим на другому рівні медичного забезпечення бойових дій в умовах Передової хірургічної групи Військового мобільного госпіталю.

Результати. Наведено клінічні приклади та результат застосування інфрачервоної термографії під час діагностики та лікування вогнепальних поранень м'яких тканин черевної стінки, ушкоджень паренхіматозних і порожнистих органів живота.

Висновки. Інтраопераційна інфрачервона термографія дає змогу швидко визначити життєздатність м'яких тканин черевної стінки, межі некротизованих тканин паренхіматозних органів, стан кровопостачання стінок ушкоджених порожнистих органів і їхню життєздатність. Це сприяє оптимізації хірургічної тактики при вогнепальних пораненнях живота.

Keywords:
infrared thermography, abdominal gunshot wound.

Zaporozhye medical journal.
2024;26(3);258-264

The use of infrared thermography for abdominal gunshot wounds

I. V. Sobko

Aim. To determine the effectiveness of infrared thermography to identify tissue debris of parenchymal organs and in the wound edges of hollow organs to be removed as well as for the surgical treatment of gunshot wounds of the anterior abdominal wall.

Materials and methods. The results of the infrared thermography use in the provision of surgical care to 67 wounded at the second level of medical care in the conditions of the Forward Surgical Group of the Military Mobile Hospital were analyzed.

Results. Clinical examples and results of the infrared thermography use for the diagnosis and treatment of gunshot wounds of the abdominal wall soft tissues, injuries to parenchymal and hollow abdominal organs are presented.

Conclusions. Intraoperative infrared thermography allows to quickly assess the viability of the abdominal wall soft tissues, necrotic tissue margins of parenchymal organs, the state of blood supply to the walls of damaged hollow organs and their viability, thereby optimizing surgical tactics for abdominal gunshot wounds.

Значна кількість незадовільних результатів лікування вогнепальних поранень живота спричинена ускладненнями: перитонітом, внутрішньочеревними абсцесами, зовнішніми норицями (кишковими, панкреатичними, жовчаними, сечовими), вторинними кровотечами, флегмонами стінки живота й заочеревинного простору. Здебільшого ці ускладнення стають результатом неспроможності швів ран і сформованих анастомозів порожнистих органів, неспроможності швів ран паренхіматозних органів, некрозів ділянок цих органів і їх центральних гематом [1]. Часто такі наслідки спричинені не технічною помилкою під час втручання, а тим, що під час невідкладної операції у воєнно-польових умовах із постійним цейтнотом хірург не завжди у змозі *ad oculus* визначити межу між життєздатними та нежиттєздатними, сумнівними тканинами зони молекулярного струсу. Шви, що накладені у межах цих двох зон, надалі призводять до неспроможності зашитих ран, сформованих анастомозів тощо.

Тому важливе значення має інтраопераційне визначення життєздатності тканин порожнистих і паренхіматозних органів, а також інших структур черевної порожнини під час планових і, особливо, невідкладних операцій. Більшість методик, що застосовують з цією метою, ґрунтуються на визначенні стану мікроциркуляції в тканинах органа [1].

Одна з сучасних методик визначення життєздатності тканин – безконтактна інфрачервона термографія (ІЧТ). Метод заснований на дистанційному оцінюванні просторового розподілу температури біологічного об'єкта за допомогою термографа (тепловізора) – приладу для реєстрації теплового випромінювання в невидимій оком інфрачервоної області електромагнітного спектра [2]. Принцип роботи термографа полягає у зміні електричних характеристик матеріалу чутливого шару фотоприймача шляхом поглинання енергії інфрачервоного випромінювання, що надійшла від об'єкта контролю. Температурна чутливість (мінімальна різниця температур, що розпізнається) термографічних приладів при температурі контрольованої поверхні 30 °C може досягати 0,02 °C. Візуалізація теплової картини тіла пацієнта за допомогою умовних відмінностей яскравості або колірної контрасту областей зображення дає змогу визначити різницю температур певних ділянок і проаналізувати анатомо-топографічні та функціональні зміни в ділянці, яку вивчають. Це дає змогу визначити локалізацію патологічних процесів, що завжди пов'язані з різними формами порушення кровообігу (мікроциркуляції). Більшість сучасних термографів можна підключити для передачі даних на комп'ютер для наступного опрацювання й аналізу медичним працівником [3,4].

1а



1б



1в



Рис. 1. а: Тепловізор Seek Thermal CompactPRO Android USB-C; б: кріплення тепловізора Seek Thermal CompactPRO до мобільного телефону; в: виконання інфрачервоної термографії, застосовуючи тепловізор Seek Thermal CompactPRO.

Піонером застосування методу ІЧТ вважають хірурга Роберта Лаусона з Канади, який в 1956 році застосував військовий термограф для нічного бачення з діагностичною метою та зафіксував локальне підвищення інтенсивності інфрачервоного випромінювання в проекції зляканої пухлини молочної залози. В 1971 році засновано Європейську асоціацію термографістів, а в 1974 році відбувся Європейський конгрес з медичної термографії [5].

В Україні вперше термографічні дослідження виконав професор А. І. Помозгов у Київському науково-дослідному рентгендіагностичному та онкологічному інституті АМНУ на початку 1970-х років. У 1999 році в Інституті фізики напівпровідників ім. В. Є. Лашкарьова створено термограф із матричним фотоприймачем. Це дало змогу відродити клінічну термодіагностику, передусім у діагностиці онкологічних захворювань молочної залози [5,6].

Перший досвід застосування ІЧТ у клінічній практиці не призвів до широкого впровадження методу, адже його витіснили ультразвукова діагностика (УЗД), комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія тощо. Причинами стали висока вартість обладнання, низька чутливість і недостатня роздільна здатність апаратури, низька вибірковість (неспецифічність). Розроблення сучасних моделей тепловізорів дало змогу подолати названі недоліки, значно підвищило інформативність отриманих даних. Тепер методику ІЧТ доволі широко використовують в онкології, акушерстві та гінекології, отоларингології, травматології, судинній хірургії. Перевагами методу є абсолютна неінвазивність, безпечність для пацієнта, зручність використання, економічність [7,8,9].

Незважаючи на простоту застосування, значну інформативність і швидкість отримання результатів, метод ІЧТ ще не став поширеним у діагностиці бойової хірургічної травми живота, його застосовують передусім для діагностики зон поширення запального процесу при гнійно-септичних ускладненнях вогнепальних поранень м'яких тканин [10,11].

Беручи до уваги наведені факти, вирішили застосувати методику ІЧТ для визначення перфузії органів і тканин у практиці військово-польової хірургії, інтраопераційного миттєвого виявлення некротизованих і сумнівно життєздатних тканин під час діагностики ушкоджень органів черевної порожнини (ОЧП).

Мета роботи

Визначити ефективність інфрачервоної термографії для виявлення нежиттєздатних тканин паренхіматозних органів, що мають бути видалені, у краях ранових дефектів порожнистих органів і при хірургічній обробці вогнепальних ран передньої черевної стінки.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували результати застосування ІЧТ під час надання хірургічної допомоги 67 пораненим із вогнепальними пораненнями живота на другому рівні медичного забезпечення бойових дій в умовах Передової хірургічної групи Військового мобільного госпіталю в період з січня до грудня 2023 року.

Для термографії застосовували портативний тепловізор Seek Thermal CompactPRO Android USB-C (CQ-AAA), що може бути використаний у медицині, а також із побутовою та промисловою метою (рис. 1).

Використовували режим зображення з фіксацією температури в центральній точці. У цьому режимі температурна шкала, розташована зліва на тепловому зображенні, показує різницю температур об'єкта дослідження від максимального значення (верхня частина шкали – яскраво-червоний колір показує максимальну температуру в центральній точці вимірювання з цифровим показником), зменшуючись до жовтого, зеленого, голубого та темно-синього (мінімальна температура – нижня частина шкали з цифровим показником). Це дає змогу встановити градієнт різниці температури на ділянці за формулою: $\Delta^{\circ}\text{C} = ^{\circ}\text{C}_{\text{max}} - ^{\circ}\text{C}_{\text{min}}$, де $\Delta^{\circ}\text{C}$ – градієнт температури в зоні дослідження, $^{\circ}\text{C}_{\text{max}}$ – максимальна температура шкали в центральній точці, $^{\circ}\text{C}_{\text{min}}$ – мінімальна температура відповідно до температурної шкали.

Результати

Метод ІЧТ застосовували у поранених із вогнепальними ушкодженнями для визначення життєздатності тканин та оптимізації обсягу хірургічних втручань черевної стінки (ЧС) та ОЧП. Під час обстеження поранених виконували УЗД у режимі FAST-протоколу, за необхідності – мультиспіральну комп'ютерну томографію черевної порожнини; в сумнівних випадках виконували діагностичний лапароцентез / лапароскопію.

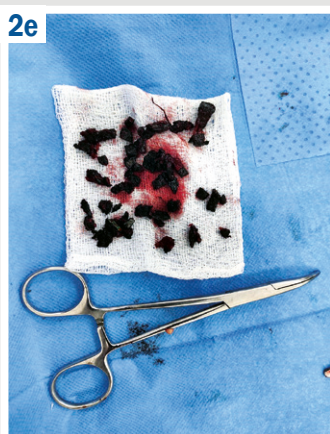
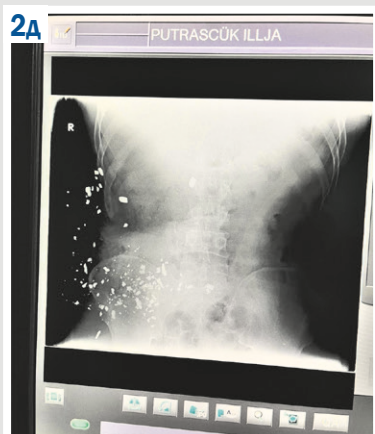
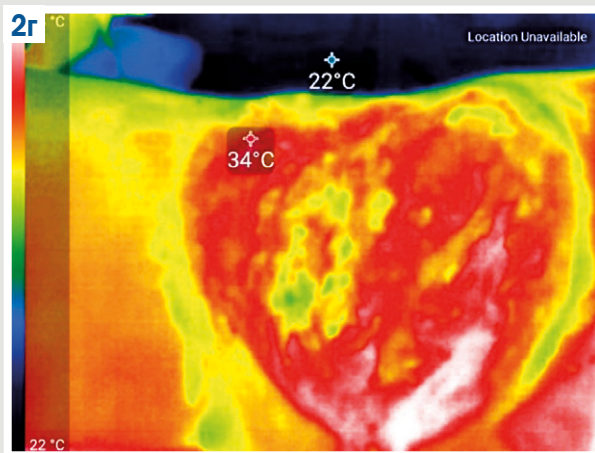
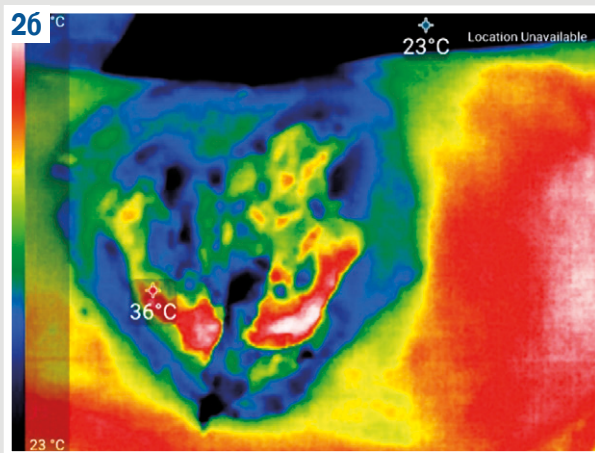


Рис. 2. Поранений К. **а:** загальний вигляд рани ЧС; **б:** ІЧТ рани (синій і зелений кольори – некротизовані тканини); **в:** загальний вигляд рани ЧС після ПХО рани; **г:** ІЧТ рани після ПХО рани; **д:** оглядова рентгенограма перед виконанням ПХО; **е:** осколки, видалені з рани ЧС.

Клінічний випадок 1. Поранений К. Діагноз: вогнепальне осколкове множинне непроникне поранення правої бокової стінки живота, перелом остистих відростків L3-4, масивний дефект м'яких тканин правої бокової ділянки живота.

Під час надходження виконали оглядову рентгенографію живота, що показала наявність чималої кількості осколків у м'яких тканинах ЧС. Після діагностичного лапароцентезу визначили, що ушкодження ОЧП немає, виконали ІЧТ-дослідження (рис. 2а, б). Це дало змогу візуалізувати зону некрозу м'яких тканин ЧС (на ІЧТ некротизовані тканини позначено голубим

і темно-синім кольором), $\Delta^{\circ}\text{C} = 13^{\circ}\text{C}$. Здійснили хірургічне втручання – первинну хірургічну обробку (ПХО) рани ЧС (рис. 2в). Після цього повторно виконали ІЧТ (рис. 2г), що не виявила некротизованих тканин у зоні ушкодження і підтвердила оптимальність здійсненої ПХО рани ($\Delta^{\circ}\text{C} = 2^{\circ}\text{C}$).

Під час ПХО рани видалено чимало сторонніх тіл (осколків), що були виявлені у результаті рентгенографії (рис. 2д, е).

Найбільшу діагностичну цінність застосування ІЧТ мало під час діагностики вогнепальних ушкоджень ОЧП (і паренхіматозних, і порожнистих).

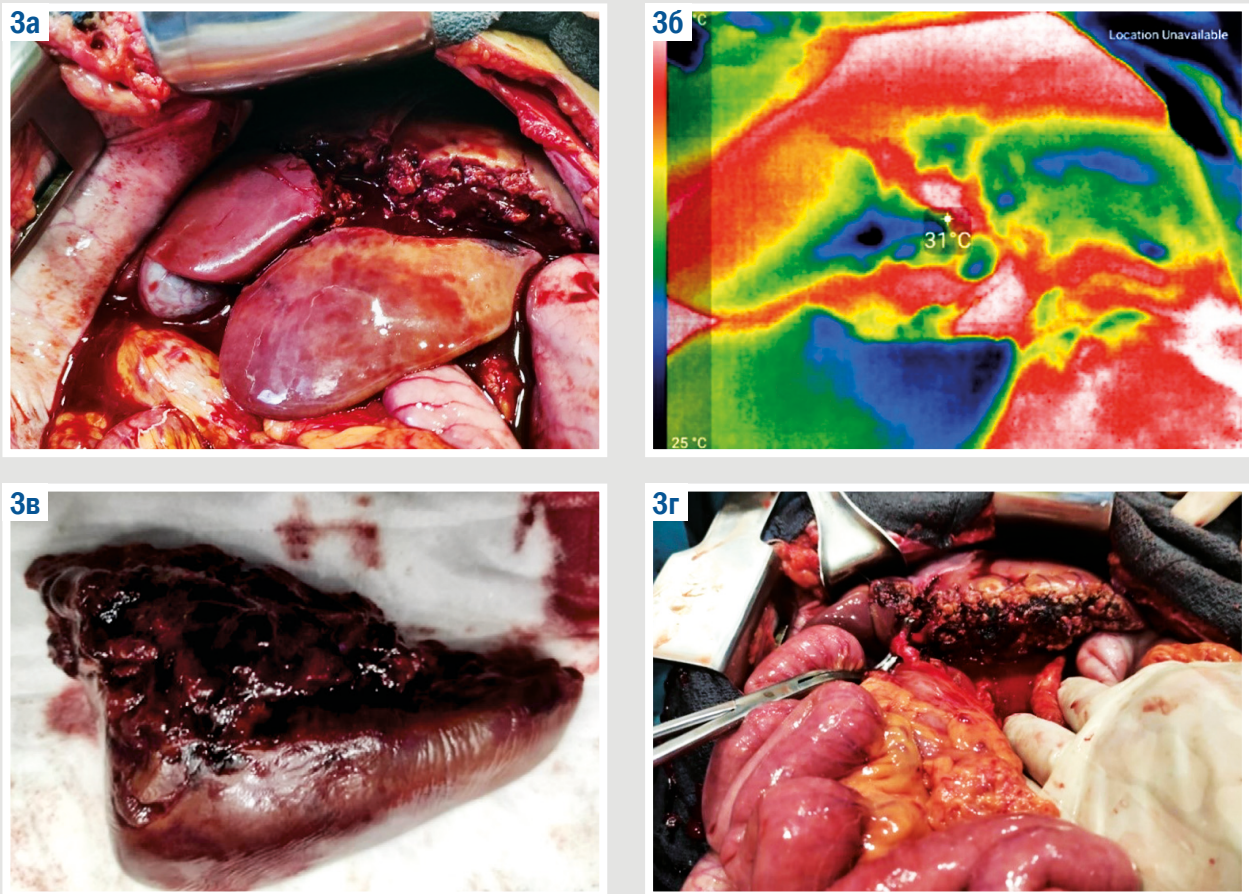


Рис. 3. Поранений Д. **а:** загальний вигляд ушкодження печінки; **б:** ІЧТ ушкодження печінки (некротизована частка печінки на термограмі має зелено-синій колір); **в:** макропрепарат видаленої некротизованої частки печінки; **г:** печінка після резекції-обробки.

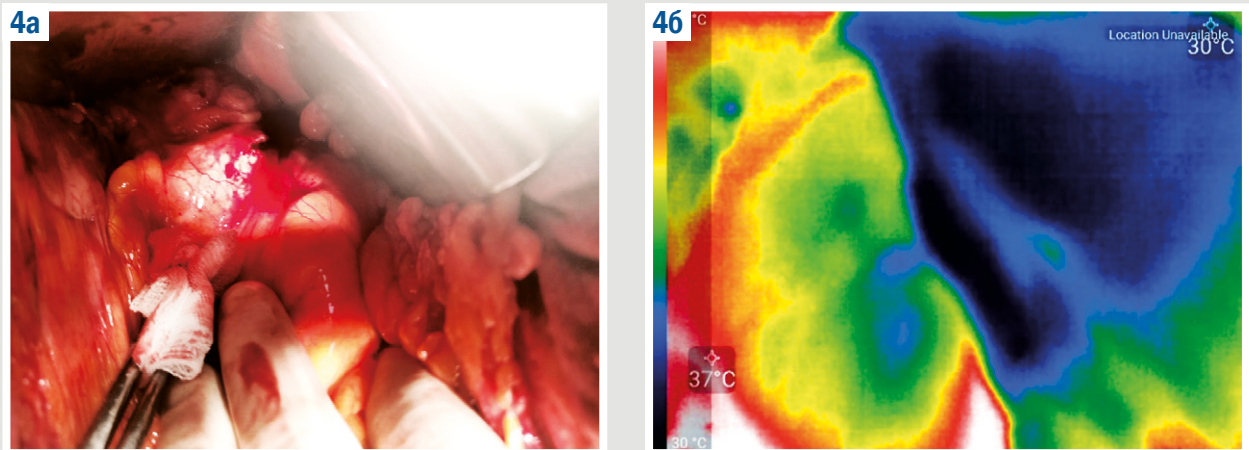


Рис. 4. Поранений Ч. **а:** загальний вигляд зони поранення підшлункової залози; **б:** термограма зони поранення підшлункової залози.

Клінічний випадок 2. Поранений Д. Діагноз: вогнєпальне осколкове сліпе проникне поранення живота з ушкодженням печінки Sg2-5, з майже повним травматичним відривом Sg2 (Moore IV), гемоперитонеум, шок II (рис. 3). За результатами ІЧТ ($\Delta^{\circ}\text{C} = 8^{\circ}\text{C}$) у цього пораненого без сумнівів виконали атипичну резекцію-обробку печінки в межах неушкоджених тканин. У післяопераційному періоді ускладнення не зафіксовані (УЗД ЧП на 3, 7, 10, 21 добу, МСКТ на 5 добу).

Клінічний випадок 3. Поранений Ч. Діагноз: вогнєпальне осколкове проникне поранення живота (поперековий відділ) з ушкодженням тіла підшлункової залози (рис. 4).

Виконали інтраопераційну ІЧТ підшлункової залози, у результаті виявили незначну зону крайового некрозу верхнього контуру її тіла ($\Delta^{\circ}\text{C} = 3\text{--}4^{\circ}\text{C}$). Обсяг хірургічного втручання обмежено тампуванням підшлункової залози, дренажуванням сальникової сумки та ЧП. У піс-

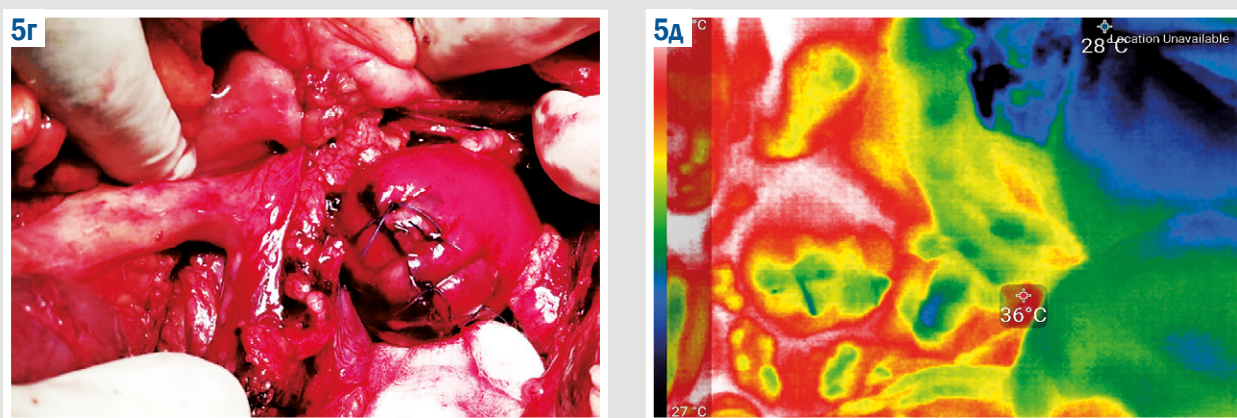
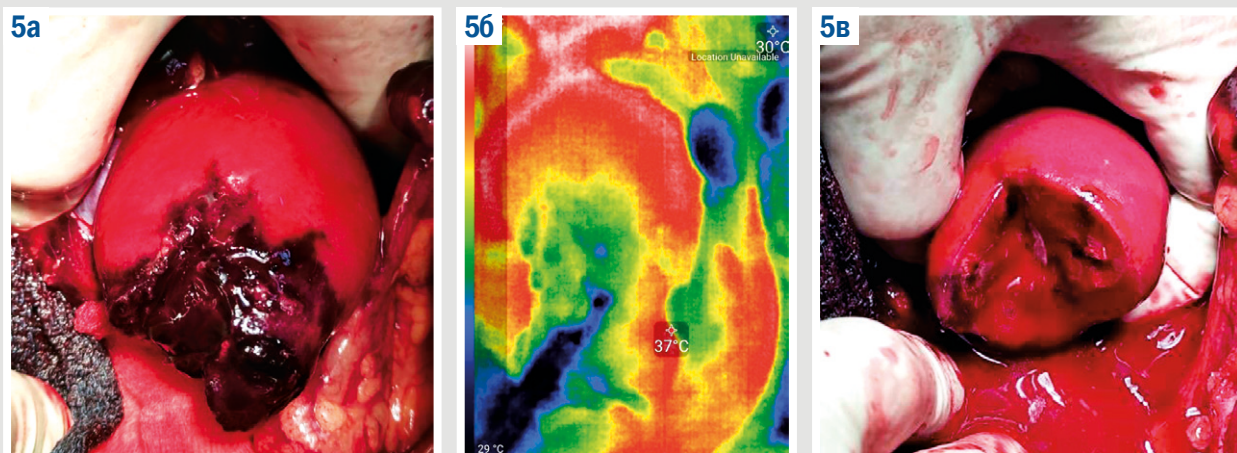


Рис. 5. Поранений А. а: загальний вигляд нирки з зоною поранення; б: ІЧТ нирки з зоною ураження; в: нирка після резекції нижнього полюса; г: нирка з накладеними швами після резекції її полюса; д: ІЧТ нирки після резекції.

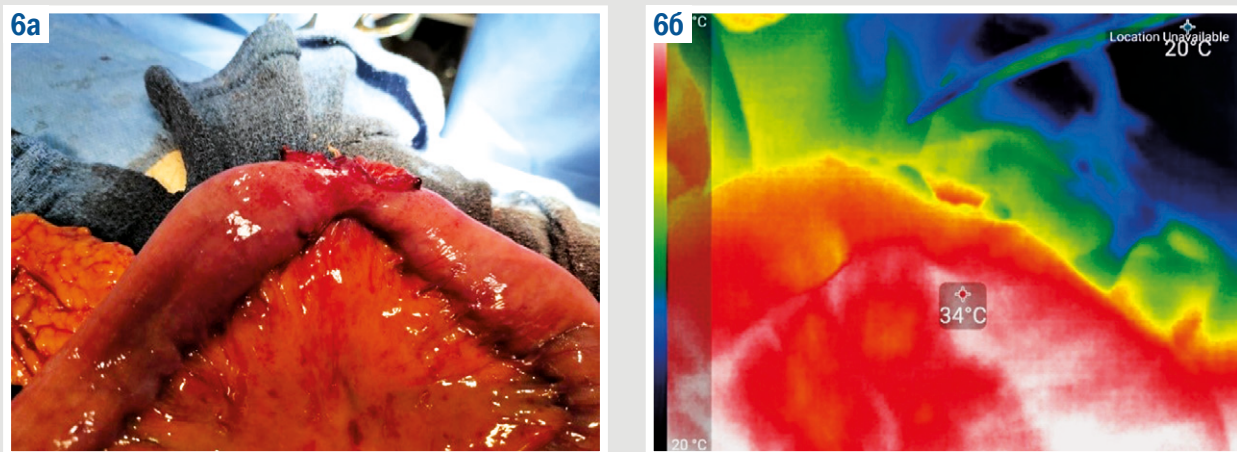


Рис. 6. Поранений Л. а: дотичне поранення петлі тонкої кишки; б: ІЧТ петлі тонкої кишки в місці поранення – кровопостачання брижового краю кишки достатнє, кишка життєздатна.

ляопераційному періоді зафіксовано ознаки посттравматичного панкреатиту, хворий одержав комплексну інтенсивну терапію.

Клінічний випадок 4. Поранений А. Діагноз: вогнепальне осколкове проникне поранення живота з ушкодженням нижнього полюса лівої нирки. Інтраопераційна ІЧТ лівої нирки дала змогу виявити обмежену зону некрозу ($\Delta t = 8^\circ\text{C}$) й оптимізувати хірургічне втручання в межах резекції нижнього полюса цієї нирки (рис. 5).

У післяопераційному періоді пацієнт перебував під динамічним спостереженням, ускладнень з боку оперованої нирки не було.

Клінічний випадок 5. Поранений Л. Діагноз: вогнепальне осколкове проникне поранення живота з дотичним ушкодженням тонкої кишки та сигмоподібної кишки.

Під час лапаротомії виявили дотичне ушкодження стінки тонкої та сигмоподібної кишок. За даними інтраопераційної ІЧТ тонкої кишки, виявлено мінімальні

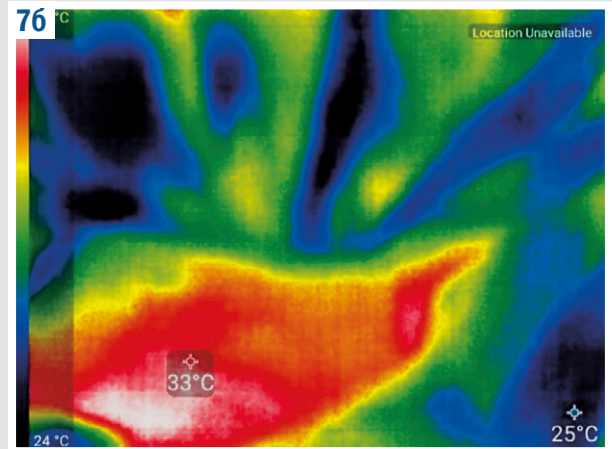
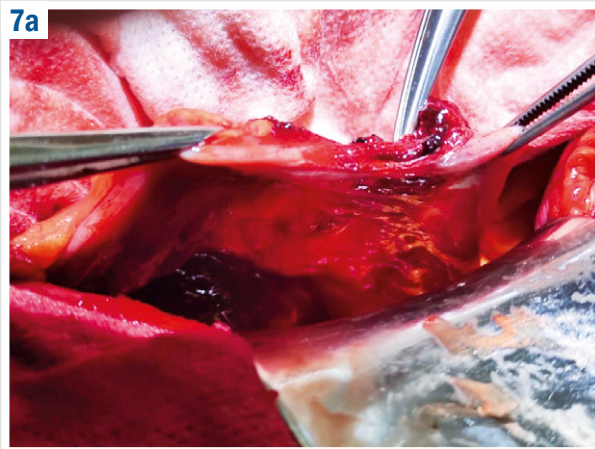


Рис. 7. Поранений Л. а: ділянка дотичного поранення сигмоподібної кишки; б: ИТ зони поранення сигмоподібної кишки – кровопостачання стінки кишки достатнє.

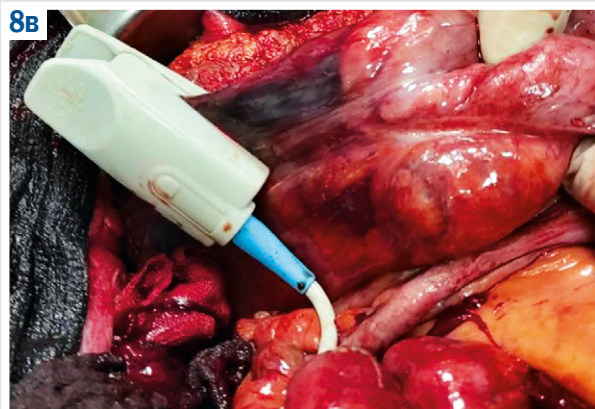
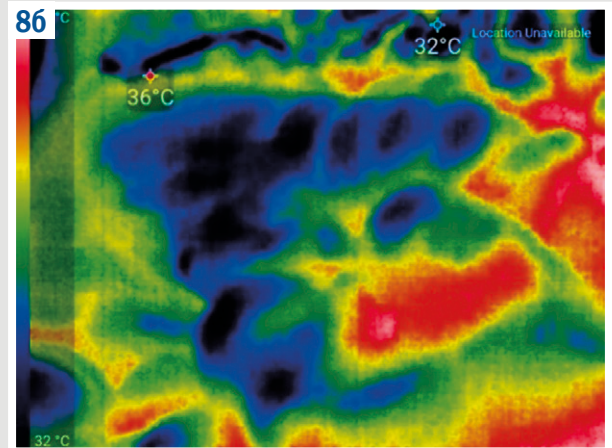


Рис. 8. Поранений О. а: загальний вигляд ушкодження сліпої та висхідної ободової кишок; б: ИТ сліпої та ободової кишок; в, г: інтраопераційна оксиметрія з застосуванням датчика Кларка.

ділянки некрозу стінки безпосередньо біля вогнепального ушкодження, кровозабезпечення інших ділянок цієї кишки задовільне ($\Delta^{\circ}\text{C} = 1^{\circ}\text{C}$), в тому числі задньої стінки в зоні напроти поранення (брижовий край). Це дало змогу обмежити обсяг хірургічного втручання економним висіченням некротичних тканин, сформували анастомоз у 3/4 за О. Мельниковим (рис. 8а, б).

У цього самого пораненого під час інтраопераційної ИТ сигмоподібної кишки в ділянці її поранення

зафіксовано задовільне кровопостачання стінки кишки ($\Delta^{\circ}\text{C} = 2^{\circ}\text{C}$). Це дало підстави обмежити характер хірургічного втручання формуванням анастомозу в 3/4 за О. Мельниковим (рис. 7а, б).

Клінічний випадок 6. Поранений О. Діагноз: вогнепальне осколкове поранення поперекової ділянки справа з заочеревинним ушкодженням сліпої та висхідної ободової кишок. Під час лапаротомії виявлено заочеревинне ушкодження сліпої та висхідної ободової кишок.

Виконали ІЧТ, що виявила зниження температурного градієнта ($\Delta^{\circ}\text{C} = 4^{\circ}\text{C}$). Це свідчило про порушення мікроциркуляції в стінці сліпої та висхідної ободової кишок (рис. 8а, б). Додатково з діагностичною метою використали альтернативний метод – інтраопераційну оксиметрію з застосуванням датчика Кларка (рис. 8в, г). У результаті виявили недостатню оксигенацію стінки кишки (92 %); це свідчило про проблеми з мікроциркуляцією. Відповідно до результатів обстеження виконали правобічну геміколектомію з формуванням ілеотрансверзоанастомозу. У післяопераційному періоді ускладнення не виявлені.

Обговорення

Наведені клінічні спостереження довели високу ефективність інтраопераційного застосування методу ІЧТ у діагностиці життєздатності тканин паренхіматозних і порожнистих органів при вогнепальних пораненнях живота. Це суттєво доповнює оцінювання тканин *ad oculus* та дає змогу хірургові ухвалювати більш обґрунтовані тактичні рішення щодо обсягу втручання.

Під час оцінювання результатів дослідження керувались різницею між максимальним значенням температури тканин із хорошим кровопостачанням, що не викликали сумніву щодо життєздатності та взяті як еталон, та показниками температури у ділянках тканин сумнівної життєздатності. Різницю температур між ділянками з максимальними показниками (хороше кровопостачання) та зоною ушкодження в межах $<4^{\circ}\text{C}$ визначили як зону достатньої перфузії тканин, різницю від 4°C до 8°C – як зону з сумнівною перфузією (зона контузії), різницю $>8^{\circ}\text{C}$ – як зону з вираженим порушенням перфузії (зона некрозу), що потребує виконання адекватної хірургічної обробки тканин.

Висновки

1. Досвід застосування ІЧТ на другому рівні медичного забезпечення бойових дій довів її ефективність як простого, швидкого й неінвазивного методу визначення життєздатності тканин органів черевної порожнини та м'яких тканин черевної стінки.

2. Інтраопераційна ІЧТ дає змогу визначити межу некротизованих тканин паренхіматозних органів та оптимізувати хірургічну тактику.

3. Виконання інтраопераційної ІЧТ при вогнепальних пораненнях порожнистих органів дає змогу чітко визначити стан кровопостачання їхніх стінок і життєздатність, а отже оптимізує характер хірургічного втручання.

4. Різницю температур у ділянках із хорошим кровопостачанням (максимальною температурою) та зоною ушкодження в межах $<4^{\circ}\text{C}$ визначили як зону достатньої перфузії тканин, $4-8^{\circ}\text{C}$ – як зону з сумнівною перфузією (зона контузії), $>8^{\circ}\text{C}$ – як зону з вираженим порушенням перфузії (зона некрозу), що потребує виконання адекватної хірургічної обробки м'яких тканин або резекції порожнистих і паренхіматозних органів.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення ефективності застосування ІЧТ під час діагностики життєздатності тканин ушкоджених порожнистих і паренхіматозних органів при бойовій хірургічній травмі живота.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Української військово-медичної академії «Розроблення та удосконалення сучасних медичних технологій діагностики та лікування бойової хірургічної травми», держреєстрація № 0123U102822 (04.2023–12.2023).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 01.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 11.03.2024

Відомості про автора:

Собко І. В., полковник медичної служби, канд. мед. наук, доцент каф. військової хірургії, Українська військово-медична академія, м. Київ.

ORCID ID: 0009-0003-9177-0237

Information about the author:

Sobko I. V., Colonel of Medical Service, MD, PhD, Associate Professor of Military Surgery Department of Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

References

- Aslanyan SA, Belyi VY, Zarutskii YL. Ocherki khirurgii boevoy travmy zhivota [Essays on the surgery of combat abdominal trauma]. Kiev: Izdatel'stvo Lyudmila; 2021. Russian. Available from: <https://library.gov.ua/emed/viyskova-medytyna/ocherky-khirurgii-boevoy-travm-zhyvota-2>
- Stavorovsky KM. [Automatic diagnostic and analysis of thermal images in medical practice]. Biomeditsynskiye ustroystva i sistemy. 2014;1(78):47-55. Russian. Available from: <https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/10068/3/7>
- Muraviov OV, Petryk VF, Lysenko II, Bohdan HA, Nakonechna AV. [Automatization of thermographic diagnostic method of human body pathologies]. Taurida Scientific Herald. Series: Technical Sciences. 2022;1:47-53. Ukrainian. doi: 10.32851/tnv-tech.2022.1.5
- Bekhtir OV, Sizov FF, Cheshuk VE, Kravchenko OV, Nosko MM, Lipkevich OV. [The processing and analysis of the thermal images in the medicine]. Visnyk NTUU "KPI". Seriya Pryladobuduvannia. 2003;26:138-44. Ukrainian. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/47230532.pdf>
- Venger YF, Gordienko VI, Dunaevskiy VI, Kotovskiy VI, Maslov VP. [Application of Thermography in Ukraine]. Nauka ta innovatsii. 2015;1(6):5-15. Ukrainian. doi: 10.15407/scin11.06.005
- Rozenfeld LG, Samokhin AV, Venger EF, Loboda TV, Kolotilov NN, Kolyukh AG, et al. [Remote infra-red thermography as modern non-invasive method of diseases diagnostics]. Ukrayinskyi medychnyi chasopys. 2008;6(68):92-7. Russian. Available from: https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/archive/68/pdf/1366_rus.pdf
- Kesztyus D, Brucher S, Wilson C, Kesztyus T. Use of Infrared Thermography in Medical Diagnosis, Screening, and Disease Monitoring: A Scoping Review. Medicina (Kaunas). 2023;59(12):2139. doi: 10.3390/medicina59122139
- Ostafiychuk DI, Shaiko-Shaikovsky OH, Bilov MY, Chibotaru KI. [Thermography, application in medicine]. Klinichna ta eksperymentalna patolohiia. 2019;1(67):126-31. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/kep_2019_18_1_23
- Kaczmarek M, Nowakowski A. Active dynamic thermography in medical diagnostics. In: Ng E, Etehadtavakol M, (editors). Application of Infrared to Biomedical Sciences. Series in BioEngineering. Singapore: Springer; 2017. p. 291-310. doi: 10.1007/978-981-10-3147-2_17
- Khomenko IP, Tsema YV, Shapovalov VY, Tertyshnyi SV, Grinchuk MM. [Diagnosis with spectral infrared thermography in the treatment of gunshot wound of soft tissue]. Intehratyvna antropolohiia. 2018;2(32):43-7. Ukrainian. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmliui/handle/123456789/10299>
- Ramirez-GarciaLuna JL, Bartlett R, Arriaga-Caballero JE, Fraser RD, Saiko G. Infrared Thermography in Wound Care, Surgery, and Sports Medicine: A Review. Front Physiol. 2022;13:838528. doi: 10.3389/fphys.2022.838528