

Стан ліпідного обміну пацієнтів із гострим коронарним синдромом і хронічною хворобою нирок: залежність від рівня швидкості клубочкової фільтрації та фактора куріння

О. В. Яджин^{1B,C,D}, Т. М. Соломенчук^{1D}*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

Мета роботи – вивчити особливості порушень ліпідного обміну у хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС) залежно від рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та фактора куріння.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 142 пацієнтів із ГКС (середній вік – 59,68 ± 0,81 року). За ШКФ пацієнтів поділили на дві групи: до першої (I) залучили 57 осіб із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²; до другої (II) – 85 хворих із ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м². Хворих кожної з груп поділили на дві підгрупи за фактором куріння: А – курці (IA, IIA), Б – особи, які не курять (IB, IIB). Вивчили показники ліпідного обміну: загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ), холестерин не ліпопротеїдів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ) у сироватці крові.

Результати. У хворих I групи порівняно з пацієнтами II групи зареєстровано достовірно вищі на 21–31 % середні рівні ХС ЛПНЩ (p < 0,01) та ХС не-ЛПВЩ (p < 0,01); на 11–18 % вищі рівні ЗХС (p < 0,01), ТГ (p < 0,05) та нижчий рівень ХС ЛПВЩ (p < 0,05). Результати дослідження в підгрупах, враховуючи фактор куріння, показали: у курців (IA, IIA) встановлено вірогідне підвищення на 22–36 % рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ, на 11–16 % нижчий рівень ХС ЛПВЩ порівняно з підгрупами осіб, які не курили (IB, IIB). Щодо підгруп курців, то у IA підгрупі встановлено на 13–23 % достовірно вищі середні рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ і ХС не-ЛПВЩ порівняно з підгрупою IIA.

Вивчили розподіл обстежених із відхиленнями від цільових рівнями ліпідного профілю. Так, у I групі порівняно з II групою визначена вірогідно більша на 18–22 % частка хворих із перевищенням цільового рівня ХС ЛПНЩ і з нижчим за цільовий рівнем ХС ЛПВЩ; на 19–37 % більша частка пацієнтів із перевищенням цільових рівнів ЗХС, ТГ і ХС не-ЛПВЩ у підгрупі курців (IA, IIA) порівняно з підгрупою пацієнтів, які не курили (IB, IIB); на 21–24 % більша частка осіб із нижчим від цільового рівнем ХС ЛПВЩ і перевищенням цільового рівня ХС не-ЛПВЩ у підгрупі курців (IA) порівняно з підгрупою обстежених, які не курили (IIB).

У результаті аналізу у I та II групах встановлено середньої сили зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ і рівнем ШКФ. Виявили середньої сили та сильний зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ і рівнем ШКФ у підгрупах курців (IA, IIA) та осіб, які не курили (IB, IIB). Крім того, в IA та IIA підгрупах визначили прямий середньої сили кореляційний зв'язок між проатерогенними фракціями ліпідів та індексом куріння.

Висновки. В осіб із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² порівняно з хворими із ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м² встановлено достовірно вищі рівні проатерогенних фракцій ліпідів: ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ – на 21–31 %, ЗХС, ТГ – на 11–18 %, – а також нижчі рівні ХС ЛПВЩ. Незалежно від рівня ШКФ, у кожній із підгруп курців (IA, IIA) порівняно з підгрупами осіб, які не курили (IB, IIB), виявлено достовірне підвищення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ (на 11–36 %) та зниження ХС ЛПВЩ. Найістотніші проатерогенні зміни ліпідного спектра зареєстровано у хворих із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² та фактором куріння (IA).

Ключові слова:

гострий коронарний синдром, хронічна хвороба нирок, куріння, швидкість клубочкової фільтрації, дисліпідемія.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 5(146).
С. 359-365

*E-mail:

profsolomenchuk@
ukr.net

The state of lipid metabolism in patients with acute coronary syndrome and chronic kidney disease depending on glomerular filtration rate and smoking factor

O. V. Yadzyn, T. M. Solomenchuk

Aim. To study the features of lipid metabolism disorders in patients with acute coronary syndrome (ACS), depending on glomerular filtration rate (GFR) and smoking factor.

Materials and methods. The study included 142 ACS patients (mean age – 59.66 ± 0.78 years). All the patients were divided into two groups according to GFR. Group I comprised 57 individuals with GFR <60 ml/min/1.73 m²; Group II – 85 persons with GFR ≥60 ml/min/1.73 m². Patients of each group were divided into two subgroups based on smoking status: A – smokers (IA, IIA) and B – non-smokers (IB, IIB). The main serum parameters of lipid metabolism were determined: total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), high-density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), triglycerides (TG), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL cholesterol).

Results. As compared to Group II, Group I have demonstrated significantly higher (by 21–31 %) mean LDL cholesterol (p < 0.01) and non-HDL cholesterol (p < 0.01); higher (by 11–18 %) TC (p < 0.01) and TG (p < 0.05); lower HDL cholesterol (p < 0.05). The results of the subgroup study (based on the smoking status) have shown 22–36 % higher TC, LDL cholesterol, TG, non-HDL cholesterol and 11–16 % lower HDL cholesterol in smokers (IA, IIA) as compared to those in non-smokers (IB, IIB). The study of the smoker subgroups has revealed 13–23 % higher mean TC, LDL cholesterol, and non-HDL cholesterol in Subgroup IA compared to those in Subgroup IIA.

Keywords:

acute coronary syndrome, chronic kidney disease, smoking, glomerular filtration rate, dyslipidemia.

Zaporozhye
Medical Journal.
2024;26(5):359-365

The examined patients with lipid profiles different from the reference values were divided into groups. So, up to 18–22 % more individuals with higher LDL cholesterol and lower HDL cholesterol as compared to reference values were in Group I compared to Group II; in the smoker subgroups (IA, IIA), in comparison to non-smoker ones (IB, IIB), there were up to 19–37 % more individuals with higher TC, TG, compared to reference values; in the subgroup of smokers, i.e. in Subgroup IA compared with Subgroup IIA, there were up to 21–24 % more individuals with lower HDL cholesterol and higher non-HDL cholesterol compared with reference values.

A correlation analysis has revealed a moderate inverse correlation between TC, LDL cholesterol, non-HDL cholesterol and GFR in Group I and Group II. Moderate and strong inverse correlations between TC, LDL cholesterol, TG, non-HDL cholesterol values and GFR have been found in subgroups of smokers (IA, IIA) and non-smokers (IB, IIB). In addition, in Subgroups IA and IIA, a moderate direct correlation between pro-atherogenic lipid fractions and smoking index has been found.

Conclusions. Patients with GFR <60 ml/min/1.73 m², compared to those with GFR ≥60 ml/min/1.73 m², have been revealed with significantly higher levels of pro-atherogenic lipid fractions – LDL cholesterol, non-HDL cholesterol – by 21–31 %, TC, TG – by 11–18 %; and lower levels of HDL cholesterol. Regardless of GFR, in each of the two subgroups of smokers (IA, IIA), compared to non-smokers (IB, IIB), there was a significant increase in the levels of TC, LDL cholesterol, TG, non-HDL cholesterol (by up to 11–36 %) and a decrease in HDL cholesterol. The most obvious pro-atherogenic changes in the lipid spectrum were detected in patients with GFR < 60 ml/min/1.73 m² and smoking factor (IA).

Незважаючи на істотний прогрес у діагностиці та лікуванні, гострий коронарний синдром (ГКС) залишається основною причиною смертності від серцево-судинних захворювань у всьому світі [1]. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) мають високий і надвисокий ризик виникнення ГКС [2]. У групі осіб із серцево-судинними захворюваннями визначають високу поширеність ХХН і навики. Ці захворювання мають спільні патогенетичні механізми розвитку і фактори ризику, як-от вік, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія (ДЛП), куріння, ускладнений сімейний анамнез і чоловіча стать [3].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у понад половини хворих на ішемічну хворобу серця, зокрема пацієнтів із ГКС, визначають проатерогенні зміни ліпідного спектра [4]. Результати багатоцентрового проспективного обсерваційного дослідження, що здійснене в Японії за участі пацієнтів із ГКС у 2015–2016 роках (EXPLORE-J), показали: проатерогенну ДЛП зареєстровано у 77,80 % випадків із 1944 обстежених [5].

Відомо також, що у пацієнтів із порушенням функції нирок відбуваються істотні зміни метаболізму ліпідів, що корелюють зі стадіями та прогресуванням ХХН [6]. ДЛП у пацієнтів із ХХН визначають навіть на ранніх стадіях, найчастіше вона характеризується високим рівнем тригліцеридів (ТГ) і низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у сироватці крові [7]. Так, у проспективному когортному дослідженні в Меморіальній лікарні Сунь Ятсена (Китай), до якого залучено 5345 осіб віком ≥40 років, у пацієнтів із ХХН виявлено значно вищий рівень ТГ і нижчий рівень ХС ЛПВЩ порівняно з хворими без ХХН ($p < 0,0001$). Крім того, встановлено кореляційний зв'язок між показниками ТГ, ХС ЛПВЩ, холестерину не ліпопротеїдів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ) і рівнем розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Захворюваність на ХХН мала тенденцію до зростання зі збільшенням кватилів ТГ, знижувалася зі збільшенням кватилів ХС ЛПВЩ [8]. З іншого боку, у ретроспективному перехресному дослідженні, що здійснене в Бінхай (Китай), виявили істотну негативну кореляцію між ХХН і такими змінними, як гемоглобін, тромбоцити, ХС ЛПВЩ і холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [9].

Куріння – незалежний предиктор розвитку та прогресування атерогенної ДЛП, що водночас пов'язаний

із виникненням, прогресуванням й ішемічної хвороби серця, і ХХН. Тобто чим більше сигарет викурено і чим довший стаж куріння, тим вищий ризик виникнення ГКС і ХХН [10,11,12,13]. Особи, які курять протягом багатьох років, зазвичай мають підвищений рівень загального холестерину (ЗХС), ТГ і ХС ЛПНЩ. Характерною ознакою порушення ліпідного спектра в курців є нижчий рівень ХС ЛПВЩ порівняно з особами, які не курять [15].

Фахівці Центру дослідження етіології серцево-судинних і метаболічних захворювань (Південна Корея) у когортному дослідженні за участі 1932 чоловіків і 3747 жінок встановили: куріння пов'язане з вищим рівнем ТГ і нижчим ХС ЛПВЩ. Автори визначили, що найвиразніші зміни зафіксовано в обстежених, які курили понад 20 років [16]. Оприлюднено також результати Національного опитування щодо здоров'я та харчування (NHANES), що здійснене у 2007–2018 роках. Проаналізувавши дані 15 499 учасників, дослідники встановили, що курці мали вищий загальний середній рівень ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ порівняно з опитаними, котрі не курили ($p = 0,01$, $p < 0,001$, $p = 0,005$ відповідно) [17].

Нині здійснили чимало наукових досліджень, що присвячені аналізу стану ліпідного обміну в пацієнтів із ГКС, і з ХХН. Вивчали також вплив куріння на ліпідний спектр. Втім, недостатньо вивченими залишаються особливості ДЛП у пацієнтів, якщо брати до уваги одночасно ГКС, ХХН і фактор куріння.

Мета роботи

Вивчити особливості порушень ліпідного обміну у хворих із гострим коронарним синдромом залежно від рівня швидкості клубочкової фільтрації та фактора куріння.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучили 142 пацієнтів із ГКС віком від 35 до 75 років (середній вік – $59,68 \pm 0,81$ року). Частка жінок становила 23,94 % ($n = 34$), чоловіків – 76,06 % ($n = 108$). Стан функції нирок визначили за рівнем ШКФ. Усіх пацієнтів поділили на дві групи: до першої (I) залучили 57 (40,14 %) осіб із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (середній вік – $61,10 \pm 1,09$ року); до другої (II) – 85 (59,85 %) хворих із ШКФ ≥60 мл/хв/1,73 м² (середній вік – $59,48 \pm 1,01$ року). Хворих кожної з груп поділили на

підгрупи за фактором куріння: А – 58 (40,84 %) курців (IA, IIA), Б – 84 (59,16 %) особи, які не курили (IB, IIB). Отже, в підгрупі IA – 26 (44,82 %) обстежених, IIA – 32 (55,18 %), IB – 31 (36,91 %), IIB – 53 (63,09 %) особи. Групи I та II, підгрупи IA та IB, IIA та IIB, IA та IIA порівняли за показниками ліпідного профілю.

Групи пацієнтів зіставні за супутніми захворюваннями. Частка осіб з гіпертонічною хворобою в I групі становила 66,67 % проти 65,88 % в II групі, $p > 0,05$; з цукровим діабетом – 29,82 % (I) проти 31,76 % (II), $p > 0,05$; із зайвою масою тіла (ІМТ 25,0–29,9 кг/м²) – 42,11 % (I) проти 44,71 % (II), $p > 0,05$, з ожирінням (ІМТ 30,0–34,9 кг/м²) – 19,30 % (I) проти 22,35 % (II), $p > 0,05$. Не виявлено вірогідної різниці між групами дослідження за факторами ризику.

Кров для дослідження брали зранку натще на першу – другу добу госпіталізації хворих з приводу ГКС у Центр серця і судин, відділення кардіології та реперфузійної терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова». Вивчили такі показники ліпідного профілю: ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ у сироватці крові ферментативним методом. Показники ліпідного спектра крові встановили на базі лабораторії медичного центру Святої Параскеви на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Integra 400 plus, ферментативним методом – ЗХС, прямим методом – ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ, ензиматичним колориметричним методом – ТГ із використанням наборів реактивів для кількісного визначення Холестерин-Ф, Холестерин-LDL Ф, Холестерин-HDL Ф, Тригліцериди Ф виробництва ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна).

Для оцінювання функціонального стану нирок у пацієнтів, які залучені до дослідження, розраховували ШКФ за формулою CKD-EPI Creatinine Equation (2021). Використали калькулятор eGFR, рекомендований National Kidney Foundation. Як критерій наявності ХХН визначили ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² за KDIGO (2012).

У всіх курців, які взяли участь у дослідженні, обчислили показник навантаження курінням – індекс куріння (ІК) за формулою: $ІК = Ч \times С / 20$, де Ч – кількість вичурених сигарет (за добу), С – стаж куріння (роки).

Критерії залучення до дослідження – ХХН I–IV стадій, вік 35–75 років. У дослідження не залучали хворих із серцевою недостатністю IIB–III ст., ХХН V стадії, інфекційними, імунними, онкологічними, гематологічними, психічними захворюваннями, порушенням мозкового кровообігу в анамнезі, коматозними станами. Усі пацієнти підписали інформовану добровільну згоду на участь у науковому дослідженні.

Статистично результати опрацювали, застосувавши пакет програм Microsoft Office Excel 2021 та Statistica 10.0. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Всі дані відповідали закону нормального розподілу. Вірогідність відмінностей показників, що встановлені у різних групах, визначили, використавши t-критерій достовірності Стьюдента. Дані описової статистики наведено як середні величини та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для порівнювання показників у відсотках використали метод χ^2 . Для оцінювання взаємозв'язків застосували кореляційний аналіз за Пірсоном (r): якщо $r = 0,10$ – $0,29$, зв'язок визначено як слабкий; якщо $r = 0,30$ – $0,69$, –

помірний; якщо $r \geq 0,7$, – сильний зв'язок сполучення ознак. Різницю показників вважали достовірною при рівні значущості >95 % ($p < 0,05$).

Дослідження відповідає принципам біоетики, що викладені у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної організації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», та схвалено Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол від 20.12.2021 р. № 10).

Результати

Відомо, що зниження ШКФ супроводжується погіршенням стану ліпідного обміну [18]. Під час дослідження, що здійснили, у I групі, тобто у хворих із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² встановили достовірно вищі на 21–31 % середні рівні ХС ЛПНЩ та ХС не-ЛПВЩ порівняно з II групою. Зокрема, ХС ЛПНЩ у них вищий на 31,01 % ($3,45 \pm 0,22$ ммоль/л (I) проти $2,38 \pm 0,16$ ммоль/л (II), $p < 0,01$), ХС не-ЛПВЩ вищий на 21,29 % ($4,65 \pm 0,25$ ммоль/л (I) проти $3,66 \pm 0,18$ ммоль/л (II), $p < 0,01$). Крім того, у пацієнтів I групи визначили на 11–18 % вищі рівні ЗХС, ТГ і нижчий рівень ХС ЛПВЩ. Так, ЗХС у них вищий на 14,66 % ($5,59 \pm 0,24$ ммоль/л (I) проти $4,77 \pm 0,17$ ммоль/л (II), $p < 0,01$), ТГ вищий на 11,16 % ($0,94 \pm 0,03$ ммоль/л (I) проти $1,99 \pm 0,09$ ммоль/л (II), $p < 0,05$), ХС ЛПВЩ нижчий на 18,26 % ($0,94 \pm 0,03$ ммоль/л (I) проти $1,15 \pm 0,03$ ммоль/л (II), $p < 0,05$) (табл. 1).

Проаналізували ліпідний профіль пацієнтів із ГКС, враховуючи одночасно і стан ниркової функції, й фактор куріння. Результати дослідження показали: у підгрупах курців (IA, IIA) порівняно з обстеженими, які не курили (IB, IIB), зареєстровано достовірно вищі на 22–36 % середні рівні проатерогенних фракцій ліпідів, на 11–16 % нижчі рівні антиатерогенного ХС ЛПВЩ. Так, в IA підгрупі порівняно з IB виявили вірогідне підвищення на 22,44 % рівня ЗХС ($6,37 \pm 0,36$ ммоль/л (IA) проти $4,94 \pm 0,29$ ммоль/л (IB), $p < 0,01$), на 27,16 % – ХС ЛПНЩ ($4,05 \pm 0,35$ ммоль/л (IA) проти $2,95 \pm 0,27$ ммоль/л (IB), $p < 0,05$), на 27,27 % – ТГ ($2,64 \pm 0,22$ ммоль/л (IA) проти $1,91 \pm 0,18$ ммоль/л (IB), $p < 0,01$), на 28,05 % – ХС не-ЛПВЩ ($5,49 \pm 0,38$ ммоль/л (IA) проти $3,95 \pm 0,29$ ммоль/л (IB), $p < 0,05$), а також зафіксовано зниження рівня ХС ЛПВЩ на 11,11 % ($0,88 \pm 0,05$ ммоль/л (IA) проти $0,99 \pm 0,44$ ммоль/л (IB), $p < 0,05$).

У IIA підгрупі порівняно з IIB встановили на 22,52 % достовірно вищий рівень ЗХС ($5,55 \pm 0,27$ ммоль/л (IIA) проти $4,30 \pm 0,21$ ммоль/л (IIB), $p < 0,01$), на 36,36 % – ХС ЛПНЩ ($3,08 \pm 0,23$ ммоль/л (IIA) проти $1,96 \pm 0,20$ ммоль/л (IIB), $p < 0,01$), на 18,75 % – ТГ ($2,24 \pm 0,14$ ммоль/л (IIA) проти $1,82 \pm 0,11$ ммоль/л (IIB), $p < 0,01$), на 31,94 % – ХС не-ЛПВЩ ($4,57 \pm 0,28$ ммоль/л (IIA) проти $3,11 \pm 0,21$ ммоль/л (IIB), $p < 0,01$), а також на 16,80 % нижчий рівень ХС ЛПВЩ ($0,99 \pm 0,66$ ммоль/л (IIA) проти $1,19 \pm 0,04$ ммоль/л (IIB), $p < 0,01$) (табл. 1).

Щодо підгруп курців, то у хворих із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² (IA) порівняно з курцями із ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² (IIA) встановлено на 13–23 % вірогідно вищі середні рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ і ХС не-ЛПВЩ. Зокрема, ЗХС у них вищий на 12,87 % ($6,37 \pm 0,36$ ммоль/л (IA) проти $5,55 \pm 0,27$ ммоль/л (IIA), $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ – на 23,95 %

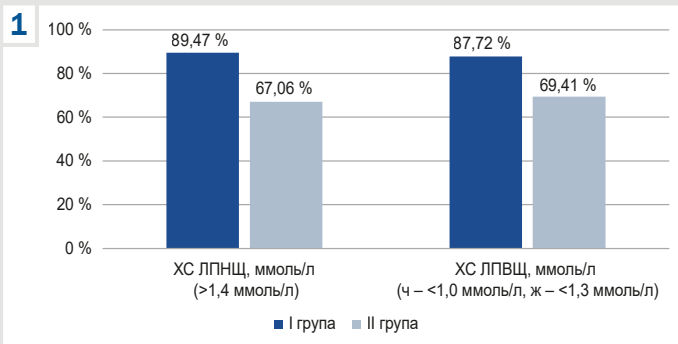


Рис. 1. Розподіл пацієнтів із гострим коронарним синдромом із I та II груп із відхиленням показників ліпідного спектра від цільових рівнів.

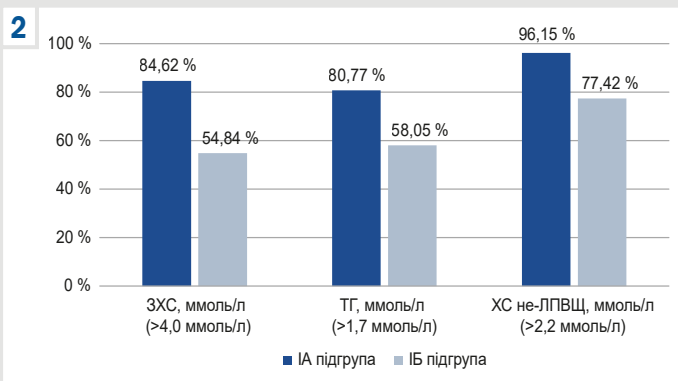


Рис. 2. Розподіл пацієнтів із гострим коронарним синдромом із IA та IB підгруп із відхиленням показників ліпідного спектра від цільових рівнів.

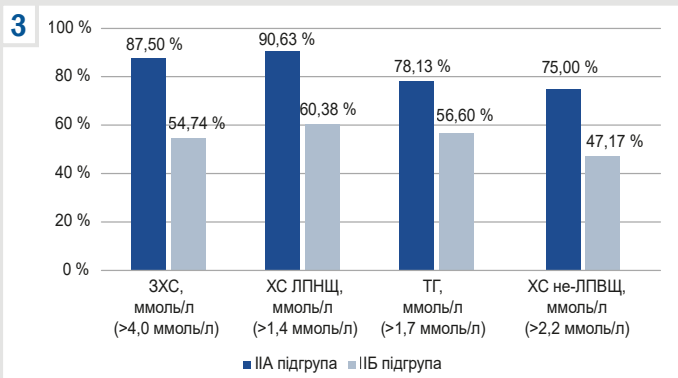


Рис. 3. Розподіл пацієнтів із гострим коронарним синдромом із IIA та IIB підгруп із відхиленням показників ліпідного спектра від цільових рівнів.

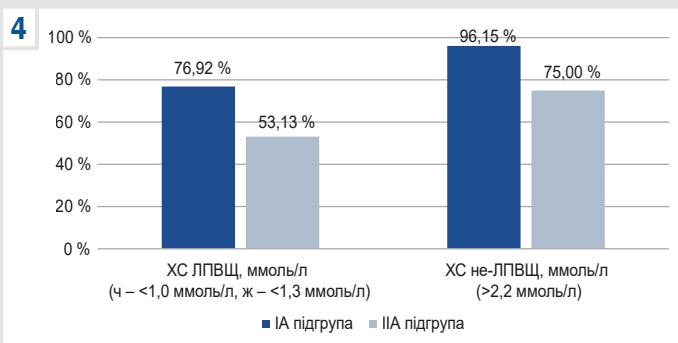


Рис. 4. Розподіл пацієнтів із гострим коронарним синдромом з IA та IIA підгруп із відхиленням показників ліпідного спектра від цільових рівнів.

(4,05 ± 0,35 ммоль/л (IA) проти 3,08 ± 0,23 ммоль/л (IIA), p < 0,05), ХС не-ЛПВЩ – на 18,21 % (5,49 ± 0,38 ммоль/л (IA) проти 4,57 ± 0,28 ммоль/л (IIA), p < 0,05) (табл. 1).

Зауважимо, що найвиразніші проатерогенні порушення ліпідного спектра зафіксували у хворих із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² і фактором куріння (IA).

Пацієнти з ГКС мають дуже високий загальний ризик серцево-судинних захворювань, на збільшення якого істотно впливають ХХН і фактор куріння. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS), у 2019 році визначено цільові рівні ліпідного профілю, які для осіб дуже високого ризику серцево-судинних захворювань становлять: ЗХС – <4 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – <1,4 ммоль/л, ХС ЛПВЩ у чоловіків – >1,0 ммоль/л, у жінок – >1,3 ммоль/л, ТГ – <1,7 ммоль/л, ХС не-ЛПВЩ – <2,2 ммоль/л.

У групах дослідження здійснили розподіл хворих, які мали вищі від цільових рівні проатерогенних фракцій ліпідного спектра. Визначили достовірно більші на 18–22 % частки осіб із перевищенням цільового рівня ХС ЛПНЩ і нижчим від цільового рівнем ХС ЛПВЩ у I групі порівняно з II: ХС ЛПНЩ – більша на 22,41 % (89,47 ± 4,06 % (I) проти 67,06 ± 5,10 % (II), p < 0,01), ХС ЛПВЩ – менша на 18,31 % (87,72 ± 4,35 % (I) проти 69,41 ± 5,00 % (II), p < 0,05) (рис. 1, табл. 2).

Встановлено достовірно більші на 19–29 % частки осіб із перевищенням цільових рівнів ЗХС, ТГ і ХС не-ЛПВЩ в IA підгрупі порівняно з IB: ЗХС – на 29,78 % (84,62 ± 7,08 % (IA) проти 54,84 ± 8,94 % (IB), p < 0,05), ТГ – на 22,71 % (80,77 ± 7,73 % (IA) проти 58,05 ± 8,86 % (IB), p < 0,05), ХС не-ЛПВЩ – на 18,73 % (96,15 ± 3,77 % (IA) проти 77,42 ± 7,51 % (IB), p < 0,05) (рис. 2, табл. 2).

У підгрупі IIA порівняно з IIB визначили достовірно більші на 27–37 % частки осіб із перевищенням цільових рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ і ХС не-ЛПВЩ, зокрема ЗХС – на 32,78 % (87,50 ± 5,85 % (IIA) проти 54,72 ± 6,84 % (IIB), p < 0,01), ХС ЛПНЩ – на 30,25 % (90,63 ± 5,15 % (IIA) проти 60,38 ± 6,72 % (IIB), p < 0,01), ТГ – на 27,55 % (78,13 ± 7,31 % (IIA) проти 56,60 ± 6,81 % (IIB), p < 0,05), ХС не-ЛПВЩ – на 27,83 % (75,00 ± 7,65 % (IIA) проти 47,17 ± 6,86 % (IIB), p < 0,01) (рис. 3, табл. 2).

У підгрупах курців, тобто в IA порівняно з IIA, визначили достовірно вищі на 21–24 % частки пацієнтів із нижчим від цільового рівнем ХС ЛПВЩ і перевищенням цільового рівня ХС не-ЛПВЩ: ХС ЛПВЩ – на 23,79 % (76,92 ± 8,26 % (IA) проти 53,13 ± 8,82 % (IIA), p < 0,05), ХС не-ЛПВЩ – на 21,15 % (96,15 ± 3,77 % (IA) проти 75,00 ± 7,65 % (IIA), p < 0,05) (рис. 4, табл. 2).

Проаналізували ІК у підгрупах хворих-курців (IA, IIA). Так, в IA підгрупі у половини осіб (50,00 ± 9,81 %) ІК становив 20–30 пачко-років, у більше ніж 1/4 обстежених (26,92 ± 8,70 %) ІК дорівнював >30 пачко-років, у решти осіб (23,08 ± 8,26 %) – ІК <20 пачко-років. У IIA підгрупі в половині випадків (50,00 ± 8,84 %) ІК становив <20 пачко-років, у третини (34,38 ± 8,40 %) ІК дорівнював 20–30 пачко-років, у решти (15,63 ± 6,42 %) – ІК >30 пачко-років (рис. 5, 6).

Під час аналізу кореляцій між рівнями ліпідного профілю та ШКФ визначили достовірні зворотні середньої сили та сильні кореляційні зв'язки, що підтверджують вплив атерогенезу на зниження функції нирок. Так, оці-

Таблиця 1. Показники ліпідного спектра крові у пацієнтів із гострим коронарним синдромом залежно від фактора куріння

Показник, одиниці вимірювання	I група			II група		
	I група, n = 57	IA підгрупа, n = 26	IB підгрупа, n = 31	II група, n = 85	IIA підгрупа, n = 32	IIБ підгрупа, n = 53
ЗХС, ммоль/л	5,59 ± 0,24**	6,37 ± 0,36**#	4,94 ± 0,29	4,77 ± 0,17	5,55 ± 0,27**	4,30 ± 0,21
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,45 ± 0,22**	4,05 ± 0,35*#	2,95 ± 0,27	2,38 ± 0,16	3,08 ± 0,23**	1,96 ± 0,20
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,94 ± 0,03*	0,88 ± 0,05*	0,99 ± 0,04	1,15 ± 0,03	0,99 ± 0,06**	1,19 ± 0,04
ТГ, ммоль/л	2,24 ± 0,14*	2,64 ± 0,22**	1,91 ± 0,18	1,99 ± 0,09	2,24 ± 0,14*	1,82 ± 0,11
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	4,65 ± 0,25**	5,49 ± 0,38*#	3,95 ± 0,29	3,66 ± 0,18	4,57 ± 0,28**	3,11 ± 0,21

*: $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між показниками, **: $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей між показниками; #: $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між IA та IIA підгрупами.

Таблиця 2. Розподіл за фактором куріння пацієнтів із гострим коронарним синдромом I та II груп із відхиленням показників ліпідного спектра від цільових рівнів

Показник, одиниці вимірювання	I група			II група		
	I група, n = 57	IA підгрупа, n = 26	IB підгрупа, n = 31	II група, n = 85	IIA підгрупа, n = 32	IIБ підгрупа, n = 53
ЗХС, ммоль/л (>4,0 ммоль/л)	70,18 ± 6,06 % (n = 40)	84,62 ± 7,08 %* (n = 22)	54,84 ± 8,94 % (n = 17)	57,65 ± 5,36 % (n = 49)	87,50 ± 5,85 %** (n = 28)	54,72 ± 6,84 % (n = 29)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л (>1,4 ммоль/л)	89,47 ± 4,06 %** (n = 51)	88,46 ± 6,27 % (n = 23)	83,87 ± 6,61 % (n = 26)	67,06 ± 5,10 % (n = 57)	90,63 ± 5,15** (n = 29)	60,38 ± 6,72 % (n = 32)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л (ч < -1,0 ммоль/л, ж < -1,3 ммоль/л)	87,72 ± 4,35 %* (n = 50)	76,92 ± 8,26 %# (n = 20)	70,97 ± 8,15 % (n = 22)	69,41 ± 5,00 % (n = 59)	53,13 ± 8,82 % (n = 17)	50,94 ± 6,87 % (n = 27)
ТГ, ммоль/л (>1,7 ммоль/л)	68,42 ± 6,12 % (n = 39)	80,77 ± 7,73 %* (n = 21)	58,06 ± 8,86 % (n = 18)	60,00 ± 5,31 % (n = 51)	78,13 ± 7,31 %* (n = 25)	56,60 ± 6,81 % (n = 30)
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л (>2,2 ммоль/л)	91,23 ± 3,75 % (n = 52)	96,15 ± 3,77 %*# (n = 25)	77,42 ± 7,51 % (n = 24)	81,18 ± 4,24 % (n = 69)	75,00 ± 7,65 %** (n = 24)	47,17 ± 6,86 % (n = 25)

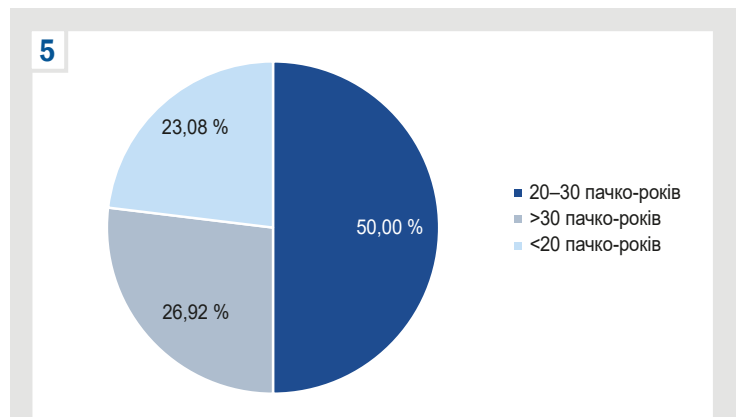
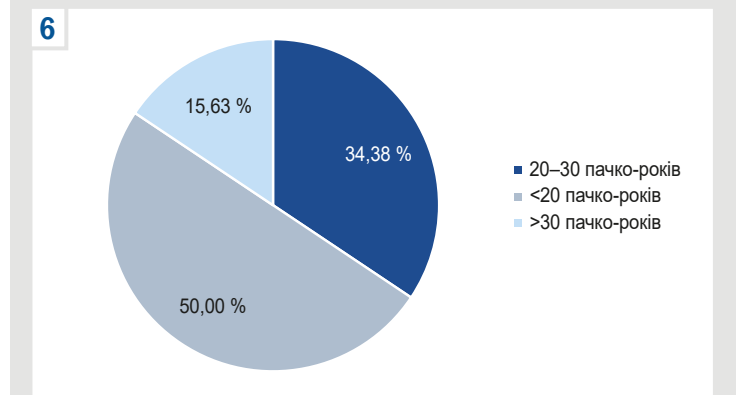
*: $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між показниками, **: $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей між показниками; #: $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між IA та IIA підгрупами; ##: $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей між IA та IIA підгрупами.

нивши взаємозв'язок між середніми рівнями ліпідів і ШКФ у I групі, визначили середньої сили зворотну кореляцію між ЗХС ($r = -0,37$, $p < 0,01$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,38$, $p < 0,01$), ХС не-ЛПВЩ ($r = -0,35$, $p < 0,01$) і рівнем ШКФ. У II групі встановлено середньої сили зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС ($r = -0,53$, $p < 0,01$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,48$, $p < 0,01$), ХС не-ЛПВЩ ($r = -0,52$, $p < 0,01$) і рівнем ШКФ (табл. 3).

Проаналізували кореляційний зв'язок між середніми рівнями ліпідів і ШКФ у підгрупах курців (IA, IIA) і обстежених, які не курили (IB, IIБ). В IA підгрупі виявлено середньої сили зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС ($r = -0,46$, $p = 0,01$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,37$, $p = 0,05$), ТГ ($r = -0,51$, $p < 0,01$) та ХС не-ЛПВЩ ($r = -0,44$, $p < 0,05$) і рівнем ШКФ. У IIA підгрупі встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС ($r = -0,73$, $p < 0,01$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,74$, $p < 0,01$), ХС не-ЛПВЩ ($r = -0,79$, $p < 0,01$) і рівнем ШКФ, а також середньої сили прямий кореляційний зв'язок між рівнями ХС ЛПВЩ ($r = 0,32$, $p = 0,05$) і ШКФ (табл. 3).

У IB підгрупі визначили середньої сили зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС ($r = -0,53$, $p < 0,01$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,60$, $p < 0,01$), ХС не-ЛПВЩ ($r = -0,53$, $p < 0,01$) і рівнем ШКФ. У IIБ підгрупі виявили середньої сили зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС ($r = -0,57$, $p < 0,01$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,47$, $p < 0,01$), ХС не-ЛПВЩ ($r = -0,53$, $p < 0,01$) і рівнем ШКФ (табл. 3).

Аналіз кореляційних зв'язків між показниками ліпідного профілю та ІК дав змогу встановити прямі достовірні середньої сили кореляційні залежності. Так, у хворих-курців із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² (IA) зафіксовано прямий вірогідний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС ($r = 0,49$, $p < 0,01$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,48$, $p < 0,01$), ТГ ($r = 0,43$, $p < 0,05$), ХС не-ЛПВЩ ($r = 0,47$,

**Рис. 5.** Розподіл пацієнтів із гострим коронарним синдромом IA підгрупи (%) за індексом куріння (пачко-роки).**Рис. 6.** Розподіл пацієнтів із гострим коронарним синдромом IIA підгрупи (%) за індексом куріння (пачко-роки).

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного профілю та рівнем ШКФ у пацієнтів із ГКС I та II груп залежно від фактора куріння

Пацієнти	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л
	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)				
I група, n = 57	-0,37**	-0,38**	-0,03	-0,11	-0,35**
II група, n = 85	-0,53**	-0,48**	0,02	-0,20	-0,52**
IA підгрупа, n = 26	-0,46**	-0,37**	-0,01	-0,51**	-0,44*
IIA підгрупа, n = 32	-0,73**	-0,74**	0,32*	-0,19	-0,79**
IB підгрупа, n = 31	-0,53**	-0,60**	0,03	0,08	-0,53**
IIB підгрупа, n = 53	-0,57**	-0,47**	-0,15	-0,29	-0,53**

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей показників.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між показниками ліпідного профілю та індексом куріння у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (IA та IIA підгрупи)

Пацієнти	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л
	ІК (пачко-роки)				
IA підгрупа, n = 26	0,49**	0,48**	0,03	0,43*	0,47**
IIA підгрупа, n = 32	0,51**	0,55**	-0,18	-0,03	0,55**

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей показників.

$p < 0,01$) та ІК. У хворих-курців із ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² (IIA) встановили прямий вірогідний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС ($r = 0,51$, $p < 0,01$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,55$, $p < 0,01$), ХС не-ЛПВЩ ($r = 0,55$, $p < 0,01$) та ІК. Отже, зі збільшенням ІК у хворих-курців із ГКС, які залучені до підгруп IA та IIA, визначали зростання проатерогенної ДЛП.

Обговорення

У результаті дослідження показано, що і зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², і фактор куріння є значущими чинниками розвитку проатерогенної ДЛП. Встановили, що рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів I групи на 31,01% вищий, ніж у хворих II; це свідчить про істотно вищий серцево-судинний і нирковий ризик у них. Зіставні дані одержали в результаті обстеження 1886 пацієнтів із ХХН, що були залучені до когортного дослідження в Кореї. Автори виявили щільний зв'язок між рівнем ХС ЛПНЩ і ризиком серцево-судинних подій, на який впливала функція нирок: вищі рівні ХС ЛПНЩ пов'язані з більшим ризиком прогресування ХХН [19].

У нашому дослідженні у хворих I групи встановили на 11,16 % вищий рівень ТГ порівняно з пацієнтами II групи. Втім, у проспективному когортному дослідженні (Korean Cohort Study for Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease), у якому брали участь 2158 осіб із ХХН без діалізу, виявили: високий рівень ТГ у сироватці крові незалежно пов'язаний із погіршенням функції нирок (визначали за рівнем розрахункової ШКФ та альбумін-креатиніновим індексом у сечі) [20].

У дослідженні за участю 2168 пацієнтів із ХХН (Korean Cohort Study for Outcome in Patients With Chronic Kidney Disease) встановили достовірну різницю між рівнями ХС ЛПВЩ і зниженням функції нирок [21]. Подібні дані одержали у нашому дослідженні: рівень ХС ЛПВЩ виявився нижчим на 18,26 % у I групі, тобто у хворих із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², порівняно з пацієнтами II групи.

У дослідженні KNOW-СКД, у якому взяли участь 2152 пацієнти із ХХН без діалізу, виявлено достовірний зв'язок між рівнем ХС не-ЛПВЩ і зниженою функцією нирок [22].

Зіставні результати одержали у дослідженні, що здійснили: встановлено вищий на 21,29 % рівень ХС не-ЛПВЩ у хворих із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² (I група) порівняно з пацієнтами із ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² (II група).

Незалежно від рівня ШКФ у кожній із двох підгруп курців (IA, IIA) порівняно з пацієнтами, які не курили (IB, IIB), виявили вірогідне підвищення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ та зниження ХС ЛПВЩ. Подібні дані отримали у результаті дослідження, що здійснене у Тайвані в 2001–2010 роках за участі 114 082 дорослих й осіб похилого віку. Результати аналізу лабораторних показників показали: у курців зафіксовано достовірно вищий рівень ЗХС, ТГ, С-реактивного протеїну, глюкози, а також нижчий рівень ХС ЛПВЩ порівняно з даними пацієнтів, які не курили [23]. В іншому дослідженні (Осака, Японія), до якого залучено 34 497 чоловіків і жінок, показано: у курців обох статей встановлені значно вищі середні рівні ТГ, ХС ЛПНЩ і нижчий рівень ХС ЛПВЩ порівняно з чоловіками і жінками, які не курили; курці, які покинули цю звичку, мали проміжні показники ліпідів щодо курців і обстежених, які не курять [24].

Ці результати підтверджують несприятливий вплив на ліпідний профіль навіть після припинення куріння. Це є додатковим аргументом для відмови від куріння.

Результати дослідження, яке здійснили, доповнюють і підтверджують опубліковані іншими науковцями сучасні дані про те, що і ХХН, і куріння посилюють атерогенну ДЛП як окремі чинники [14]. Втім, особливо треба наголосити на тому, що в результаті аналізу ліпідного профілю в пацієнтів із ГКС, ХХН і фактором куріння встановлено найвиразніші проатерогенні порушення ліпідного спектра саме у хворих з ГКС із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² і фактором куріння (IA).

Висновки

1. В осіб із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² (I група) порівняно з хворими із ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² (II група) встановлено достовірно вищі рівні проатерогенних фракцій ліпідів: ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ – на 21–31 %, ЗХС, ТГ – на 11–18 %; а також визначили нижчі рівні антиатерогенного

ХС ЛПВЩ. Крім того, у I групі встановили на 20 % більшу частку осіб із перевищенням цільового рівня ХС ЛПНЩ і з нижчим від цільового рівень ХС ЛПВЩ порівняно з II групою; встановлено середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ і рівнем ШКФ.

2. Незалежно від рівня ШКФ у кожній із двох підгруп курців (IA, IIA) і осіб, які не курили (IB, IIB), виявлено на 11–36 % достовірне підвищення рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ і зниження ХС ЛПВЩ. Визначили достовірно більші на 19–37 % більші частки осіб із перевищеними проатерогенними фракціями ліпідів.

3. Найвизрашніші проатерогенні порушення ліпідного спектра визначили у хворих із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² і фактором куріння (IA): ЗХС (6,37 ± 0,36 ммоль/л), ХС ЛПНЩ (4,05 ± 0,35 ммоль/л), ТГ (2,52 ± 0,21 ммоль/л), ХС не-ЛПВЩ (5,49 ± 0,38 ммоль/л), ХС ЛПВЩ (0,88 ± 0,05 ммоль/л). У цій підгрупі визначили також найбільшу частку осіб із перевищеними цільовими рівнями проатерогенних фракцій ліпідів і з нижчим від цільового рівнем ХС ЛПВЩ порівняно з IB та IIA підгрупами.

4. В IA підгрупі виявили достовірний зворотний середньої сили кореляційний зв'язок між проатерогенними фракціями ліпідів (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ) і рівнем ШКФ, а також прямий середньої сили кореляційний зв'язок з індексом куріння.

Перспективи подальших наукових досліджень полягають у вивченні стану ліпідного профілю у пацієнтів із ГКЗ залежно від рівня альбумін-креатинінового індексу та фактора куріння.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.06.2024

Після доопрацювання / Revised: 25.06.2024

Схвалено до друку / Accepted: 02.07.2024

Відомості про авторів:

Яджин О. В., PhD-аспірант, асистент каф. сімейної медицини ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4736-4269

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

ORCID ID: 0000-0002-6153-0457

Information about the authors:

Yadzhyn O. V., MD, PhD-student, Assistant of the Department of Family Medicine FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

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

References

- Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, Lawrence-Wright MB, Giugliano RP. Acute coronary syndromes. *Lancet*. 2022;399(10332):1347-58. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02391-6
- Schuetz K, Marx N, Lehrke M. The Cardio-Kidney Patient: Epidemiology, Clinical Characteristics and Therapy. *Circ Res*. 2023;132(8):902-14. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321748
- Vallianou NG, Mitesh S, Gkogkou A, Geladari E. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(1):55-63. doi: 10.2174/1573403X14666180711124825
- Wang Q, Liang C. Role of Lipid-Lowering Therapy in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal Attainment: Focus on Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(6):658-70. doi: 10.1097/FJC.0000000000000914
- Nakamura M, Ako J, Arai H, Hirayama A, Murakami Y, Nohara A, et al. Investigation into Lipid Management in Acute Coronary Syndrome Patients from the EXPLORE-J Study. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(6):559-72. doi: 10.5551/jat.45583
- Baek J, He C, Afshinnia F, Michailidis G, Pennathur S. Lipidomic approaches to dissect dysregulated lipid metabolism in kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(1):38-55. doi: 10.1038/s41581-021-00488-2
- Suh SH, Kim SW. Dyslipidemia in Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Overview. *Diabetes Metab J*. 2023;47(5):612-29. doi: 10.4093/dmj.2023.0067
- Liao S, Lin D, Feng Q, Li F, Qi Y, Feng W, et al. Lipid Parameters and the Development of Chronic Kidney Disease: A Prospective Cohort Study in Middle-Aged and Elderly Chinese Individuals. *Nutrients*. 2022;15(1):112. doi: 10.3390/nu15010112
- Xu L, Li D, Song Z, Liu J, Zhou Y, Yang J, et al. The association between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and chronic kidney disease in a Chinese adult population: a cross-sectional study. *Ren Fail*. 2024;46(1):2331614. doi: 10.1080/0886022X.2024.2331614
- Jeong W. Association between dual smoking and dyslipidemia in South Korean adults. *PLoS One*. 2022;17(7):e0270577. doi: 10.1371/journal.pone.0270577
- Moradinazar M, Pasdar Y, Najafi F, Shahsavari S, Shakiba E, Hamzeh B, et al. Association between dyslipidemia and blood lipids concentration with smoking habits in the Kurdish population of Iran. *BMC Public Health*. 2020;20(1):673. doi: 10.1186/s12889-020-08809-z
- Lee S, Kang S, Joo YS, Lee C, Nam KH, Yun HR, et al. Smoking, Smoking Cessation, and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From KNOW-CKD Study. *Nicotine Tob Res*. 2021;23(1):92-8. doi: 10.1093/ntr/ntaa071
- Oliveira Coelho F, Andrade L. Smoking and Kidney Disease: Risk Factors, Challenges, and Preventive Strategies. *Contrib Nephrol*. 2021;199:179-87. doi: 10.1159/000517749
- Dhungana SP, Mahato AK, Ghimire R, Shreewastav RK. Prevalence of Dyslipidemia in Patients with Acute Coronary Syndrome Admitted at Tertiary Care Hospital in Nepal: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020;58(224):204-8. doi: 10.31729/jnma.4765
- Saeed D, Reza T, Shahzad MW, Karim Mandokhail A, Bakht D, Qizilbash FH, et al. Navigating the Crossroads: Understanding the Link Between Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Health. *Cureus*. 2023;15(12):e51362. doi: 10.7759/cureus.51362
- Kim SK, Kim HC, Shim JS, Kim DJ. Effects of cigarette smoking on blood lipids in Korean men: Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center cohort. *Korean J Intern Med*. 2020;35(2):369-82. doi: 10.3904/kjim.2019.133
- Li Z, Zhu G, Chen G, Luo M, Liu X, Chen Z, et al. Distribution of lipid levels and prevalence of hyperlipidemia: data from the NHANES 2007-2018. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):111. doi: 10.1186/s12944-022-01721-y
- Valdivielso JM, Rodríguez-Puyol D, Pascual J, Barrios C, Bermúdez-López M, Sánchez-Niño MD, et al. Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease: More, Less, or Just Different? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(10):1938-66. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312705
- Lee C, Park JT, Chang TI, Kang EW, Nam KH, Joo YS, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease: Results from the KNOW-CKD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(2):410-9. doi: 10.1016/j.numecd.2021.09.037
- Suh SH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Bae EH, Oh KH, et al. Serum triglycerides level is independently associated with renal outcomes in patients with non-dialysis chronic kidney disease: Results from KNOW-CKD study. *Front Nutr*. 2022;9:1037618. doi: 10.3389/fnut.2022.1037618
- Nam KH, Chang TI, Joo YS, Kim J, Lee S, Lee C, et al. Association Between Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From the KNOW-CKD. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(6):e011162. doi: 10.1161/JAHA.119.011162
- Suh SH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, et al. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Progression of Chronic Kidney Disease: Results from the KNOW-CKD Study. *Nutrients*. 2022;14(21):4704. doi: 10.3390/nu14214704
- Muga MA, Owili PO, Hsu CY, Chao JC. Association of lifestyle factors with blood lipids and inflammation in adults aged 40 years and above: a population-based cross-sectional study in Taiwan. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1346. doi: 10.1186/s12889-019-7686-0
- Nakamura M, Yamamoto Y, Imaoka W, Kuroshima T, Toragai R, Ito Y, et al. Relationships between Smoking Status, Cardiovascular Risk Factors, and Lipoproteins in a Large Japanese Population. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(9):942-53. doi: 10.5551/jat.56838

Особливості кардіального ремоделювання та рівнів GDF 15 та NTproBNP у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду залежно від давності перенесеного інфаркту міокарда

Я. В. Земляний¹ *A,B,C,D,F, Н. А. Земляна¹ A,D,E

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:

серцева недостатність, інфаркт міокарда, серцеві біомаркери, кардіальне ремоделювання.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 5(146).
С. 366-370

*E-mail:

jarlord@gmail.com

Мета роботи – визначити взаємозв'язки між концентраціями фактора росту і диференціювання 15 (GDF 15) та NTproBNP у сироватці крові й особливостями ремоделювання серця у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНЗФВ) залежно від давності перенесеного інфаркту міокарда з зубцем Q (ІМ).

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на базі кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради. Обстежили 72 хворих (середній вік – $62,1 \pm 1,7$ року) на СНЗФВ, які перенесли ІМ. Пацієнтів поділили на дві групи залежно від давності перенесеного ІМ. Хворих обстежили за допомогою двовимірної ехокардіографії на апараті MyLab50 (Esaote, Італія) за рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії. Концентрації GDF 15 та NTproBNP у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реактивів Elabscience (США).

Результати. У першій і другій групах пацієнтів, які перенесли ІМ протягом року, встановлено достовірне підвищення GDF 15 (на $66,1\%$ та $74,7\%$ відповідно, $p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Рівень GDF 15 достовірно вищий (на $41,8\%$, $p < 0,05$) в групі пацієнтів, котрі перенесли ІМ у період від 1 до 2 років, порівняно з хворими, які перенесли ІМ протягом року. Концентрація NTproBNP у сироватці крові вірогідно вища у групах СНЗФВ порівняно з групою контролю (на $84,7\%$ та $87,2\%$ відповідно, $p < 0,05$). У другій групі хворих із давністю перенесеного ІМ від 1 до 2 років визначили достовірне збільшення кінцево-систолического об'єму (на $11,8\%$, $p < 0,05$), кінцево-діастолічного об'єму (на $22,3\%$, $p < 0,05$), індексу маси міокарда лівого шлуночка (на $19,1\%$, $p < 0,05$) та співвідношення E/e' (на $20,9\%$, $p < 0,05$) порівняно з пацієнтами першої групи. Визначили вірогідний прямий взаємозв'язок між давністю перенесеного ІМ і концентрацією GDF 15 ($r = 0,58$, $p < 0,05$), товщиною міжшлуночкової перетинки в діастолу ($r = 0,61$, $p < 0,05$) та індексом маси міокарда лівого шлуночка ($r = 0,63$, $p < 0,05$), GDF 15 та E/e' ($r = 0,37$, $p < 0,05$), GDF 15 та індексом об'єму лівого передсердя ($r = 0,41$, $p < 0,05$), GDF 15 та NTproBNP ($r = 0,56$, $p < 0,05$).

Висновки. У хворих на СНЗФВ із більшою давністю перенесеного ІМ визначили прогресування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка з дилатацією камер серця та наступним розвитком діастолічної дисфункції. Давність перенесеного ІМ у хворих на СНЗФВ асоціювалася з концентрацією GDF 15 у сироватці крові, товщиною міжшлуночкової перетинки та індексом маси міокарда лівого шлуночка. Концентрація GDF 15 у сироватці крові достовірно корелювала з погіршенням діастолічної функції лівого шлуночка, як-от збільшенням співвідношення E/e' та індексу об'єму лівого передсердя.

Keywords:

heart failure, myocardial infarction, cardiac biomarkers, cardiac remodeling.

Zaporozhye Medical Journal.
2024;26(5):366-370

Features of cardiac remodeling and GDF 15 and NTproBNP levels in patients with heart failure and preserved ejection fraction depending on the history of myocardial infarction

Ya. V. Zemlianyi, N. A. Zemliana

Aim. To determine the relationships between serum concentrations of growth and differentiation factor 15 (GDF 15) and NTproBNP and features of heart remodeling in patients with heart failure and preserved ejection fraction (HFPEF) depending on the history of Q-myocardial infarction (MI).

Materials and methods. The study was performed on the basis of the Cardiology Department of the Municipal non-profit Enterprise "City Hospital of Urgent and Emergency Medical Care" of Zaporizhzhia City Council. 72 patients (mean age 62.1 ± 1.7 years) with HFPEF after MI were enrolled. The patients were divided into two groups depending on the time of previous MI. The patients were examined using two-dimensional echocardiography on a MyLab50 device (Esaote, Italy) according to the recommendations of the American Society of Echocardiography. Serum concentrations of GDF 15 and NTproBNP were measured by enzyme immunoassay using Elabscience reagent kits (USA).

Results. In the 1st and 2nd groups of patients who suffered MI within a year, a significant increase in GDF 15 has been found (by 66.1% and 74.7% , respectively; $p < 0.05$) compared to the control group. The level of GDF 15 was significantly higher (by 41.8% , $p < 0.05$) in the group of patients who had MI over a one-to-two-year period as compared to those who had MI within one year. The serum concentration of NTproBNP was also significantly higher in HFPEF groups compared to the control group (by 84.7% and 87.2% , respectively, $p < 0.05$). In the 2nd group of patients with the history of MI between 1 and 2 years, a significant increase in end-systolic volume (by 11.8% , $p < 0.05$), end-diastolic volume (by 22.3% , $p < 0.05$), left ventricular myocardial mass index (by 19.1% , $p < 0.05$) and the E/e' ratio (by 20.9% , $p < 0.05$) has been revealed as compared to the 1st patient group. A strong direct correlation has been shown between the time of MI occurrence and the concentration of GDF 15 ($r = 0.58$, $p < 0.05$), the interven-

tricular septum thickness at diastole ($r = 0.61, p < 0.05$) and the left ventricular myocardial mass index ($r = 0.63, p < 0.05$), GDF 15 and E/e' ($r = 0.37, p < 0.05$), GDF 15 and the left atrial volume index ($r = 0.41, p < 0.05$), GDF 15 and NTproBNP ($r = 0.56, p < 0.05$).

Conclusions. Progression of left ventricular myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction with dilatation of the heart chambers has been observed in HFPEF patients with a longer history of MI. The time period of MI in patients with HFPEF was associated with the serum concentration of GDF 15, the interventricular septum thickness and the mass index of the left ventricular myocardium. The serum concentration of GDF 15 was significantly correlated with the deterioration of the left ventricular diastolic function, such as an increase in the E/e' ratio and the left atrial volume index.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – актуальна медична та соціально-економічна проблема [1,2]. За сучасними даними, поширеність ХСН серед дорослого населення досягає 5 %, у осіб віком понад 70 років – до 20 % [2,3]. Майже у половини цих хворих діагностують серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНЗФВ) [2,4].

Для ранньої діагностики та прогнозування перебігу ХСН все частіше використовують біологічні маркери [5]. Найбільшу доказову базу з-поміж біомаркерів має мозковий натрійуретичний пептид і його фрагменти, зокрема N-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP) [2,5]. NTproBNP застосовують передусім під час діагностики й оцінювання перебігу серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. Разом із тим, роль цього біомаркера для діагностики та прогнозування перебігу СНЗФВ залишається остаточно не з'ясованою [4].

За сучасними даними, для діагностики та прогнозування перебігу СНЗФВ інформативним маркером є ростовий фактор диференціювання 15 (GDF 15) [6,7,8]. Він належить до суперродини білків трансформувального фактора росту TGF β . GDF-15 – маркер запалення та гемодинамічного навантаження [6]. Цей маркер вважають незалежним предиктором розвитку несприятливих подій у хворих на ХСН і гострий коронарний синдром без підйому ST [7]. Доведено, що GDF 15 може бути інформативним як маркер діастолічної дисфункції додатково до інших показників [9,10].

У доступній фаховій літературі не виявили даних щодо кореляційних взаємозв'язків між концентраціями біомаркерів GDF 15, NTproBNP й особливостями структурно-функціональних змін у хворих на СНЗФВ, які перенесли інфаркт міокарда з зубцем Q (ІМ).

Мета роботи

Визначити взаємозв'язки між концентраціями GDF 15 і NTproBNP у сироватці крові й особливостями ремоделювання серця у хворих на СНЗФВ залежно від давності перенесеного інфаркту міокарда з зубцем Q.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради. Обстежили 72 хворих (38 чоловіків і 34 жінки, середній вік – $62,1 \pm 1,7$ року) на СНЗФВ, які перенесли ІМ.

Пацієнтів поділили на дві групи залежно від давності перенесеного ІМ. До першої групи залучили 38 хворих, які перенесли ІМ від 3 місяців до 1 року тому (20 чоловіків і 18 жінок, середній вік – $56,9 \pm 1,1$ року); до другої – 34

осіб, котрі перенесли ІМ у строк від 1 до 2 років (18 чоловіків і 16 жінок, середній – вік $58,2 \pm 1,3$ року). До контрольної групи залучили 20 практично здорових осіб. Групи обстежених зрівняли за віком і статтю.

У першій групі хворих черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) у гострому періоді Q-інфаркту міокарда здійснили 23 (60,5 %) пацієнтам. У другій групі 20 (58,8 %) хворих потребували ЧКВ у гострому періоді ІМ. Групи достовірно не відрізнялися за відсотком пацієнтів, що потребували ЧКВ.

Діагноз СНЗФВ встановили відповідно до чинних рекомендацій Європейського кардіологічного товариства [2]. У першій групі пацієнтів, які перенесли ІМ від 3 місяців до 1 року тому, визначили ХСН I та IIA стадій. Розподіл хворих цієї групи залежно від функціональних класів (ФК): I ФК – 8 (21,1 %) осіб, II ФК – 16 (42,1 %), III ФК – 14 (36,8 %) обстежених. У другій групі пацієнтів, які перенесли ІМ від 1 до 2 років, також діагностували ХСН I та IIA стадій. Розподіл хворих цієї групи залежно від ФК: I ФК – 6 (17,6 %) обстежених, II ФК – 14 (41,2 %), III ФК – 14 (41,2 %) осіб. Отже, групи зрівняли за функціональними класами та стадіями ХСН.

З часу встановлення діагнозу ХСН пацієнти обох груп отримували терапію відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства [2]. Групи зрівняли за тривалою терапією ХСН.

Усі пацієнти перед залученням до дослідження обов'язково надали письмову інформовану згоду на участь.

Хворих обстежили за допомогою двовимірної ехокардіографії на апараті MyLab50 (Esaote, Італія), відповідно до рекомендацій Американського товариства ехокардіографії [11]. Під час ехокардіографічного дослідження вивчали такі показники: передньо-задній розмір лівого передсердя (ЛП), кінцево-систолический розмір лівого шлуночка (КСР), кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР), товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу (МШПд), товщину задньої стінки в діастолу (ЗСЛШд), діаметр правого шлуночка (ПШ) у діастолу, діаметр правого передсердя (ПП). За цими даними розраховували фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), ударний об'єм (УО), масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), відносну товщину стінок (ВТС), індекс об'єму лівого передсердя (ІОЛП).

Діастолічну функцію оцінили, використавши рекомендації Американського товариства ехокардіографії [2]. В режимі імпульсної доплерографії визначили показники трансмітрального потоку: максимальну швидкість раннього наповнення ЛШ у діастолу (MVE), максимальну швидкість (MVA) наповнення ЛШ під час систоли ЛП, їхнє співвідношення (MV E/A) та час ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка (IVRT ЛШ). За допомогою тканинної доплерографії визначили e' та співвідношення

Таблиця 1. Концентрації GDF 15 і NTproBNP у сироватці крові у хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ (М ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група, n = 20	I група, ІМ від 3 місяців до 1 року, n = 38	II група, ІМ від 1 до 2 років, n = 34
GDF 15, пг/мл	1062,31 ± 73,42	2435,44 ± 271,36 [#]	4184,37 ± 458,81 ^{#*}
NTproBNP, фмоль/мл	6,17 ± 1,26	37,82 ± 13,74 [#]	48,27 ± 12,63 [#]

#: відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з контрольною групою; *: відмінності вірогідні (p < 0,05) порівнянні з хворими першої групи.

E/e'. Концентрації фактора росту та диференціювання 15 (GDF 15) та NTproBNP у сироватці крові визначили методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реактивів Elabscience (США).

Для статистичного аналізу результатів дослідження застосували пакет програм Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № Jpz8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу вибірки визначили за критерієм Шапіро–Вілка. Враховуючи тип розподілу (нормальний чи такий, що не відповідає нормальному), дані наведено як М ± SD або Me (Q25; Q75). Вірогідність відмінностей між показниками встановили, використавши t-критерій Стюдента, якщо розподіл даних нормальний; коли розподіл відрізнявся від нормального, застосовували критерій Манна–Вітні. Вірогідність відмінностей визначали при p < 0,05. Усі тести двобічні.

Результати

Проаналізували концентрації вмісту GDF 15 і NTproBNP у сироватці крові пацієнтів із СНЗФВ, результати наведено в таблиці 1. У результаті оцінювання концентрації GDF 15 у сироватці крові у хворих на СНЗФВ виявили його підвищення в обох групах порівняно з групою контролю. В першій групі пацієнтів, які перенесли ІМ протягом року, встановлено достовірне підвищення цього біомаркера на 66,1 % (p < 0,05) порівняно зі здоровими особами. У другій групі хворих, котрі перенесли ІМ в період від 1 до 2 років, встановили достовірне підвищення концентрації GDF 15 на 74,7 % (p < 0,05) порівняно з групою контролю. Здійснили порівняльний аналіз концентрації GDF 15 у групах залежно від давності перенесеного ІМ. Визначили, що рівень GDF 15 достовірно вищий (на 41,8 %, p < 0,05) у групі осіб, які перенесли ІМ у строк від 1 до 2 років, порівняно з пацієнтами, котрі перенесли ІМ протягом року.

Концентрація NTproBNP у сироватці крові також вірогідно вища в групах хворих на СНЗФВ порівняно з групою контролю. В першій групі пацієнтів, котрі перенесли ІМ у терміні від 3 місяців до 1 року, рівень NTproBNP достовірно вищий (на 84,7 %, p < 0,05) порівняно з групою здорових осіб. У другій групі хворих, котрі перенесли ІМ у строк від 1 до 2 років, концентрація NTproBNP вірогідно вища (на 87,2 %, p < 0,05) порівняно з групою контролю. Достовірних відмінностей за рівнем NTproBNP між групами пацієнтів із СНЗФВ, поділених залежно від давності перенесеного інфаркту міокарда, не виявлено.

Проаналізували результати ехокардіографічного дослідження хворих на СНЗФВ, поділених на групи залежно від давності перенесеного інфаркту міокарда. В групі пацієнтів із СНЗФВ, які перенесли ІМ у строк від 3 місяців до 1 року, порівняно з групою контролю виявлено достовірне збільшення товщини МШП (на 43,6 %, p < 0,05), ЗСЛШ (на 32,6 %, p < 0,05), КДО (на

19,2 %, p < 0,05), КСО (на 28,6 %, p < 0,05), ІММЛШ (на 31,4 %, p < 0,05) та ІОЛП (на 49,7 %, p < 0,05). З-поміж показників діастолічної функції встановили зменшення співвідношення E/A (на 33,9 %, p < 0,05) та збільшення співвідношення E/e' (на 62,7 %, p < 0,05) порівняно з групою контролю. Виявлено також зниження систолічної функції ЛШ – зниження ФВ ЛШ (на 23,1 %, p < 0,05) порівняно з групою контролю.

У пацієнтів із СНЗФВ і давністю перенесеного ІМ від 1 до 2 років порівняно з групою контролю виявили зниження ФВ ЛШ (на 24,0 %, p < 0,05), збільшення товщини МШП (на 31,6 %, p < 0,05), ЗСЛШ (на 29,9 %, p < 0,05), КДО (на 28,4 %, p < 0,05), КСО (на 56,1 %, p < 0,05), ІММЛШ (на 43,1 %, p < 0,05) та ІОЛП (на 51,2 %, p < 0,05). Серед діастолічних показників виявили зменшення співвідношення E/A (на 31,7 %, p < 0,05) та збільшення співвідношення E/e' (на 50,4 %, p < 0,05).

Порівняльний аналіз показників структурно-функціонального ремоделювання в групах пацієнтів із СНЗФВ показав: у другій групі хворих (із давністю перенесеного ІМ від 1 до 2 років) виявлено достовірне збільшення КСО (на 11,8 %, p < 0,05), КДО (на 22,3 %, p < 0,05) і збільшення ІММЛШ (на 19,1 %, p < 0,05) порівняно з пацієнтами першої групи (давність перенесеного ІМ – від 3 місяців до 1 року) Крім того, у другій групі виявлено більш виражену діастолічну дисфункцію – збільшення співвідношення E/e' (на 20,9 %, p < 0,05) (табл. 2).

У хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ у строк від 3 місяців до 1 року, визначали переважно концентричну гіпертрофію (62,5 %); ексцентричну гіпертрофію виявили у 25,0 % випадків; концентричне ремоделювання – у 12,5 % пацієнтів цієї групи. У хворих другої групи (давність перенесеного ІМ – від 1 до 2 років) переважала ексцентрична гіпертрофія – 70,58 %, концентрична гіпертрофія зафіксована у 29,42 % пацієнтів цієї групи.

Вивчили типи діастолічної дисфункції у хворих на СНЗФВ у групах із різною давністю перенесеного ІМ. У першій групі з давністю перенесеного ІМ від 3 місяців до 1 року переважав тип діастолічної дисфункції з порушенням релаксації – 73,68 % випадків; псевдонормальний тип зафіксовано у 21,06 % обстежених; рестриктивний тип – у 5,26 % пацієнтів. У пацієнтів другої групи, які перенесли ІМ у терміні від 1 до 2 років, також переважав тип діастолічної дисфункції з порушенням релаксації – 64,71 % осіб; у 32,35 % хворих цієї групи визначили псевдонормальний тип; рестриктивний тип – у 2,94 % пацієнтів. Достовірних відмінностей за поширеністю типів діастолічної дисфункції у хворих на СНЗФВ залежно від давності перенесеного ІМ не виявлено.

У хворих на СНЗФВ проаналізували кореляційні взаємозв'язки між давністю перенесеного ІМ, концентраціями біомаркерів та показниками ехокардіографії. Виявили достовірний прямий зв'язок між давністю перенесеного ІМ та концентрацією GDF 15 (r = 0,58,

Таблиця 2. Структурно-функціональні показники серця, за даними ехокардіографії (М ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група, n = 20	I група, ІМ від 3 місяців до 1 року, n = 38	II група, ІМ від 1 до 2 років, n = 34
ФВ ЛШ, %	71,81 ± 3,43	57,26 ± 3,24 [#]	54,59 ± 2,97 [#]
КДО, мл	127,79 ± 8,65	157,58 ± 9,14 [#]	178,44 ± 13,86 ^{*,*}
КСО, мл	45,73 ± 7,24	63,67 ± 7,27 [#]	81,56 ± 10,23 ^{*,*}
ЗСПШд, см	0,87 ± 0,05	1,29 ± 0,05 [#]	1,24 ± 0,03 [#]
МШПд, см	0,91 ± 0,04	1,37 ± 0,05 [#]	1,33 ± 0,04 [#]
ІММЛШ, г/м ²	97,78 ± 5,8	141,16 ± 6,43 [#]	174,35 ± 8,56 ^{*,*}
ЮЛП, мл/м ²	13,82 ± 1,15	27,43 ± 2,87 [#]	28,31 ± 1,92 [#]
MV E, см/с	0,77 ± 0,03	0,82 ± 0,04	0,84 ± 0,05
MV A, см/с	0,53 ± 0,03	0,88 ± 0,04 [#]	0,89 ± 0,05 [#]
E/A	1,42 ± 0,08	0,94 ± 0,07 [#]	0,97 ± 0,12 [#]
e', см/с	0,14 ± 0,04	0,11 ± 0,02 [#]	0,07 ± 0,03 ^{*,*}
E/e'	5,53 ± 0,76	8,82 ± 0,82 [#]	11,14 ± 0,75 ^{*,*}

#: відмінності достовірні (p < 0,05) порівняно з контрольною групою; *: відмінності вірогідні (p < 0,05) порівняно з хворими першої групи.

p < 0,05), товщиною МШП у діастолу (r = 0,61, p < 0,05) та ІММЛШ (r = 0,63, p < 0,05), GDF 15 та E/e' (r = 0,37, p < 0,05), GDF 15 та ЮЛП (r = 0,41, p < 0,05), GDF 15 і NTproBNP (r = 0,56, p < 0,05). Крім того, виявили вірогідний зворотний зв'язок між GDF 15 та E' (r = -0,42, p < 0,05), NTproBNP і ФВ (r = -0,48, p < 0,05).

Обговорення

Згідно з результатами, що одержали, встановлено підвищення концентрації GDF 15 у віддаленому післяінфарктному періоді, що можна пояснити прогресуванням СНЗФВ, що тривало. Отже, цей маркер є інформативним під час оцінювання перебігу серцевої недостатності і зі збереженою фракцією викиду [9,10]. Рівень NTproBNP вірогідно не відрізнявся у хворих із різної давністю перенесеного інфаркту міокарда, хоча був вищий порівняно з групою контролю. Зробили висновок, що рівень NTproBNP підвищується в післяінфарктному періоді при розвитку СНЗФВ, але вірогідно не змінюється з її прогресуванням. Цей показник є більш інформативним для оцінювання перебігу серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду [5].

Аналіз ремоделювання у хворих на СНЗФВ, що розвивається на тлі післяінфарктного кардіосклерозу, показав окремі відмінності залежно від давності перенесеного ІМ. Так, у пацієнтів із давністю ІМ у строк від 1 до 2 років виявлена більш виражена гіпертрофія зі збільшенням об'ємних показників та ІММЛШ. У цих хворих переважав ексцентричний тип гіпертрофії, на відміну від пацієнтів із давністю перенесеного ІМ від 3 місяців до 1 року, в котрих переважав концентричний тип гіпертрофії.

Переважає концентричної гіпертрофії в ранньому післяінфарктному періоді, а ексцентричної гіпертрофії в періоді від 1 до 2 років можна пояснити особливостями перебігу післяінфарктного ремоделювання при формуванні СНЗФВ [11,12]. На ранніх етапах післяінфарктного ремоделювання переважно розвивається гіпертрофія ЛШ за концентричним типом [13]. Надалі при виснаженні компенсаторних механізмів частіше виникає дилатація ЛШ із формуванням ексцентричної геометрії [13,14].

Оцінювання порушень діастолічної функції при СНЗФВ після перенесеного ІМ показало: у цих пацієнтів здебільшого розвивається діастолічна дисфункція за типом порушення релаксації. У пацієнтів із більшою

давністю перенесеного ІМ виявляли зменшення e' та співвідношення E/e', що свідчить про наступне прогресування діастолічної дисфункції в післяінфарктному періоді [11]. Крім того, з розвитком серцевої недостатності на пізніших етапах післяінфарктного ремоделювання в окремих пацієнтів може надалі прогресувати діастолічна дисфункція з псевдонормалізацією [11,12].

Вивчення кореляційних взаємозв'язків показало, що у хворих на СНЗФВ, які перенесли ІМ, підвищення концентрації GDF 15 у сироватці крові асоціюється з погіршенням діастолічної функції, а саме зі збільшенням співвідношення E/e' та ЮЛП. При цьому перебіг СНЗФВ у віддалені періоди після перенесеного ІМ асоціюється з наступним розвитком гіпертрофії міокарда ЛШ і підвищенням рівня GDF 15 у сироватці крові [7].

Отже, концентрацію GDF 15 у сироватці крові можна вважати більш інформативним маркером перебігу СНЗФВ на тлі післяінфарктного кардіосклерозу, ніж концентрацію NTproBNP у сироватці крові [15]. Ці дані відповідають результатам досліджень інших авторів, котрі встановили: рівень GDF 15 є інформативнішим для оцінювання перебігу серцевої недостатності при збереженій фракції викиду [9,10].

Концентрація NTproBNP у сироватці крові є більш інформативною при СН зі зниженою фракцією викиду [10,15].

Отже, відповідно до результатів нашого дослідження та відомостей наукової літератури, рівень GDF 15 у сироватці крові доцільно використовувати як маркер перебігу СНЗФВ у хворих, які перенесли ІМ.

Висновки

1. У хворих на СНЗФВ із більшою давністю перенесеного ІМ визначили прогресування гіпертрофії міокарда ЛШ із дилатацією камер серця та переважанням ексцентричного типу.

2. У пацієнтів із СНЗФВ, які перенесли ІМ у строк від 1 до 2 років, виявили наступне погіршення діастолічної функції – збільшення співвідношення E/e', за даними тканинної доплерографії.

3. Давність перенесеного ІМ у хворих на СНЗФВ асоціювалася з концентрацією GDF 15 у сироватці крові, товщиною МШП та ІММЛШ. Концентрація GDF 15 у сироватці крові достовірно корелювала з погіршенням діастолічної функції ЛШ (співвідношення E/e' та ЮЛП).

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінюванні прогностичної значущості концентрації GDF 15 у хворих на СНЗФВ щодо виникнення несприятливих серцево-судинних подій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 22.08.2024

Схвалено до друку / Accepted: 28.08.2024

Відомості про авторів:

Земляний Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6494-6570

Земляна Н. А., PhD, асистент каф. акушерства та гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4037-4341

Information about the authors:

Zemlianyi Ya. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Zemliana N. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950
- Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2
- Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0
- Du H, Yang L, Zhang H, Zhang XL, Shao HY. Correlation between growth differentiation factor-15 and the severity of chronic heart failure in patients with coronary atherosclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(24):12844-8. doi: 10.26355/eurrev_202012_24186
- Li M, Duan L, Cai YL, Li HY, Hao BC, Chen JQ, et al. Growth differentiation factor-15 is associated with cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):120. doi: 10.1186/s12933-020-01092-7
- Meessen JM, Cesaroni G, Mureddu GF, Boccanelli A, Wienhues-Thelen UH, Kastner P, et al. PREDICTOR Investigators. IGFBP7 and GDF-15, but not P1NP, are associated with cardiac alterations and 10-year outcome in an elderly community-based study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):328. doi: 10.1186/s12872-021-02138-8
- Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jan;18(1):81-8. doi: 10.1002/ehfj.431
- Rabkin SW, Tang JK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2021;26(4):799-812. doi: 10.1007/s10741-020-09913-3
- Sabry AS, El-Rabat K, Attia A, Abd El-Fatah H. Left ventricular remodeling in patients with primary percutaneous coronary intervention for anterior myocardial infarction. *Benha Medical Journal.* 2020;0(0). doi: 10.21608/bmfj.2020.112400
- Reindl M, Reinstadler SJ, Tiller C, Feistritzer HJ, Kofler M, Brix A, et al. Prognosis-based definition of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur Radiol.* 2019;29(5):2330-9. doi: 10.1007/s00330-018-5875-3
- Abou R, Goedemans L, Montero-Cabezas JM, Prihadi EA, El Mahdoui M, Schalij MJ, et al. Prognostic Value of Multilayer Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction with Mildly Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *Am J Cardiol.* 2021;152:11-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.04.033
- Chimed S., van Der Bijl P, Lustosa R, Montero JM, Marsan NA, Delgado V, et al. Left ventricular remodeling pattern and prognostic relevance in patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2020;41(Suppl 2):ehaa946.0910. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.0910
- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem.* 2017;63(1):140-51. doi: 10.1373/clinchem.2016.255174

Кардіоренальні взаємозв'язки у пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом

Л. Ф. Богмат^{1,А,С,D,F}, Н. С. Шевченко^{1,2,С,E}, Т. О. Головко^{1,2,В,D}, В. В. Ніконова^{1,В}

¹Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків,

²Харківський університет імені В. Н. Каразіна, Україна

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

Уже на ранніх етапах розвитку ревматичних захворювань у дітей відбувається низка патологічних змін із залученням до процесу багатьох органів і систем. При ювенільному ідіопатичному артриті (ЮІА) в 17,0–20,0 % випадків виявляють зміни з боку серцево-судинної системи, зниження адаптивних можливостей серцево-судинної системи. У 36,9 % дітей з ЮІА відбуваються зміни з боку нирок. Отже, запалення лежить в основі взаємодії патологічних механізмів формування ниркової та серцевої недостатності у пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

Мета роботи – встановити особливості співвідношень основних морфофункціональних показників серцево-судинної системи та функції нирок у хворих на ЮІА дітей, а також фактори, що спричиняють формування та поглиблення порушень.

Матеріали і методи. Обстежили 152 пацієнтів із ювенільним ідіопатичним артритом віком $13,42 \pm 0,22$ року. Дослідили функцію нирок, визначивши рівні креатиніну, сечовини, альбумінурії, щільності сечі, швидкості клубочкової фільтрації. Для визначення морфофункціональних параметрів серця (і лівого, і правого шлуночків) виконали ультразвукове дослідження.

Результати. У дітей із ЮІА функціональні показники нирок майже не відрізнялися від параметрів групи контролю, крім альбумінурії, що достовірно вища в дітей основної групи і зростала з посиленням активності ревматичного процесу. Аналіз морфофункціональних показників серця у дітей із ЮІА дав змогу встановити зниження ударного об'єму лівого шлуночка ($51,83 \pm 1,57$ мл проти $57,86 \pm 2,54$ мл, $p < 0,05$) зі збереженням нормальних показників його фракції викиду, а також достовірне збільшення об'ємів правого шлуночка серця – і діастолічного ($34,54 \pm 1,51$ мл проти $22,45 \pm 2,11$ мл, $p < 0,001$), і систолічного ($19,15 \pm 0,96$ мл проти $10,18 \pm 1,14$ мл, $p < 0,001$), й ударного ($15,39 \pm 0,84$ мл проти $12,21 \pm 1,05$ мл, $p < 0,01$) зі значним зниженням його фракції викиду ($45,04 \pm 1,44$ % проти $56,06 \pm 1,59$ %, $p < 0,001$).

Висновки. У дітей з ювенільним ідіопатичним артритом функціональні показники нирок відповідають нормі, але рівень альбумінурії достовірно вищий і зростає з прогресуванням активності процесу. Морфофункціональні показники лівого шлуночка серця відповідають контрольним, але виявлено збільшення об'єму правого шлуночка серця зі значним зниженням його фракції викиду. У дітей із ЮІА зниження насосної функції міокарда правого шлуночка серця супроводжується зниженням кровозабезпечення нирок, що призводить до формування кардіоренального синдрому п'ятого типу.

Ключові слова:

ювенільний ідіопатичний артрит, кардіоренальний синдром, функція нирок, морфофункціональний стан серця, діти.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 5(146). С. 371-378

*E-mail: golovko@karazin.ua

Cardiorenal interactions in patients with juvenile idiopathic arthritis

L. F. Bohmat, N. S. Shevchenko, T. O. Holovko, V. V. Nikonova

As early as the first stages of rheumatic diseases in children, a number of pathological changes occur with the involvement of many organs and systems in the process. In children with juvenile idiopathic arthritis (JIA), decreased adaptability of the cardiovascular system is detected in 17.0–20.0 % of cases. 36.9 % of children with JIA develop renal lesions. Thus, inflammation underlies the interaction between pathological mechanisms of renal and heart failure in patients with rheumatic diseases.

The aim of the work is to identify the characteristics of the interaction between main morphofunctional parameters of the cardiovascular system and kidneys in children with JIA, and the factors that give rise to the formation and worsening of these disorders.

Materials and methods. 152 patients aged 13.42 ± 0.22 years with JIA were examined. Renal functions were examined based on the levels of creatinine, urea, albuminuria, urine specific gravity, glomerular filtration rate. To determine the morphofunctional parameters of the heart, ultrasound examinations of both left and right ventricles were performed.

Results. In children with JIA, the functional parameters of the kidneys almost do not differ from those of the control group, with the exception of albuminuria, which is significantly higher in children of the main group and increases with the process activity progression. Morphofunctional analysis of the cardiac parameters has shown a decrease in the stroke volume of the left ventricle (51.83 ± 1.57 ml against 57.86 ± 2.54 ml, $p < 0.05$) with preserved ejection fraction and a significant increase in the right ventricle volumes both diastolic (34.54 ± 1.51 ml against 22.45 ± 2.11 ml, $p < 0.001$) and systolic (19.15 ± 0.96 ml against 10.18 ± 1.14 ml, $p < 0.001$), as well as stroke volume (15.39 ± 0.84 ml against 12.21 ± 1.05 ml, $p < 0.01$), with a significant decrease in its ejection fraction (45.04 ± 1.44 % against 56.06 ± 1.59 %, $p < 0.001$).

Conclusions. Renal functional parameters are within normal values, but the level of albuminuria is significantly higher and increases with the process activity progression in children with JIA. The morphofunctional parameters of the left ventricle correspond to the control ones, but there is an increase in the right ventricle volume with a significant decrease in its ejection fraction. A decrease in the myocardial pumping function of the right ventricle is accompanied by a decrease in renal blood supply which leads to the development of cardiorenal syndrome type 5 in JIA children.

Keywords:

kidney function, morphofunctional indicators of the heart, cardiorenal syndrome, juvenile idiopathic arthritis, children.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(5):371-378

При ревматичних захворюваннях у дітей (ювенільний ідіопатичний артрит, системний червоний вовчак тощо) уже на ранніх етапах розвитку на тлі генералізованого імунотоксичного запалення та дисфункції ендотелію відбувається низка патологічних змін із залученням до процесу багатьох органів і систем [1,2,3,4]. Необхідність тривалого, безперервного приймання лікарських препаратів (нерідко агресивних) у різних комбінаціях створює додаткові умови для формування та поглиблення органних порушень із розвитком незворотних пошкоджень систем і органів, а також зниження їхніх функціональних можливостей [3,5].

Доведено, що ревматоїдний артрит (РА) у дорослих, незалежно від традиційних факторів ризику, призводить до підвищення частоти серцево-судинних захворювань, пов'язаних передусім з атеросклерозом, як-от ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда, інсульту, а також хронічної серцевої недостатності, міокардиту, перикардиту, аритмій [6,7]. Показано, що у хворих на РА ризик розвитку хронічної серцевої недостатності досягає 75 % й у пацієнтів із хронічною ІХС, й осіб без неї, а також залежить від активності аутоімунного запалення, а не від наявності ІХС [8,9,10]. У багатьох наукових дослідженнях у пацієнтів із РА підтверджено більшу частоту виникнення інфаркту міокарда порівняно з хворими без РА [11,12,13].

Ураження нирок у дорослих хворих на РА діагностують з дуже високою частотою (36–73 %), але здебільшого їх виявляють за незначними неспецифічними змінами в аналізах сечі, що можуть відповідати вираженим структурним і функціональним нирковим порушенням. Поширеність хронічного захворювання нирок у таких пацієнтів істотно вища, ніж загалом у популяції [14,15].

Доведено, що маркерами ниркового пошкодження, які пов'язані з РА і серцево-судинними захворюваннями, є зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) і збільшення виведення протеїну з сечею. Крім того, особливу роль відіграє тубулоінтерстиціальна тканина, що при супутній патології серцево-судинної системи, як правило, залучається значно раніше, ніж клубочковий апарат нирки. Результатом ревматоїдної нефропатії є розвиток нефросклерозу, зменшення кількості нефронів, що функціонують, із формуванням хронічної ниркової недостатності [16,17].

Дослідження показали, що при РА хронічна хвороба нирок (ХХН) асоціюється з високим ризиком виникнення серцево-судинних захворювань незалежно від традиційних серцево-судинних факторів ризику [18].

У п'ятирічному популяційному дослідженні вивчено поширеність ХХН і серцево-судинних захворювань, асоційованих із нирковою патологією, в пацієнтів із РА. Визначено істотно більшу поширеність ХХН у хворих на РА порівняно з контрольною групою. Виникнення ниркової недостатності не залежало від традиційних серцево-судинних факторів. Високий ризик ниркової патології залежав від активності та збереження запалення, використання агресивної терапії (нестероїдні протизапальні засоби, циклоsporин, глюкокортикостероїди). Крім того, хворі на РА і супутню ниркову патологію мали вірогідно вищий ризик розвитку ІХС та інсульту [19].

В іншому ретроспективному дослідженні M. Kochi et al. показано зв'язок між підвищенням рівня С-реактивного білка та розвитком ХХН, а також описано взаємозв'язок запалення та високого рівня С-реактивного білка з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Виявили, що супутня ХХН ще більше підвищувала цей ризик, хоча ізольований вплив ниркової недостатності на ризик розвитку кардіоваскулярної патології був відносно незначним. Ці дані підтверджують, що взаємодія патологічних механізмів ниркової та серцевої недостатності в пацієнтів із РА може ґрунтуватися на запаленні [18].

Відкриття механізмів впливу порушень ниркових функцій на стан і діяльність серцево-судинної системи і навпаки досить важливе. Тому в серпні 2004 року робоча група Інституту серця, легень та крові (м. Маклін, США) вперше запропонувала термін кардіоренальний синдром (КРС), що характеризує патологічний взаємно зумовлений стан із залученням серця і нирок, який виникає внаслідок гострої або хронічної дисфункції одного з органів та наступної гострої або хронічної дисфункції іншого [20,21]. У вересні 2008 року у Венеції на погоджувальній конференції ADQI (Acute Dialysis Quality Initiation), що зібрала провідних фахівців у галузі нефрології, кардіології, реаніматології, кардіохірургії та епідеміології, затверджено цей термін і запропоновано класифікацію, за якою розрізняють п'ять типів КРС залежно від патофізіологічних і часових термінів розвитку кардіальної та ниркової недостатності [22,23,24] (табл. 1).

У дітей із ЮІА в 17,0–20,0 % випадків уже в перші роки перебігу захворювання виявляють зміни з боку серцево-судинної системи: розширення порожнин серця (шлуночків, лівого передсердя), потовщення міокарда міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка, зниження адаптивних можливостей у пробах шестихвилинної ходьби. Частота порушень серцево-судинної системи збільшується в разі збереження активності ЮІА [3,25,26].

У 36,9 % дітей із ЮІА, у яких захворювання триває понад три роки, відбуваються зміни з боку нирок: зменшення швидкості клубочкової фільтрації (з 60,0 мл/хв до 80,0 мл/хв), протеїнурія (з 0,029 г/л до 44,73 мг/добу) та зниження концентраційної здатності нирок (гіпоізостенурія) [3,27,28,29].

Отже, запалення лежить в основі взаємодії патологічних механізмів формування ниркової та серцевої недостатності в пацієнтів із ревматичними захворюваннями, а на розвиток КРС, зокрема 5 типу, можуть впливати різні додаткові фактори, як-от гемодинамічна взаємодія, активація симпатико-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, продукти окиснювального стресу, анемія, дефіцит вітамінів, макро- і мікроелементів.

У педіатричній популяції найбільш дослідженим є КРС типу 1 у дітей із серцево-судинними захворюваннями [27]. КРС типів 2 і 3 досліджено менше; типи 4 і 5 майже не вивчено. Під час пошуку наукових джерел з порушеного питання виявлено кілька публікацій, де наведено результати дослідження розвитку КРС 5 типу в дітей із сепсисом і тяжкими інфекційними захворюваннями (вірус імунodefіциту людини, лептоспіроз, малярія тощо). У доступній фаховій літературі не ви-

Таблиця 1. Класифікація КСР відповідно до ADQI (2008 р.)

Тип КСР	Характеристика
Тип 1. Гострий кардіоренальний	Гостра серцева недостатність, що призводить до гострого ураження нирок
Тип 2. Хронічний кардіоренальний	Хронічна серцева недостатність, що спричиняє ниркову недостатність
Тип 3. Гострий ренокардіальний	Гостре ураження нирок, що зумовлює порушення серцевої діяльності
Тип 4. Хронічний ренокардіальний	Хронічне захворювання нирок, що призводить до порушень роботи серця
Тип 5. Вторинний кардіоренальний	Системні захворювання, що спричиняють порушення роботи серця та нирок (сепсис, аутозапальні процеси тощо)

явили праць, присвячених вивченню кардіоренальних взаємозв'язків і розвитку КСР у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом.

Мета роботи

Встановити особливості співвідношень основних морфофункціональних показників серцево-судинної системи та функції нирок у хворих на ЮІА дітей, а також фактори, що спричиняють формування та поглиблення їхніх порушень.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 152 дітей віком від 10 до 18 років ($13,42 \pm 0,22$ року), хворих на ювенільний ідіопатичний артрит. 3-поміж обстежених 68 хлопців і 84 дівчини. До групи контролю залучили 38 практично здорових дітей (9 хлопців і 29 дівчат) віком $14,72 \pm 0,28$ року.

Пацієнтів обстежили на базі відділення кардіоревматології Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІОЗДП НАМН») протягом 2019–2022 років.

Клінічні діагнози встановлено на підставі критеріїв, що наведені в таких нормативних документах: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 року № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.10.2012 року № 832 «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» для встановлення діагнозу ЮІА.

Активність хвороби оцінювали за анкетною Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS 27). Якщо бал, визначений за цією анкетною, становив понад 4,2 для олігоартриту та 8,5 для поліартриту, активність хвороби оцінили як високу (III ступінь), 2,1–4,2 бала 3,9–8,5 бала відповідно за нозологіями – як середню (II ступінь), менше за 2,0 та 3,8 бала відповідно – як низьку (I ступінь).

До дослідження залучили хворих на ЮІА віком від 10 до 18 років, які отримували лікування основного захворювання базисними препаратами протягом щонайменше 12 місяців.

Критерії виключення – діагностовані системний варіант ЮІА, інші захворювання суглобів (інфекційного, ендокринного чи деструктивного походження), системні захворювання сполучної тканини, системні васкуліти, гостра ревматична лихоманка; вік пацієнтів менше за 10 років; відсутність базисної терапії або її тривалість менше ніж рік.

Дизайн дослідження та використання біологічного матеріалу людини схвалені Етичною комісією ДУ «ІОЗДП НАМН». Від усіх батьків та пацієнтів, старших

за 14 років, одержали письмову інформовану згоду на участь, відповідно до Гельсінської декларації; ці документи зберігаються.

Функціональний стан нирок оцінили за результатами загального аналізу сечі, аналізу сечі за Зимницьким, біохімічного аналізу крові, а також вмістом альбумінів у добовій сечі. Аналізи сечі виконали в клініко-діагностичній лабораторії ДУ «ІОЗДП НАМН». Загальний аналіз сечі передбачав оцінювання кольору, прозорості, визначення відносної щільності, рН, вмісту білка, концентрації глюкози та кетонів тіл, а також дослідження сечового осаду (кількість лейкоцитів, еритроцитів, циліндрів і кристалів солей). За допомогою аналізу сечі за Зимницьким визначили концентраційну здатність нирок. Відносну щільність (питому вагу) вимірювали за допомогою ареометра в окремо взятих пробах сечі; визначали об'єм кожної порції сечі, потім обраховували денний, нічний і добовий діурез. За допомогою кінетичного методу та використання біохімічного фотометра загального призначення Cormey Multi (Польща) визначали концентрації креатиніну (за методом Яффе) та сечовини (за методом Urease-GLDH) у крові, а також розрахункову ШКФ. Для визначення ШКФ використали оригінальну формулу Schwartz для оцінювання ШКФ у дітей, що передбачала застосування даних щодо сироваткового креатиніну: $ШКФ (мл/хв/1,73 м^2) = k \times зріст (см) / креатинін сироватки (мг/дл)$, де $k = 0,55$ для дітей віком 2–12 років обох статей і дівчат віком 13–18 років, $k = 0,70$ – для хлопців віком 13–18 років [28,30]. Альбумінурію вимірювали в добовій кількості сечі методом імуноферментного аналізу на аналізаторі Rayto RT-2100С (Китай). Дослідження здійснили в лабораторії гормонально-метаболічних та імунологічних досліджень ДУ «ІОЗДП НАМН».

Для визначення морфофункціональних параметрів серця здійснили ультразвукове дослідження в М- і В-режимах, а також у режимі постійнохвильового та кольорового сканування конвексним датчиком із частотою 3,5–5,0 мГц і кутом розгортання 80° (апарат LOGIO V2 General Electric (США), датчик 3Sc-RS) за стандартною методикою, що рекомендована Асоціацією фахівців з ехокардіографії. Датчик розташовували ліворуч на передній поверхні грудної клітки в другому – третьому міжребір'ї у межах 2–3 см від нього – в ділянці акустичного вікна (парастернальна позиція). Параметри серця реєстрували в п'яти стандартних позиціях. Визначали такі структурні параметри лівого та правого шлуночків: кінцево-сistolічний розмір (КСРлш і КСРпш), кінцево-сistolічний об'єм (КСОлш і КСОпш), кінцево-діастолічний розмір (КДРлш і КДРпш), кінцево-діастолічний об'єм (КДОлш і КДОпш), виносний тракт правого шлуночка (ВТпш), а також діаметр лівого передсердя (ДЛП). Крім того, встановили функціональні показники обох шлуночків: фракцію викиду (ФВлш і

Таблиця 2. Розподіл дітей з ЮІА залежно від статі, віку, активності та тривалості процесу

Показник, одиниці вимірювання	n (%) / M ± m
Пацієнти з ЮІА	152 (100,0 %)
хлопці	68 (44,7 %)
дівчата	84 (55,3 %)
Вік, роки	13,42 ± 0,22
Варіанти ЮІА та активність процесу	
Олігоартикулярний варіант	
JADAS, бали	8,15 ± 0,93
I ст. активності, бали	1,08 ± 0,24
II ст. активності, бали	3,51 ± 0,11
III ст. активності, бали	11,67 ± 1,29
Поліартикулярний варіант	
JADAS, бали	103 (67,8 %)
I ст. активності, бали	9,26 ± 0,56
II ст. активності, бали	5,87 ± 0,33
III ст. активності, бали	12,83 ± 0,65
Тривалість захворювання, місяці	
Олігоартикулярний варіант, місяці	72,14 ± 3,69
Поліартикулярний варіант, місяці	71,48 ± 6,06
Поліартикулярний варіант, місяці	72,44 ± 4,63

ФВпш), ударний об'єм (УОлш та УОпш), хвилинний об'єм крові (ХОКлш і ХОКпш), враховували частоту серцевих скорочень (ЧСС).

Статистично результати опрацювали за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики, використали сертифіковані прикладні комп'ютерні програми SPSS17 (ліцензія 4a180844250981ae3dae-s/nSPSS17). Перед статистичним опрацюванням усі дані перевірили на нормальність розподілу. Показники хворих дітей порівнювали з відповідними параметрами підлітків із групи контролю. Показники швидкості клубочкової фільтрації поділили на три підгрупи відповідно до розподілу за квантилями. Порівняли морфофункціональні показники серця дітей із різними рівнями ШКФ між собою та з даними обстежених із групи контролю. Для визначення вірогідності відмінностей показників використали параметричні (t-критерій Стьюдента (p), кутового перетворення Фішера (φ)) і непараметричні (u-критерій Вілкоксона, Манна-Вітні) критерії. Розраховували середню арифметичну величину та стандартну похибку (M ± m). Оцінювали кореляційні зв'язки (за допомогою парної кореляції Пірсона) між окремими показниками діяльності серця і нирок, параметрами активності процесу. Силу кореляційного зв'язку оцінювали за шкалою Чеддока, де значення 0,10–0,29 свідчило про слабкий зв'язок, 0,30–0,49 – помірний, 0,50–0,69 – значний, 0,70–0,89 – сильний, 0,90–0,99 – дуже сильний, 1,00 – функціональний зв'язок. Відмінності вважали вірогідними, якщо p < 0,05.

Результати

3-поміж пацієнтів із ЮІА поліартикулярний варіант діагностовано у 103 хворих, олігоартикулярний – у 49 осіб. Усі пацієнти одержували терапію метотрексатом (MTX), середня доза якого становила 11,73 ± 0,39 мг/м² на тиждень. У поєднанні з імунобіологічними препаратами MTX отримували 40 осіб (адалімумаб – 36 пацієнтів, тоцилізумаб – 4). Усі пацієнти з ЮІА додатково приймали фолієву кислоту в половинній дозі від дози MTX. Жоден

із пацієнтів на час обстеження не одержував гормональної терапії.

Тривалість перебігу хвороби становила 72,14 ± 3,69 місяця (поліартикулярний варіант – 72,44 ± 4,63 місяця, олігоартикулярний – 71,48 ± 6,06 місяця). Активність за шкалою JADAS27 у дітей з олігоартикулярним варіантом – на рівні 8,15 ± 0,93 бала, з поліартикулярним – 9,26 ± 0,56 бала. Висока активність визначена у 83 (54,6 %) дітей, середня – у 38 (25,0 %), низька – у 31 (20,4 %) випадку (табл. 2).

Оцінювання функції нирок у дітей із ЮІА показало: функціональні показники нирок майже не відрізнялися від параметрів групи контролю, крім протеїнурії (альбумінурії), що достовірно вища в дітей основної групи, істотно зростала зі збільшенням активності патологічного процесу (табл. 3). Порівняли концентраційну функцію нирок у дітей, враховуючи активність ЮІА, встановили більшу щільність сечі (і мінімального, й максимального значень) у пацієнтів із нижчим ступенем активності (табл. 3).

Аналіз морфофункціональних показників серця у дітей із ЮІА дав змогу встановити зниження ударного об'єму лівого шлуночка зі збереженням нормальних показників його фракції викиду (ФВлш – 66,81 ± 0,43 % проти 68,14 ± 0,91 % у контролі, p > 0,05), а також достовірне збільшення об'ємів правого шлуночка серця (і діастолічного, і систолічного, й ударного) зі значним зниженням ФВпш (45,04 ± 1,44 % проти 56,06 ± 1,59 %, p < 0,001). У дітей із низьким ступенем активності і систолічний, і діастолічний об'єми найбільші (табл. 4).

Порівняльний аналіз морфофункціональних показників серця у дітей із ЮІА, враховуючи функціональний стан нирок (ШКФ), показав: у пацієнтів зі значеннями ШКФ нижнього та середнього квантилів КДРлш, КДОлш та УОлш достовірно нижчі, ніж в осіб, яких класифіковано як високий квантиль (табл. 5). Найнижчими вони були у дітей із середніми значеннями ШКФ. При цьому у всіх пацієнтів значно підвищувалися КСРпш, КСОпш та КДОпш порівняно з контрольною групою; найбільшими вони були у дітей із значеннями ШКФ нижнього квантиля. Це супроводжувалося зниженням ФВпш у всіх пацієнтів з ЮІА, але найнижчою вона була у пацієнтів зі значеннями ШКФ верхнього квантиля. У пацієнтів із значеннями ШКФ нижнього квантиля також виявлено достовірно вищі УОпш та ХОпш (табл. 5).

У дітей із ШКФ у межах верхнього квантиля під час кореляційного аналізу методом парних кореляцій Пірсона встановлено сильний негативний зв'язок між ШКФ та ХОпш (r = -0,78, p = 0,007). Крім того, у пацієнтів з ЮІА визначили негативний кореляційний зв'язок між рівнем креатиніну сироватки крові та ХОлш (r = -0,67, p = 0,05), ЧСС (r = -0,62, p = 0,05); позитивний – між ШКФ і ХОлш (r = 0,62, p = 0,05), ЧСС (r = 0,68, p = 0,04).

Обговорення

Останні дослідження хворих на РА довели, що ураження нирок при РА є клінічно значущим, оскільки вірогідно погіршує перебіг основного захворювання та підвищує смертність. Тому триває аналіз основних параметрів функціонального стану нирок, що можуть бути критеріями негативного прогнозу. Так, альбумінурію та

Таблиця 3. Функціональні показники нирок у дітей із ЮІА, беручи до уваги активність процесу (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з ЮІА, n = 152	Пацієнти з ЮІА 0–I ст. активності, n = 31	Пацієнти з ЮІА II ст. активності, n = 38	Пацієнти з ЮІА III ст. активності, n = 83	Підлітки групи контролю, n = 38
Креатинін, ммоль/л	0,077 ± 0,010*	0,075 ± 0,003	0,077 ± 0,002	0,078 ± 0,002	0,084 ± 0,021
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	104,99 ± 1,72	99,69 ± 3,98	106,01 ± 2,77	106,54 ± 2,43	103,94 ± 2,29
Щільність добової сечі мінімальна, кг/м ³	1,008 ± 0,010	1,010 ± 0,010*‡	1,007 ± 0,010	1,008 ± 0,010	1,009 ± 0,020
Щільність добової сечі максимальна, кг/м ³	1,022 ± 0,010	1,025 ± 0,010#	1,020 ± 0,010	1,021 ± 0,010	1,022 ± 0,020
Діапазон щільності в добовій сечі, кг/м ³	14,09 ± 0,65	15,05 ± 1,43	13,44 ± 1,58	13,93 ± 0,81	13,36 ± 1,60
Альбумінурія, мг/добу	37,47 ± 9,31*	14,36 ± 4,29	20,52 ± 14,52	47,47 ± 12,33	13,30 ± 3,24

*: p < 0,01 – вірогідність відмінностей показників хворих на ЮІА та відповідних параметрів дітей із групи контролю;

#: p < 0,05 – вірогідність відмінностей показників хворих із I ступенем активності ЮІА та відповідних параметрів пацієнтів із II ступенем активності ЮІА;

‡: p < 0,05 – вірогідність відмінностей показників хворих із I ступенем активності ЮІА та відповідних параметрів обстежених із III ступенем активності ЮІА.

Таблиця 4. Морфологічні показники серця у дітей із ЮІА, враховуючи активність процесу (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з ЮІА, n = 152	Пацієнти з ЮІА 0–I ст. активності, n = 31	Пацієнти з ЮІА II ст. активності, n = 38	Пацієнти з ЮІА III ст. активності, n = 83	Підлітки групи контролю, n = 38
КДРлш, см	4,11 ± 0,06*	3,99 ± 0,13	4,21 ± 0,12	4,12 ± 0,08	4,28 ± 0,07
КДОлш, мл	78,26 ± 2,75	74,61 ± 5,61	82,04 ± 5,77	78,09 ± 3,72	84,60 ± 3,40
КСРлш, см	2,67 ± 0,04	2,64 ± 0,09	2,71 ± 0,10	2,66 ± 0,05	2,68 ± 0,05
КСОлш, мл	27,27 ± 0,97	26,71 ± 2,07	27,96 ± 2,26	27,18 ± 1,18	26,69 ± 1,21
ФВлш, %	66,81 ± 0,43	66,23 ± 1,02	67,27 ± 0,84	66,80 ± 0,57	68,14 ± 0,91
УОлш, мл	51,83 ± 1,57*	50,99 ± 3,13	52,47 ± 2,91	51,94 ± 2,36	57,86 ± 2,54
ХОлш, л/хв	3,96 ± 0,16	3,96 ± 0,33	3,78 ± 0,29	4,07 ± 0,23	4,01 ± 0,21
ЧСС, уд./хв	77,69 ± 1,21***	77,04 ± 2,43	76,32 ± 2,47	78,88 ± 1,71	70,32 ± 2,40
ДЛП, см	2,43 ± 0,03	2,46 ± 0,06	2,48 ± 0,05	2,44 ± 0,04	2,46 ± 0,03
ВТлш, см	2,59 ± 0,22	2,38 ± 0,06	2,32 ± 0,06	2,86 ± 0,47	2,43 ± 0,04
КДРпш, см	2,13 ± 0,04	2,07 ± 0,08	2,07 ± 0,08	2,18 ± 0,05	2,11 ± 0,06
КДОпш, мл	34,54 ± 1,51***	38,28 ± 3,06‡	35,15 ± 2,70	32,71 ± 2,22	22,45 ± 2,11
КСРпш, см	1,95 ± 0,06***	2,23 ± 0,16#	1,81 ± 0,10	1,96 ± 0,08	1,57 ± 0,05
КСОпш, мл	19,15 ± 0,96***	22,02 ± 1,69‡	19,85 ± 2,26	17,62 ± 1,21	10,18 ± 1,14
ФВпш, %	45,04 ± 1,44***	40,54 ± 2,72	47,17 ± 2,50	45,70 ± 2,16	56,06 ± 1,59
УОпш, мл	15,39 ± 0,84*	16,26 ± 1,83	15,30 ± 1,03	15,09 ± 1,37	12,21 ± 1,05
ХОпш, л/хв	1,21 ± 0,07**	1,34 ± 0,16	1,19 ± 0,42	1,18 ± 0,11	0,88 ± 0,09

*: p < 0,05; **: p < 0,01; ***: p < 0,001 – вірогідність відмінностей показників хворих на ЮІА та відповідних параметрів обстежених із групи контролю;

#: p < 0,05 – вірогідність відмінностей показників хворих із I ступенем активності ЮІА та відповідних параметрів пацієнтів із II ступенем активності ЮІА;

‡: p < 0,01 – вірогідність відмінностей показників хворих із I ступенем активності ЮІА та відповідних параметрів обстежених із III ступенем активності ЮІА.

Таблиця 5. Морфологічні показники серця в дітей, хворих на ЮІА, залежно від швидкості клубочкової фільтрації (M ± m)

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з нижнім квантилем ШКФ, <LQ ₂₅ , n = 41	Пацієнти з середніми значеннями ШКФ (LQ 25–75), n = 71	Пацієнти з верхнім квантилем ШКФ, >UQ ₇₅ , n = 40	Підлітки групи контролю, n = 38
КДРлш, см	4,03 ± 0,09*§	3,93 ± 0,09§§	4,33 ± 0,16*‡	4,28 ± 0,07
КДОлш, мл	73,10 ± 4,19§	72,36 ± 3,93§§	87,96 ± 7,93*‡	84,60 ± 3,40
КСРлш, см	2,61 ± 0,08	2,57 ± 0,06	2,77 ± 0,11#	2,68 ± 0,05
КСОлш, мл	24,66 ± 1,50	25,46 ± 1,28	29,86 ± 2,86*‡	26,69 ± 1,21
ФВлш, %	66,47 ± 0,93	66,62 ± 0,63	63,96 ± 2,43	68,14 ± 0,91
УОлш, мл	48,73 ± 2,43§§	49,39 ± 2,40§§	57,63 ± 5,85*‡	57,86 ± 2,54
ХОлш, л/хв	3,64 ± 0,20	3,76 ± 0,20	4,16 ± 0,35	4,01 ± 0,21
ЧСС, уд./хв	74,52 ± 2,19	76,42 ± 1,59	77,24 ± 3,19§§	70,32 ± 2,40
ДЛП, см	2,46 ± 0,04‡	2,42 ± 0,03	2,35 ± 0,06§	2,46 ± 0,03
ВТлш, см	2,34 ± 0,04	2,31 ± 0,04§§	3,76 ± 1,27*§	2,43 ± 0,04
КДРпш, см	2,19 ± 0,08*	2,03 ± 0,05	2,24 ± 0,08*	2,11 ± 0,06
КДОпш, мл	38,83 ± 2,57**§§§	30,61 ± 2,57§§	35,60 ± 4,58§§	22,45 ± 2,11
КСРпш, см	2,09 ± 0,13§§§	1,90 ± 0,11§§	2,00 ± 0,13§§	1,57 ± 0,05
КСОпш, мл	20,94 ± 1,67§§§	17,48 ± 1,73§§§	20,52 ± 2,71§§§	10,18 ± 1,14
ФВпш, %	46,64 ± 1,54§§§	44,68 ± 2,59§§§	41,34 ± 3,94§§§	56,06 ± 1,59
УОпш, мл	17,89 ± 1,14**§§§	13,13 ± 1,31	15,08 ± 2,74	12,21 ± 1,05
ХОпш, л/хв	1,41 ± 0,09**§§§	1,02 ± 0,11	1,23 ± 0,09	0,88 ± 0,09

*: p < 0,05; **: p < 0,01 – між середніми значеннями та нижнім квантилем; #: p < 0,05 – між середніми значеннями та верхнім квантилем;

‡: p < 0,05 – між значеннями нижнього і верхнього квантилів;

§: p < 0,05; §§: p < 0,01; §§§: p < 0,001 – з показниками обстежених контрольної групи.

протеїнурию вважають важливими показниками патофізіологічного фону, що лежить в основі прогресування хронічної хвороби нирок і пов'язаний із підвищенням смертності від серцево-судинних захворювань у популяції загалом та в пацієнтів із РА зокрема [16,17,23,31]. У дослідженні, що здійснили, в пацієнтів дитячого віку з ЮІА встановлено достовірно вищий рівень альбумінурії, що підвищується зі збільшенням ступеня активності патологічного процесу. Рівень креатиніну крові в пацієнтів із РА майже не змінювався. Крім того, не встановили істотних відхилень цього показника, зважаючи на особливості перебігу захворювання.

Найбільш інформативним показником стану нирок є швидкість клубочкової фільтрації, тому саме його вивчають найчастіше. ШКФ, що менша за 60 мл/хв/1,73 м², визначили в 8,8 % і 57,0 % пацієнтів з РА, за даними британських та французьких дослідників відповідно [17,31]. У більшості цих пацієнтів діагностували кілька коморбідних станів: гіпертензію, цукровий діабет 2 типу та ожиріння. Доведено, що наявність у пацієнтів із РА цих традиційних факторів кардіоваскулярного ризику, а також куріння та інших призводить до формування ендотеліальної дисфункції, надалі – до атеросклерозу та атеротромбозу, що є незалежними предикторами розвитку хронічного захворювання нирок [17,31,32,33].

До нашого дослідження залучені підлітки з нормальним індексом маси тіла (пацієнтів із надлишковою вагою виключено з дослідження), вони не мали підвищення артеріального тиску та рівня глюкози крові.

Фахівці Американської асоціації кардіологів 2019 року показали вплив роботи правих відділів серця на розвиток і ступінь ниркової недостатності. Доведено, що підвищення тиску в порожнині правого передсердя та збільшення діаметра правого шлуночка – незалежні фактори формування КРС. Скорочувальна функція правого шлуночка визначена як центральна детермінанта порушень гемодинаміки при кардіоренальному синдромі. Якщо функція лівого шлуночка збережена, функція нирок майже не знижується. Дилатація та дисфункція правого шлуночка можуть спричинити підвищення центрального венозного тиску та погіршити наповнення лівого шлуночка серця, що призводить до зниження серцевого викиду [21,34,35].

У разі підвищення центрального венозного тиску визначають формування ниркової венозної гіпертензії з підвищенням ниркового опору, що призводить до порушення внутрішньониркового кровотоку. При цьому ШКФ частіше зберігається на нормальному рівні [25,35]. Якщо серцева недостатність прогресує до тяжкої декомпенсованої стадії, внутрішньонирковий кровотік істотно знижується, центральний венозний тиск підвищується, спричиняючи зниження ШКФ і прогресування ниркової недостатності [21,35]. Отже, зниження фракції викиду лівого шлуночка, підвищення тиску в легеневій артерії та збільшення діаметра правого шлуночка визначені як незалежні фактори ризику збільшення частоти розвитку КРС [21,34,36].

У нашому дослідженні фракція викиду лівого шлуночка у пацієнтів із ЮІА відповідала нормі та не відрізнялася від відповідного показника здорових підлітків. Серцевий викид лівого шлуночка при цьому був значно

нижчим, ніж у здорових дітей (УОлш = 51,83 ± 1,57 мл проти 57,86 ± 2,54 мл групи контролю, $p < 0,05$). Найнижчим цей показник був у пацієнтів із 0–1 ступенем активності хвороби. Це супроводжувалось достовірним зменшенням кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка.

Аналіз показників нирок і серця показав негативний кореляційний зв'язок між рівнем креатиніну сироватки крові та ХОлш, ЧСС; позитивний – між ШКФ і ХОлш, ЧСС. Це супроводжувалося вищою ЧСС у пацієнтів з ЮІА загалом. У дітей із ШКФ у межах верхнього квартиля встановлено сильний негативний взаємозв'язок між ШКФ і ХОлш. Ці зміни можуть свідчити про початок формування дисфункції міокарда переважно правого шлуночка на тлі субклінічного запалення та залучення нирок.

Аналіз змін лівого шлуночка дав змогу виявити зниження серцевого викиду на фоні зменшення кінцево-діастолічного розміру та об'єму. Найменші значення встановлені в пацієнтів із найнижчими рівнями ШКФ (УОлш = 48,73 ± 2,43 мл проти 57,86 ± 2,54 мл групи контролю, $p < 0,01$; КДРлш = 4,03 ± 0,09 см проти 4,28 ± 0,07 см групи контролю, $p < 0,01$; КДОлш = 73,10 ± 4,19 мл проти 84,60 ± 3,40 мл групи контролю, $p < 0,01$).

У дітей із ЮІА істотніші зміни зафіксовано з боку правого шлуночка серця. У групі загалом встановили значне зниження ФВпш (45,04 ± 1,44 % проти 56,06 ± 1,59 % групи контролю, $p < 0,001$). Найнижча ФВпш визначена в хворих на ЮІА 0–1 ступенів активності. Це супроводжувалося істотним підвищенням УОпш і ХОпш, що найвищі і при мінімальному запаленні. Проаналізувавши структурні параметри правого шлуночка, визначили збільшення кінцево-сistolічних і кінцево-діастолічних розміру та об'єму. Такі зміни можуть свідчити про підвищення сили скорочення міокарда правого шлуночка у відповідь на формування початкової дисфункції.

У хворих на ЮІА встановили значне зниження ФВпш (46,64 ± 1,54 %, $p < 0,001$; 44,68 ± 2,59 %, $p < 0,001$; 41,34 ± 3,94 %, $p < 0,001$ проти 56,06 ± 1,59 % групи контролю) та збільшення УОпш (17,89 ± 1,14 мл; 13,13 ± 1,31 мл; 15,08 ± 2,74 мл проти 12,21 ± 1,05 мл групи контролю). У результаті аналізу морфофункціональних показників правого шлуночка, враховуючи рівень ШКФ, найнижчу ФВпш зафіксовано в пацієнтів із гіперфункцією нирок, а УОпш найвищим був при зниженні ШКФ. Водночас відбувалося підвищення ХОпш (1,41 ± 0,09 л/хв у пацієнтів із ЮІА проти 0,88 ± 0,09 л/хв групи контролю, $p < 0,001$) у хворих із найнижчою ШКФ. Зміни функціонального стану правого шлуночка поєднувалися зі збільшенням і систолічних, і діастолічних розміру та об'єму цієї камери серця (табл. 5).

Отже, в дітей із ЮІА відбуваються зміни гемодинаміки залежно від характеру функціонального стану нирок, зокрема рівня ШКФ, який, своєю чергою, залежить від активності запального процесу. У дітей із ЮІА насосна функція міокарда лівого шлуночка (ФВлш) відповідає параметрам, що встановлені в контрольній групі; при цьому змінюються нормальні гемодинамічні співвідношення, зокрема збільшуються КДОлш і КСОлш для досягнення нормальних значень ФВлш на фоні високих значень ШКФ (UQ₇₅). Одночасно зменшується функція міокарда правого шлуночка (ФВпш) зі збільшенням діастолічного та систолічного об'єму.

Отже, у дітей із ЮІА формується вторинний кардіоренальний синдром 5 типу. Уже в підлітковому віці на фоні тривалого захворювання навіть незначне зниження функції нирок суттєво впливає на стан серцево-судинної системи, збільшуючи частоту формування порушень морфофункціональних показників серця, а зниження скорочувальної здатності міокарда негативно впливає на функцію нирок. У дітей із ЮІА поступове зниження насосної функції міокарда правого шлуночка серця спричиняє розвиток порушень у системі великого кола кровообігу та зниження кровозабезпечення нирок. Саме тому доцільним є раннє виявлення порушень функції нирок в поєднанні з серцево-судинними змінами у дітей із ЮІА для своєчасної діагностики, оцінювання ризику та розроблення стратегії, тактики запобігання їх прогресуванню.

Висновки

1. У дітей з ювенільним ідіопатичним артритом функціональні показники нирок (ШКФ, рівень креатиніну, питома вага) відповідають нормі, але рівень альбумінурії достовірно вищий і зростає з прогресуванням активності процесу.

2. Морфофункціональні показники лівого шлуночка серця (ФВ, КДО, КСО) у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом відповідають контрольним, але відбувається збільшення об'ємів правого шлуночка серця зі значним зниженням його фракції викиду (45,04 % проти 56,06 %, $p < 0,001$).

3. У дітей із ЮІА навіть незначне зниження насосної функції міокарда правого шлуночка серця супроводжується зниженням кровозабезпечення нирок, що призводить до формування кардіоренального синдрому п'ятого типу.

Перспективи подальших досліджень полягають в дослідженні біомаркерів запалення та функції легень у пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»: «Розробити комплекс заходів попередження формування незворотних пошкоджень органів і систем та оптимальної соціалізації дітей із ревматичними захворюваннями» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державна реєстрація № 0121U114420 (2022–2023).

Конфлікт інтересів:

відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 17.07.2024

Схвалено до друку / Accepted: 26.08.2024

Відомості про авторів:

Богмат Л. Ф., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: 0000-0001-5144-3686

Шевченко Н. С., д-р мед. наук, зав. каф. педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна; провідний науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: 0000-0003-4407-6050

Головко Т. О., канд. мед. наук, зав. відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; доцент каф. педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3815-7874

Ніконова В. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.
ORCID ID: 0000-0001-8269-6176

Information about the authors:

Bogmat L. F., MD, PhD, DSc, Professor, Senior Researcher of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Shevchenko N. S., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Pediatrics, V. N. Karazin Kharkiv National University; Leading Researcher of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

Holovko T. O., MD, PhD, Head of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv; Associate Professor of the Department of Pediatrics, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Nikonova V. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv.

References

- Thomas KN, Aggarwal A. Childhood rheumatic diseases: bites not only the joint, but also the heart. *Clin Rheumatol.* 2023;42(10):2703-15. doi: 10.1007/s10067-023-06621-9
- López-Villanueva RF, Valencia-Pacheco G, Zapata-Vázquez R, López-Suárez R, Castro-Sansores C. Follow-up of clinical activity and accumulated organic damage in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus from the Yucatán Peninsula, Mexico (1995-2016). *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2023;19(2):106-13. doi: 10.1016/j.reuma.2021.12.002
- Bogmat LF, Shevchenko NS, Holovko TO, Nikonova VV, Bessonova IN, Akhnazariants EL, et al. [Comorbidity in children with rheumatic diseases: literature review and 10-year experience of own research]. *Child's health.* 2023;18(4):297-304. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.18.4.2023.1603
- DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020;7(1):19-33. doi: 10.1007/s40744-019-00189-0
- Samar Tharwat, El-Gazzar II, Rawhya El Shereef, Ismail F, Ali F, Taha H, et al. Damage in rheumatic diseases: Contemporary international standpoint and scores emerging from clinical, radiological and machine learning. *Egypt Rheumatol.* 2024;46(1):12-8. doi: 10.1016/j.ejr.2023.11.002
- Chen J, Norling LV, Cooper D. Cardiac Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: The Role of Inflammation. *Cells.* 2021;10(4):881. doi: 10.3390/cells10040881
- Dijkshoorn B, Raadsen R, Nurmohamed MT. Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis Anno 2022. *J Clin Med.* 2022;11(10):2704. doi: 10.3390/jcm11102704
- Fazeli MS, Khaychuk V, Wittstock K, Breznen B, Crocket G, Pourrahmat MM, et al. Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: Risk Factors, Autoantibodies, and the Effect of Antirheumatic Therapies. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2021;14:11795441211028751. doi: 10.1177/11795441211028751
- Popescu D, Rezus E, Badescu MC, Dima N, Seritean Isac PN, Dragoi I-T, et al. Cardiovascular Risk Assessment in Rheumatoid Arthritis: Accelerated Atherosclerosis, New Biomarkers, and the Effects of Biological Therapy. *Life.* 2023;13(2):319. doi: 10.3390/life1302031910
- Hannawi SM, Hannawi H, Al Salmi I. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: Literature Review. *Oman Med J.* 2021;36(3):e262. doi: 10.5001/omj.2021.25

11. Yazdani K, Xie H, Avina-Zubieta JA, Zheng Yu, Abrahamowicz M, Lacaille D. Has the excess risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis relative to the general population declined? A population study of trends over time. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):442-9. doi: [10.1016/j.semarthrit.2021.03.003](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.03.003)
12. Mal K, Kumar R, Mansoor F, Kaur N, Kumar A, Memon S, et al. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Cureus*. 2020;12(12):e12246. doi: [10.7759/cureus.12246](https://doi.org/10.7759/cureus.12246)
13. Rostami S, Hoff M, Dalen H, Hveem K, Videm V. Genetic risk score associations for myocardial infarction are comparable in persons with and without rheumatoid arthritis: the population-based HUNT study. *Sci Rep*. 2020;10(1):20416. doi: [10.1038/s41598-020-77432-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-77432-0)
14. Hanaoka H, Kikuchi J, Hiramoto K, Saito S, Kondo Y, Kaneko Y. Decreased chronic kidney disease in rheumatoid arthritis in the era of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Kidney J*. 2022;15(7):1373-8. doi: [10.1093/ckj/sfac036](https://doi.org/10.1093/ckj/sfac036)
15. Oweis AO, Alawneh KM, Alshelleh SA, Alnaimat F, Alawneh D, Zahran DJ. Renal dysfunction among rheumatoid arthritis patients: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;60:280-4. doi: [10.1016/j.amsu.2020.11.011](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.11.011)
16. Tyczyńska KM, Augustyniak-Bartosik H, Świerkot J. Rheumatoid arthritis – medication dosage in chronic kidney disease. *Reumatologia*. 2023;61(6):481-91. doi: [10.5114/reum/177005](https://doi.org/10.5114/reum/177005)
17. Monova DV, Todorov T, Monov S. Kidney involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(1):gfad063c_2776. doi: [10.1093/ndt/gfad063c_2776](https://doi.org/10.1093/ndt/gfad063c_2776)
18. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y. Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *J Cardiol*. 2018;71(3):277-83. doi: [10.1016/j.jicc.2017.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jicc.2017.08.008)
19. Petra E, Zoidakis J, Vlahou A. Protein biomarkers for cardiorenal syndrome. *Expert Rev Proteomics*. 2019;16(4):325-36. doi: [10.1080/14789450.2019.1592682](https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1592682)
20. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(19):1527-39. doi: [10.1016/j.jacc.2008.07.051](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051)
21. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JE, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):e840-e878. doi: [10.1161/CIR.0000000000000664](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664)
22. Cardio-Renal Connections in Heart Failure and Cardiovascular Disease [Internet]. NHLBI, NIH. 2004 [cited 2024 Aug 21]. Available from: <https://internet-prod.nhlbi.nih.gov/events/2004/cardio-renal-connections-heart-failure-and-cardiovascular-disease>
23. Mitsas AC, Elzawawi M, Mavrogeni S, Boekels M, Khan A, Eldawy M, et al. Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens-From a Cardiologist's View. *J Clin Med*. 2022;11(23):7041. doi: [10.3390/jcm11237041](https://doi.org/10.3390/jcm11237041)
24. Georgopoulou T, Petrakis I, Dermitzaki K, Pleros C, Drosataki E, Aletras G, et al. Cardiorenal Syndrome: Challenges in Everyday Clinical Practice and Key Points towards a Better Management. *J Clin Med*. 2023;12:4121. doi: [10.3390/jcm12124121](https://doi.org/10.3390/jcm12124121)
25. Ceravolo G, Macchia T, Cuppari C, Dipasquale V, Gambadauro A, Casto C, et al. Update on the Classification and Pathophysiological Mechanisms of Pediatric Cardiorenal Syndromes. *Children (Basel)*. 2021;8(7):528. doi: [10.3390/children8070528](https://doi.org/10.3390/children8070528)
26. Shevchenko NS, Bohmat LF, Holovko TO, Demianenko MV. [Adaptive capacity of the cardiovascular system in children with rheumatic diseases and comorbid conditions]. *Pathologia*. 2019;16(1):99-105. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2019.1.166395](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166395)
27. Pradhan SK, Adnani H, Safadi R, Yerigeri K, Nayak S, Raina R, et al. Cardiorenal syndrome in the pediatric population: A systematic review. *Ann Pediatr Cardiol*. 2022;15(5-6):493-510. doi: [10.4103/apc.apc_50_22](https://doi.org/10.4103/apc.apc_50_22)
28. Borysova TP, Samsonenko, SV. [Glomerular filtration rate in children with juvenile idiopathic arthritis]. *Child's health*. 2022;17(1):1-6. Ukrainian. doi: [10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484](https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.1.2022.1484)
29. Bogmat L, Shevchenko N, Nikonova V, Holovko T, Bessonova I, Fadeeva A. [Dynamics of kidney disorders in children with juvenile idiopathic arthritis taking into account therapy resume]. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2022;44:35-43. doi: [10.26565/2313-6693-2022-44-02](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2022-44-02)
30. Song P, Wang M, Chang X, Wang J, Wei W, An L. Prevalence and associated factors of impaired renal function in Chinese children: The China Health and Nutrition Survey. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(2):195-201. doi: [10.1111/nep.13178](https://doi.org/10.1111/nep.13178)
31. Ajibowo AO, Okobi OE, Emore E, Soladoye E, Sike CG, Odoma VA, et al. Cardiorenal Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 2023;15(7):e41252. doi: [10.7759/cureus.41252](https://doi.org/10.7759/cureus.41252)
32. Buliga-Finis ON, Oatu A, Badescu MC, Dima N, Tanase DM, Richter P, et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. *Diagnostics*. 2022;12(4):773. doi: [10.3390/diagnostics12040773](https://doi.org/10.3390/diagnostics12040773)
33. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102776. doi: [10.1016/j.autrev.2021.102776](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102776)
34. Ik Dahl E, Stensrud MJ. Re-evaluating the mythical divide between traditional and novel cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024;10:e003954. doi: [10.1136/rmdopen-2023-003954](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003954)
35. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Res*. 2020;11(2):76-88. doi: [10.14740/cr955](https://doi.org/10.14740/cr955)
36. Bedeković D, Bošnjak I, Bilić-Čurčić I, Kirner D, Šarić S, Novak S. Risk for cardiovascular disease development in rheumatoid arthritis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):291. doi: [10.1186/s12872-024-03963-3](https://doi.org/10.1186/s12872-024-03963-3)

Специфіка показників експресії iNOS у базальному магноцелюлярному ядрі щурів на тлі ранньої патогенетичної корекції при експериментальній нейродеструкції

М. В. Данукало^{ID}*^{A-D}, Ю. М. Колесник^{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

Мета роботи – схарактеризувати показники експресії iNOS у базальному магноцелюлярному ядрі щурів при ранній патогенетичній корекції нейродегенерації, що спричинена інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину.

Матеріали і методи. Дослідження здійснили на 50 щурах-самцях лінії Wistar віком 10–11 місяців. Тварин поділили на п'ять експериментальних груп (n = 10). Контрольним тваринам (група 1) інтрацеребровентрикулярно вводили 0,9 % розчин NaCl; щурам інших експериментальних груп (2–5) у той самий спосіб вводили розчин колхіцину. На наступний день тваринам 3–5 груп починали ранню патогенетичну корекцію цитиколіном (група 3), тіоцетамом (група 4) і HSF-1 (група 5), що тривала 14 днів. Надалі всіх експериментальних тварин (групи 1–5) евантазували тіопенталом натрію і вилучали головний мозок для гістохімічних, імунофлуоресцентних і біохімічних досліджень.

Результати. Встановили, що інтрацеребровентрикулярне введення колхіцину в щурів супроводжувалося морфологічними ознаками нейродегенерації в базальному магноцелюлярному ядрі та характеризувалося на 39 % достовірно меншою площею хромафінної субстанції в нейронах цієї структури порівняно з контрольними тваринами. Заходи з ранньої патогенетичної корекції нейродегенерації, що індукована колхіцином, асоціювалися з достовірно більшими показниками площі субстанції Ніссля в нейронах базального магноцелюлярного ядра порівняно з відповідним показником тварин, що не отримували корекції. Рівень нітритів у гомогенатах головного мозку щурів із введенням колхіцину без корекції (група 2) переважав контрольні показники (група 1) майже всемо, а параметри експериментальних груп 3, 4 і 5 – в 3,5, 2,9 і 3,8 раза відповідно. Втім, статистично значущої різниці за вмістом нітритів між групою контролю та групами з корекцією не виявлено. Оцінивши показники експресії iNOS (площа імунопозитивних клітин і скоригована загальна клітинна флуоресценція (corrected total cell fluorescence, CTCF)) у базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних щурів, встановили: показник площі максимально змінився у тварин 5 групи (корекція HSF-1), перевищивши відповідний параметр контролю на 18,9 %, у групі 3 (корекція цитиколіном) – на 14,7 %, групи 4 (корекція тіоцетамом) – на 17,1 %, статистично не відрізняючись при цьому від параметра групи 2 (введення колхіцину без корекції). Разом із тим, показник CTCF iNOS⁺-клітин у базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних тварин найбільший у групі 2, достовірно перевищував відповідний параметр груп контролю та корекції. Порівнявши групи контролю та корекції за цим показником, вірогідних відмінностей не виявили. Зауважимо, що інтрацеребровентрикулярне введення колхіцину щурам асоціювалося з достовірно вдвічі більшою кількістю iNOS⁺ клітин у базальному магноцелюлярному ядрі порівняно з контрольними тваринами. Однак рання патогенетично обґрунтована корекція щурів із груп 3–5 істотно не вплинула на кількість iNOS⁺ клітин у дослідженій структурі, оскільки у цих групах показник статистично не відрізнявся від параметра групи 2, достовірно перевищуючи при цьому контрольні дані (група 1).

Висновки. Рання патогенетично обґрунтована корекція колхіцин-індукованої нейродегенерації в базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних щурів цитиколіном, тіоцетамом і HSF-1 супроводжувалася збільшенням площі хромафінної субстанції порівняно з відповідними показниками тварин з інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину без корекції, а також зниженням рівня нітритів у гомогенатах мозку до рівня контролю (псевдооперованих тварин). У базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних щурів під впливом ранньої патогенетично обґрунтованої корекції експериментальної нейродеструкції показники експресії iNOS (площа імунопозитивних клітин і CTCF) змінювалися залежно від нейропротектора, який вводили. Кількість iNOS⁺ клітин у зрізі базального магноцелюлярного ядра експериментальних щурів у групах із корекцією не змінилася порівняно з групою з інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину без корекції, статистично значущо більша за відповідний показник контрольних щурів.

Ключові слова:

нейропротекція, синтаза оксиду азоту, нітрозативний стрес, нейродегенерація, головний мозок, нейрони, когнітивні функції – порушення.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 5(146). С. 379-386

*E-mail: danukalo.m.v@zsmu.edu.ua

The specificity of iNOS expression indicators in the basal magnocellular nucleus of rats under early pathogenetic correction in experimental neurodestruction

M. V. Danukalo, Yu. M. Kolesnyk

Aim. To characterize iNOS expression indicators in the basal magnocellular nucleus of rats during early pathogenetic correction of neurodegeneration induced by intracerebroventricular colchicine administration.

Materials and methods. The study was conducted using 50 male Wistar rats aged 10–11 months, which were divided into 5 experimental groups (n = 10). The control animals (group 1) were administered a 0.9 % NaCl solution intracerebroventricularly, while the other experimental group rats (groups 2–5) received a colchicine solution in the same manner. The following day, the animals from groups 3–5 were initiated early pathogenetic correction with citicoline (group 3), thioacetam (group 4), and HSF-1 (group 5) lasting 14 days. All the experimental animals (groups 1–5) were then euthanized with sodium thiopental, and their brains were extracted for histochemical, immunofluorescent, and biochemical examinations.

Keywords:

neuroprotection, nitric oxide synthase, nitrosative stress, neurodegeneration, brain, neurons, cognitive function disorders.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(5):379-386

Results. The study has demonstrated that intracerebroventricular administration of colchicine to rats was accompanied by morphological signs of neurodegeneration in the basal magnocellular nucleus and characterized by a significantly smaller area of chromaffin substance in the neurons of this structure by 39 % as compared to the control animals. At the same time, early pathogenetic correction of colchicine-induced neurodegeneration was associated with significantly larger values of Nissl substance area of the basal magnocellular nucleus neurons compared to the corresponding values in animals that did not receive the correction. Additionally, the nitrite level in the brain homogenates of rats administered colchicine without correction (group 2) exceeded the control (group 1) by almost 7 times, while the indicators in experimental groups 3, 4, and 5 exceeded it by 3.5, 2.9, and 3.8 times, respectively. However, no statistical differences were found between the control group and the correction groups in terms of nitrite content. Evaluating the expression of iNOS (the area of immunopositive cells and corrected total cell fluorescence, CTCF) in the basal magnocellular nucleus of the experimental rats it has been shown that the area was most affected in group 5 (HSF-1 correction), exceeding the control parameter by 18.9 %, group 3 (citicoline correction) by 14.7 %, and group 4 (thioctam correction) by 17.1 %, with no statistical differences compared to group 2 (colchicine administration without correction). Meanwhile, the CTCF of iNOS+ cells in the basal magnocellular nucleus of the experimental animals was the highest in group 2 significantly exceeding the corresponding parameters in the control and correction groups. No significant differences were found between the control and correction groups in this parameter. Additionally, it is noteworthy that intracerebroventricular administration of colchicine to rats, compared to control animals, was associated with a significant double the number of iNOS+ cells in the basal magnocellular nucleus. However, early pathogenetic correction in groups 3-5 did not significantly affect the number of iNOS+ cells in the studied structure, as this parameter did not statistically differ from group 2, although significantly exceeding the corresponding parameter in the control group (group 1).

Conclusions. Early pathogenetically substantiated correction with citicoline, thioctam, and HSF-1 in colchicine-induced neurodegeneration in the basal magnocellular nucleus of experimental rats is accompanied by an increase in the area of chromaffin substance compared to rats that received intracerebroventricular colchicine without correction, as well as a reduction in nitrite levels in brain homogenates to the control level (sham-operated animals). In the basal magnocellular nucleus of experimental rats, under the influence of early pathogenetically substantiated correction of experimental neurodegeneration, iNOS expression indicators (area of immunopositive cells and CTCF) vary depending on the neuroprotectant used. The number of iNOS+ cells in the basal magnocellular nucleus of experimental rats in the correction groups does not change compared to the group that received intracerebroventricular colchicine without correction and is statistically higher than the corresponding indicator in the control rats.

Базальне магноцелюлярне ядро (БМЯ) – група нещільно розміщених нейронів вентромедіального палідуму, що є основним джерелом ацетилхоліну в неокортексі [1]. Встановлено, що холінергічна дисфункція в корі головного мозку, яка зумовлена зокрема й загибеллю нейронів БМЯ, є важливою патогенетичною ланкою прогресування когнітивних порушень при таких складних, асоційованих із віком нейродегенеративних розладах, як хвороба Альцгеймера та Паркінсона [2]. Зауважимо, що початок ушкодження структури БМЯ визначають уже на доклінічних стадіях деменції [3].

Тому вкрай актуальним є питання щодо ранніх патохімічних механізмів нейродеструкції в БМЯ, і його вирішення сприятиме виявленню можливих фармакологічних мішеней для нейропротекції. Один із найбільш вдалих модельних підходів для цього – колхіцин-індукована (шляхом інтрацеребровентрикулярного введення, ІЦВ) нейродегенерація. Особливості цієї моделі, як-от чутливість холінергічних нейронів до токсичної дії колхіцину, дозозалежність його ефектів і загибель здебільшого нейронів тих відділів мозку, що відповідальні за когнітивні функції, дають підстави вважати ІЦВ колхіцину одним зі способів моделювання спорадичної деменції Альцгеймерівського типу у тварин [4,5]. Крім того, така фармакологічна модель, на відміну від генетичних, дає змогу відстежити початок нейродегенерації, де «точкою відліку» є час введення нейротоксину. Останній аспект особливо важливий під час вивчення можливостей патогенетичної корекції ще на доклінічних етапах нейродегенерації в БМЯ в експерименті.

Зазначимо, що аксональний транспорт є критично важливим для функціонування БМЯ через анатомічно зумовлену довжину міжструктурних зв'язків із неокортексом. Дослідження на тваринах показали, що ІЦВ колхіцину через незворотне ушкодження цього

механізму призводить до порушення синаптичної передачі, мітохондріальної дисфункції та накопичення в сомі нейрона патологічно змінених білків. Внаслідок цього відбувається загибель нейронів із розвитком нейрозапалення [6,7]. Втім, відомо, що різні субклітинні елементи (синаптичні везикули, мітохондрії, білки) транспортуються по аксону з різною швидкістю [8]. У зв'язку з цим виникають передумови для різної етапності розвитку порушень синаптогенезу, енергетичного обміну та протеостазу як першопричин загибелі нейронів БМЯ. Це зумовлює різну доцільність патогенетично обґрунтованих підходів до ранньої корекції названих патохімічних процесів, а також індукованого ними нейрозапалення та нейродегенерації.

Встановлено, що ключовими вторинними медіаторами, що реалізують процес запалення в структурах головного мозку, є активні форми кисню та азоту. До їх генерації призводить продукція великої кількості (мікромолів) оксиду азоту (NO) із наступним утворенням перксинітриду (ONOO-). Це є можливим через активацію особливого ферменту – індуцибельної ізоформи синтази оксиду азоту (iNOS, або NOS2), що виробляється і в нейронах, і в глії [9]. Отже, хоча iNOS є важливим учасником нейрозапального процесу, проте досі в науковій літературі недостатньо описано особливості експресії цього ферменту в БМЯ при різних патогенетичних підходах до ранньої корекції колхіцин-індукованої нейродегенерації.

Мета роботи

Схарактеризувати показники експресії iNOS у базальному магноцелюлярному ядрі шурів при ранній патогенетичній корекції нейродегенерації, що спричинена інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину.

1



Рис. 1. Експериментальні групи тварин, що залучені до дослідження.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 50 щурах-самцях лінії Wistar віком 10–11 місяців. Тварин утримували у віварії Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Щури мали вільний доступ до їжі та води, а також їм забезпечено однакові умови догляду.

Експериментальна частина дослідження схвалена Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. Дослідження здійснили, дотримуючись національних «Загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджені з Директивою 2010/63 ЄС Європейського парламенту та Ради від 22 вересня 2010 року «Про захист прав хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей».

Дизайн дослідження наведено на рис. 1.

Засоби для корекції, що використані під час дослідження, обрані з таких міркувань:

1) Цитиколін (цитидин-5-дифосфохолін) реалізує свої нейропротективні властивості, впливаючи на рівень нейромедiatorів у головному мозку. Так, один із метаболітів цитиколіну – холін – є субстратом для синтезу ацетилхоліну [10]. Крім того, показано позитивний ефект препарату на перебіг нейрозапалення [11];

2) Тіоцетам. Його фармакологічна дія пов'язана з конкуренцією за активні форми кисню та пероксинітрид із вразливими ділянками білків внутрішньої мембрани мітохондрій. У такий спосіб сполука забезпечує зниження активності оксидативного та нітрозативного стресів і запобігає розвитку мітохондріальної дисфункції [12];

3) HSF-1 – ключовий фактор транскрипції для білків теплового шоку, що відіграють роль шаперонних білків, які беруть участь у підтримці внутрішньоклітинного протеостазу [13].

Процедуру ІЦВ колхіцину здійснили під наркозом («Телазол», в 1 флаконі – тілетамін гідрохлорид і золазепам гідрохлорид по 250 мг, 0,1 мл/100 г маси тіла тварини внутрішньоочеревинно). У латеральні шлуночки мозку щурам вводили 3 мкл 0,9 % розчину NaCl (37 °C)

та 15 мкг колхіцину в 3 мкл 0,9 % розчину NaCl (37 °C), процедуру здійснили за допомогою стереотаксичного цифрового апарату World Precision Instruments (США).

Корекцію починали на наступний день після ІЦВ колхіцину. Тваринам щоденно 1 раз на добу протягом 14 днів внутрішньоочеревинно вводили відповідний препарат. На 15 день щурів виводили з експерименту шляхом одномоментної декапітації під тіопенталовим наркозом (тіопентал натрію у дозі 120 мг/кг внутрішньоочеревинно). Головний мозок негайно вилучали, здійснювали гістологічну обробку, що передбачала фіксацію органа в розчині Буена, дегідратацію (в етанолі, починаючи з 50 % розчину і закінчуючи 100 %), переміщення в суміш етанолу 100 % з хлороформом у співвідношеннях 2:1, 1:1, 1:2, чистий хлороформ і суміш хлороформу з парапластом. Далі орган заливали в чистий парапласт (McCormick, США). Після цього за допомогою мікротома Microm-325 (MicromCorp., Німеччина) з парапластового блоку робили зрізи мозку завтовшки 7 мкм. Ділянки зрізу, що відповідали БМЯ, топографічно ідентифікували за стереотаксичним атласом мозку щура [14].

Площу хромафінної субстанції в нейронах БМЯ визначали за допомогою гістохімічного забарвлення зрізів мозку на речовину Ніссля [15]. Гістологічні зразки, що одержали, аналізували на світловому мікроскопі PrimoStar (Carl Zeiss, Німеччина) з камерою AxioCam 105color (Carl Zeiss, Німеччина). Надалі зображення опрацювали у програмі ImageJ (National Institutes of Health, США), де в напівавтоматичному режимі у нейронах БМЯ визначали цей параметр.

Експресію iNOS у нейронах БМЯ вивчали імунофлуоресцентним методом. Для цього на гістологічні зрізи, що попередньо інкубовані в цитратному буферному розчині (ThermoScientific, США) в РТ-модулі (ThermoScientific, США), наносили FITC-кон'юговані моноклональні мишачі антитіла до iNOS (SantaCruz Biotechnology, США) за рекомендаціями виробника [16]. Мікроскопію здійснили в ультрафіолетовому спектрі за допомогою світлофільтра 38HE з високою емісією на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина) з камерою AxioCam-ERC 5s (Carl Zeiss, Німеччина).

Таблиця 1. Показники експресії iNOS у нейронах БМЯ щурів з експериментальних груп, Ме [Q1; Q4]

Параметр, одиниці вимірювання	Псевдооперовані щури (група 1)	ІЦВ колхіцину (група 2)	ІЦВ колхіцину + цитиколіну (група 3)	ІЦВ колхіцину + тіоцетам (група 4)	ІЦВ колхіцину + HSF-1 (група 5)
Площа імунопозитивних клітин, мкм ²	105,59 [86,81; 131,16]	111,3 [84,58; 144,64]	109,32 [86,76; 138,54]	107,14 [87,21; 135,77]	125,42 [98,25; 155,32] ^{1,3,4}
CTCF, Од _ф	4234,14 [3098,01; 6068,97]	6150,72 [4213,97; 9552,74] ¹	4372,81 [3621,37; 6211,69] ²	4009,49 [3254,88; 5290,27] ^{2,3}	4161,62 [3361,63; 5192,64] ²

1: вірогідна різниця показників ($p_u < 0,05$) щодо групи 1; 2: вірогідна різниця показників ($p_u < 0,05$) щодо групи 2; 3: вірогідна різниця показників ($p_u < 0,05$) щодо групи 3; 4: вірогідна різниця показників ($p_u < 0,05$) щодо групи 4.

Мікрофотографії також аналізували в ImageJ, розраховували скориговану загальну клітинну флуоресценцію (corrected total cell fluorescence, CTCF). Показник наведено в умовних одиницях імунофлуоресценції (Од_ф), обраховано за формулою: $CTCF = ID_1 - (S \times ID_0)$, де ID_1 – показник інтегрованої щільності імунопозитивної клітини, що обрахований програмою автоматично; S – площа імунопозитивної клітини; ID_0 – показник інтегрованої щільності фону (клітини, що не мала видимої флуоресценції). CTCF характеризувала вміст імунореактивного матеріалу в клітині. Крім того, оцінювали кількість імунопозитивних клітин у зрізі мозку в ділянці, яку вивчали.

Окремо в гомогенатах головного мозку експериментальних щурів визначали рівень нітритів із реактивом Гріса спектрофотометричним способом на спектрофотометрі Libra S32 (Biochrom Ltd, USA) при 540 нм [17].

Статистично результати опрацювали в програмах Statistica (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і Excel 7.0 (Microsoft Corp., США). Перевірку нормальності розподілу даних у вибірці здійснили за критерієм Шапіро–Вілка. Для оцінювання достовірності відмінностей результатів досліджень між експериментальними групами щурів визначали коефіцієнт Стьюдента (t) для вибірки, що відповідала нормальному закону розподілу даних; критерій Манна–Вітні (U) використали, якщо дані у вибірці не відповідали закону нормального розподілу [18].

Результати

У результаті дослідження встановили особливості показників експресії iNOS у нейронах БМЯ щурів із різними патогенетично обґрунтованими підходами до корекції при колхіцин-індукованій нейродегенерації. Зазначимо, що зміни показників площі хромафінної субстанції в нейронах БМЯ і рівня нітритів у гомогенатах мозку експериментальних щурів не залежали від препарату, що застосовували.

Так, у серійних зрізах мозку, що забарвлені на речовину Ніссля, у групі щурів з ІЦВ колхіцину (група 2) виявили ознаки нейродегенерації порівняно з контрольними тваринами (група 1). Зокрема, визначили багато малих щільно забарвлених тілець із порожниною навколо них. У групах із корекцією (групи 3–5) ця ознака також виявлена, але вона менш виражена, ніж у щурів 2 групи, – зафіксовано візуально меншу кількість щільно забарвлених тілець, а отже й менше порожнин навколо них (рис. 2).

Разом із тим площа хромафінної субстанції (як більш об'єктивний показник для оцінювання ступеня

нейродегенерації) у щурів з ІЦВ колхіцину (група 2) найнижча порівняно з показником у всіх експериментальних групах. Здійснили міжгруповий аналіз за показником площі речовини Ніссля; встановили, що у групі 2 він на 35,9 % відрізнявся від відповідного параметра групи 1, на 24,8 % – групи 3, на 24,6 % – групи 4, на 23,6 % – групи 5. Втім, не виявили вірогідної різниці за цим показником контрольних тварин і щурів із груп корекції, хоча в останніх спостерігали тенденцію до зниження. Зазначимо, що статистично достовірною різницею за цим показником не зафіксовано також між групами корекції (рис. 3).

У результаті аналізу вмісту нітритів у гомогенаті головного мозку щурів експериментальних груп встановили: цей показник у тварин групи 2 достовірно перевищував показники контролю (група 1) майже в 7 разів, а показники експериментальних груп 3, 4, 5 – в 3,5, 2,9 та 3,8 раза відповідно. Зауважимо, що, як і під час аналізу попереднього показника, не виявили статистично значущої різниці за вмістом нітритів ані між групою контролю та групами з корекцією, ні всередині груп із корекцією (рис. 4).

Дослідження особливостей експресії iNOS у нейронах БМЯ експериментальних груп дало змогу встановити: порівняно з групою контролю (група 1) та групою з ІЦВ колхіцину (група 2) рання патогенетична корекція призводить до специфічних змін показників площі iNOS⁺ клітин і CTCF відповідно. У результаті міжгрупового порівняння цих показників у тварин із груп 3, 4, 5 виявили відмінності, що залежали від препарату, який застосовували для корекції (табл. 1, рис. 5).

Встановили, що ІЦВ колхіцину піддослідним тваринам (група 2) порівняно з контрольними щурами (група 1) не призвело до достовірних змін показника площі iNOS⁺ клітин у БМЯ. У групах тварин із ранньою патогенетично обґрунтованою корекцією цей параметр найбільший у групі 5 (корекція HSF-1), достовірно перевищував і показник контролю (на 18,9 %), і результати, встановлені у групах 3 (корекція цитиколіном) і 4 (корекція тіоцетамом) – на 14,7 % та 17,1 % відповідно, але статистично не відрізнявся від групи 2 (ІЦВ колхіцину без корекції). Зауважимо, що групи 3 і 4 вірогідно не відрізнялися за площею імунопозитивних до iNOS клітин БМЯ, не зафіксовано статистично значущої різниці і від груп порівняння (групи 1 і 2) (табл. 1).

Показник CTCF iNOS-позитивних клітин БМЯ найбільший у групі тварин із ІЦВ колхіцину без корекції (група 2) та достовірно перевищував відповідний параметр і псевдооперованих щурів (на 45,3 %), і щурів, яким здійснювали ранню корекцію цитиколіном (на 40,7 %), тіоцетамом (на 53,4 %) та HSF-1 (на 47,8 %). Порівнявши цей показник у щурів із груп корекції та контрольних тварин, достовірних відмінностей не виявили. Внутрішньогрупове порівняння CTCF iNOS-позитивних клітин БМЯ

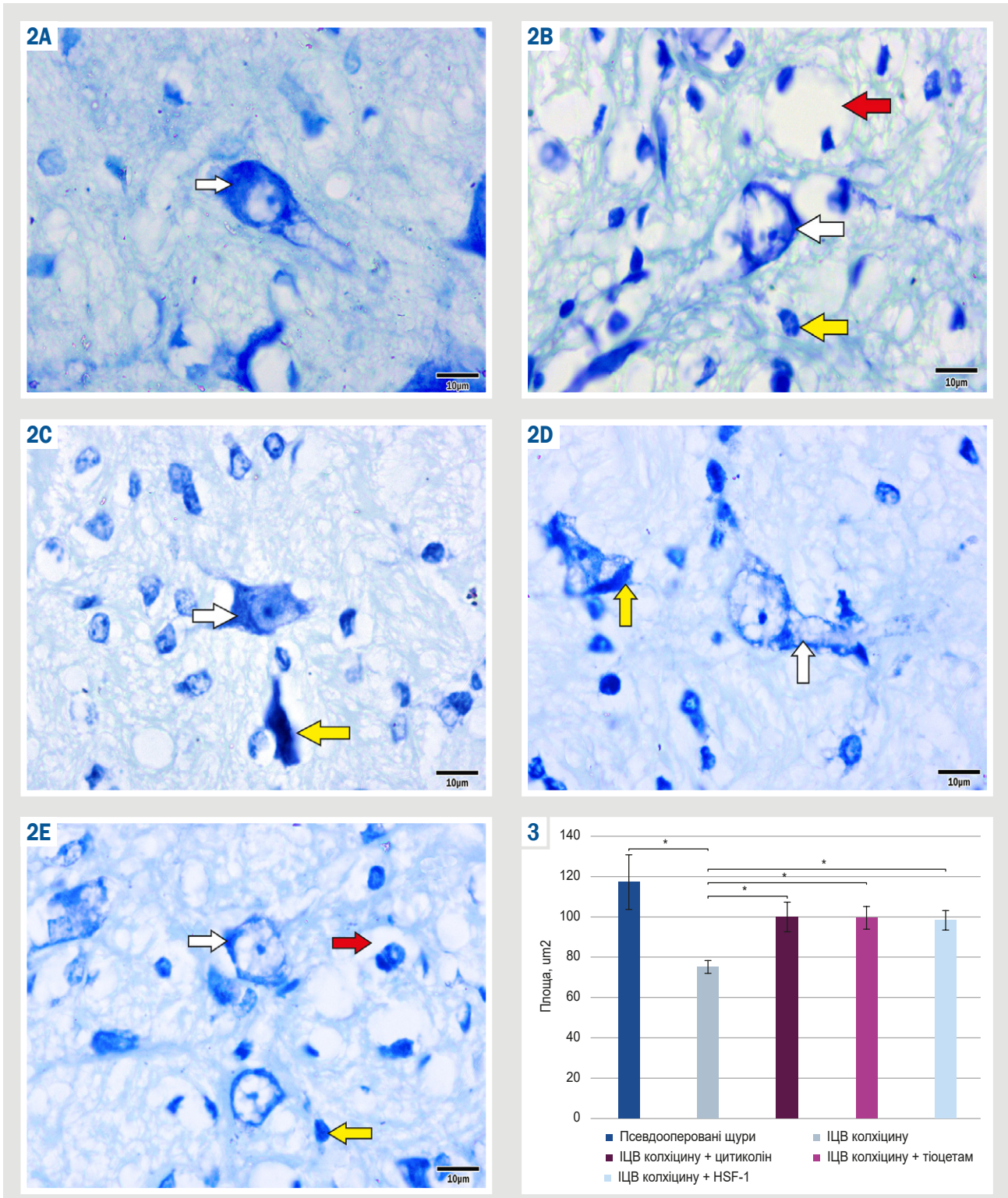


Рис. 2. Нейрони базального магнoцелюлярного ядра у щурів експериментальних груп (забарвлення на речовину Ніссля). **A:** у щурів групи 1; **B:** у тварин групи 2; **C:** у щурів групи 3; **D:** у тварин групи 4; **E:** у щурів групи 5; **біла стрілка:** речовина Ніссля; **жовта стрілка:** щільно забарвлене тілце; **червона стрілка:** порожнина навколо щільно забарвлених тілць.

Рис. 3. Площа речовини Ніссля (µm²) у нейронах БМЯ щурів експериментальних груп. *: достовірні відмінності експериментальних груп за цим показником (p_{st} < 0,05).

щурів всередині груп із патогенетично обґрунтованою корекцією показало: цей показник у щурів із групи 4 (корекція тіоцетамом) вірогідно нижчий за відповідний параметр тварин із групи 3 (корекція цитиколіном) – на

8,3 %, статистично не відрізняючись від значень СТСФ тварин із групи 5 (корекція HSF-1). У результаті порівняння за цим показником груп 3 і 5 статистично значуща різниця не встановлена (табл. 1).

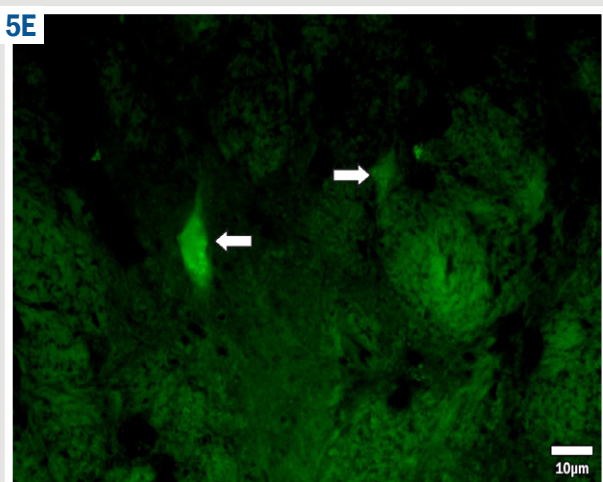
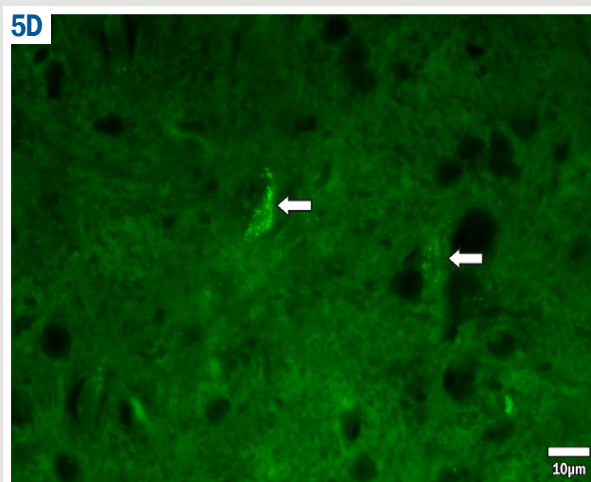
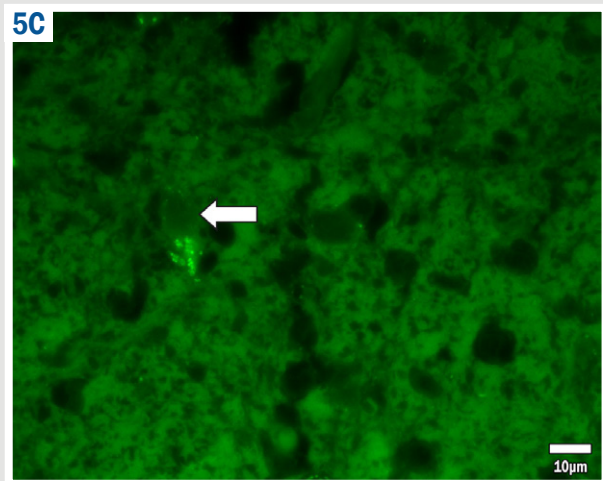
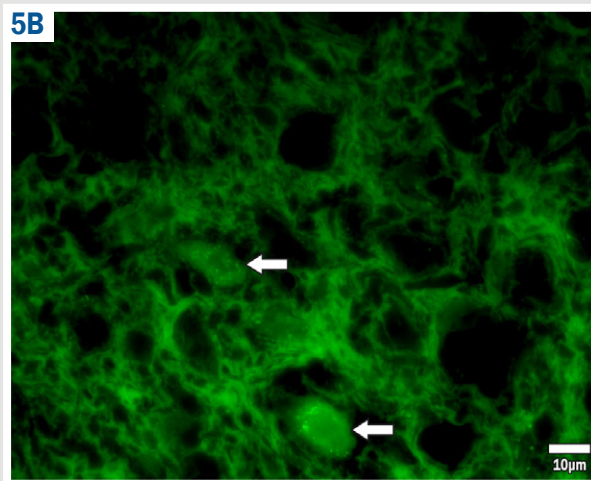
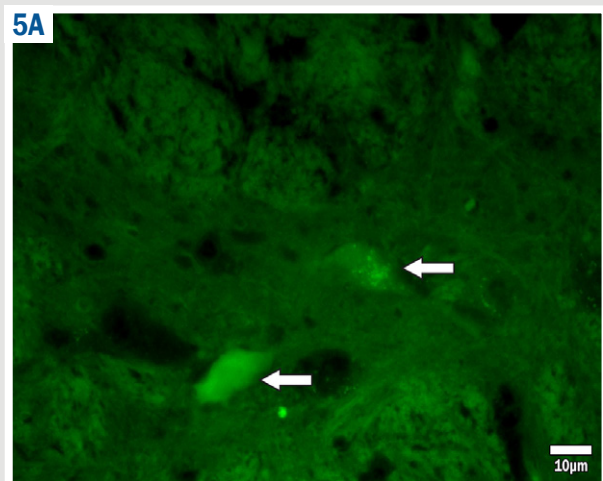
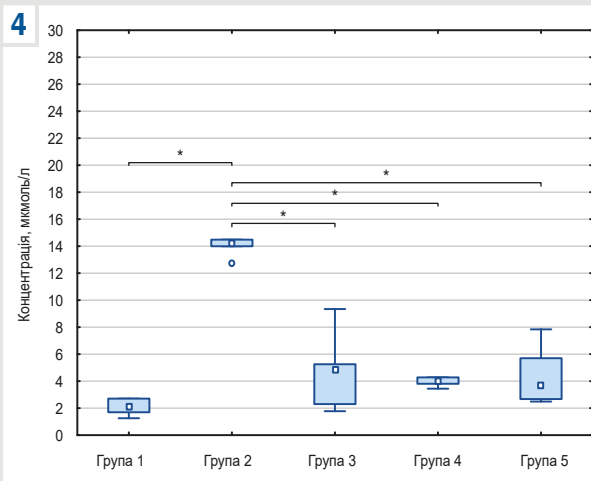


Рис. 4. Вміст нітритів у гомогенатах головного мозку щурів експериментальних груп. *: достовірні відмінності експериментальних груп за цим показником ($p < 0,05$).

Рис. 5. Експресія iNOS у нейронах БМЯ щурів експериментальних груп. **A:** у щурів групи 1; **B:** у тварин групи 2; **C:** у щурів групи 3; **D:** у тварин групи 4; **E:** у щурів групи 5; **стрілка** вказує на імунопозитивну клітину.

Наступна характеристика експресії iNOS, яку оцінювали в БМЯ експериментальних щурів, – кількість імунопозитивних клітин у зрізі на рівні цієї структури мозку. У щурів на тлі ІЦВ колхіцину визначено достовірно

вдвічі більшу кількість iNOS⁺ клітин у БМЯ порівняно з контрольними тваринами. Рання патогенетично обґрунтована корекція у щурів із груп 3–5 істотно не вплинула на кількість iNOS⁺ клітин у БМЯ: цей показник у групах

Таблиця 2. Механізми протизапального і нейропротективного ефектів фармакологічних агентів, які дослідили

Нейропротектор	Пряма дія	Опосередкована дія
Цитиколін	Його метаболіти – цитидин і холін – є субстратами для синтезу компонентів мембран нейронів [10].	1. Активація шляху SIRT-1 [21]; 2. Нормалізація рівня нейромедіаторів (норадреналін, допамін, ацетилхолін) [10,22]; 3. Зниження рівня глутамату та проявів відповідної ексайтотоксичності [23]; 4. Інгібування фосфоліпази A2 [11].
Тіоцетам	Антиоксидантна (вплив на активність відповідних ферментів) [24] та енерготропна дія (вплив на малат-аспартатний човник мітохондрій, окиснення в циклі Кребса, гліколізі) [25].	1. Нормалізація нейромедіаторного складу (норадреналін, допамін) [25].
HSF-1	Нормалізація протеостазу через активацію синтезу шаперонних білків, зокрема HSF-70 [13].	1. Зниження окисного стресу через HSP-70/HIF-1-залежні механізми [25]; 2. Активація глутатіонової ланки антиоксидантної системи [26]; 3. Вплив на синтез NF-κB та прозапальних цитокінів [25].

3–5 статистично перевищував відповідний параметр контрольних тварин (група 1) та не відрізнявся від такого в щурів з ІЦВ колхіцину без корекції (група 2) (рис. 6).

Обговорення

У результаті дослідження встановили: ІЦВ колхіцину призводить до розвитку нітрозативного стресу і нейродегенерації в БМЯ експериментальних щурів. Це виявили й інші вчені [19,20]. Один із механізмів цього патологічного процесу в БМЯ під впливом нейротоксину, що вивчали, – збільшення кількості iNOS⁺ клітин на тлі високого рівня експресії названої ізоформи синтази оксиду азоту кожним окремим клітинним елементом (і нейронами, і гліальним компонентом). Про це свідчить неоднорідність популяції імунопозитивних нейронів за показником площі в усіх експериментальних групах (табл. 1).

Ранній вплив препаратів із різними патогенетично обґрунтованими нейропротективними ефектами (незалежно від механізмів їхньої дії) в експериментальних щурів характеризувався меншим вмістом нітритів у гомогенатах головного мозку та більшою площею хромафінної субстанції в нейронах БМЯ порівняно зі щурами з ІЦВ колхіцину без корекції. Таку неспецифічність дії препаратів, що дослідили, можна пояснити їхнім мультифакторним ефектом на розвиток нейрозапалення і нейродегенерацію (табл. 2).

Науковий інтерес викликає встановлена під час дослідження певна специфічність впливу нейропротекторних агентів, що вивчали, на показники експресії iNOS. Так, згідно з даними, що наведені в таблиці 1, тільки у групі з корекцією HSF-1 площа iNOS⁺ клітин достовірно більша і щодо псевдооперованих тварин, і щодо щурів, які отримували корекцію цитиколіном та тіоцетамом, не відрізняючись при цьому від показника групи з ІЦВ колхіцину без корекції. Це, а також показники нижнього та верхнього кватилів площі (табл. 1) дає підстави стверджувати, що в цьому випадку до експресії iNOS залучалась переважно нейрональна, а не гліальна популяція клітин БМЯ, оскільки останні мають менший розмір [27,28].

Натомість рівень експресії iNOS, що оцінювали за STCF, у щурів із корекцією достовірно менший у всіх групах порівняно з показником тварин із групи ІЦВ колхіцину без корекції, сягав рівня контрольної групи. Отже, всі нейропротектори, які застосували, впливали на систему монооксиду азоту. Так, відомо, що тіоцетам і цитиколін, активуючи антиоксидантні системи нейрона, зокрема тіол-дисульфідну, збільшують біодоступність NO, а отже обмежують його токсичний ефект [24,26]. У результаті

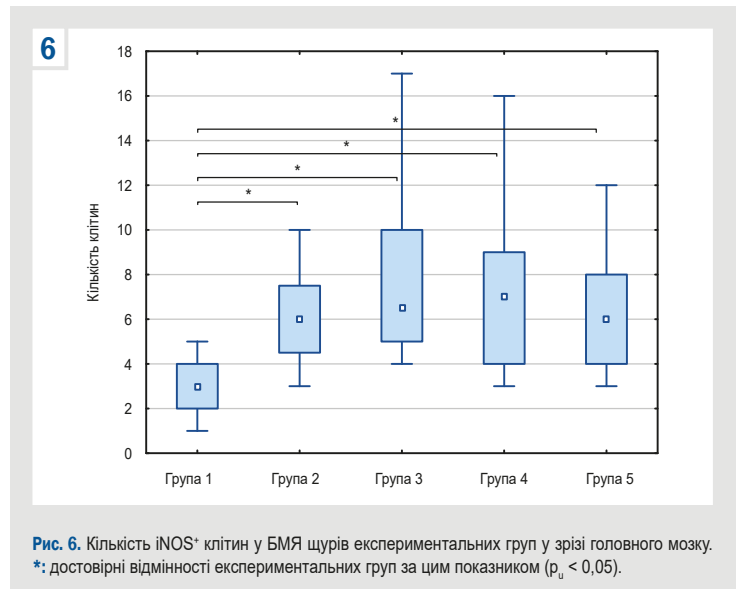


Рис. 6. Кількість iNOS⁺ клітин у БМЯ щурів експериментальних груп у зрізі головного мозку.
*: достовірні відмінності експериментальних груп за цим показником ($p_0 < 0,05$).

нашого дослідження встановили, що пряма антиоксидантна дія тіоцетаму ефективніше знижує експресію iNOS порівняно з цитиколіном (табл. 1). Модулятори HSP-70 (HSF-1) в експерименті показали інший механізм впливу на iNOS – знижували експресію основного транскрипційного фактора цього ензиму – NF-κB [25].

Зауважимо, що, згідно з результатами дослідження, рання патогенетична корекція цитиколіном, тіоцетамом та HSF-1 не впливала на кількість iNOS⁺ клітин у зрізі БМЯ головного мозку порівняно з показником щурів з ІЦВ колхіцину без корекції. Це можна пояснити тим, що їх почали застосовувати для корекції уже після дії токсичного фактора, а отже на час пошкодження нейронів у головному мозку експериментальних щурів ще не досягнуто терапевтичної дози препаратів.

Висновки

1. Рання патогенетично обґрунтована корекція колхіцин-індукованої нейродегенерації в базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних щурів цитиколіном, тіоцетамом і HSF-1 супроводжується збільшенням площі хромафінної субстанції порівняно з тваринами з інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину без корекції, а також зниженням рівня нітритів у гомогенатах мозку до рівня контролю (псевдооперованих тварин).

2. У базальному магноцелюлярному ядрі експериментальних щурів під впливом ранньої патогенетичної

нетично обґрунтованої корекції експериментальної нейродеструкції показники експресії iNOS (площа імунопозитивних клітин і СТСФ) змінюються залежно від нейропротектора, який застосовували.

3. Кількість iNOS⁺ клітин у зрізі базального магноцелюлярного ядра експериментальних щурів у групах із корекцією не змінився порівняно з параметром тварин з інтрацеребровентрикулярним введенням колхіцину без корекції, залишився статистично більшим за контрольний.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Дисфункція нейрогуморальної регуляції в патогенезі метаболічних розладів та когнітивних порушень при експериментальній патології», державний реєстраційний № 0123U103051 (2023–2028).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 28.08.2024

Схвалено до друку / Accepted: 02.09.2024

Відомості про авторів:

Данукало М. В., PhD, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3413-945X

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

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Information about the authors:

Danukalo M. 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.

References

- Oswald MJ, Han Y, Li H, Marashli S, Oglo DN, Ojha B, et al. Cholinergic basal forebrain nucleus of Meynert regulates chronic pain-like behavior via modulation of the prelimbic cortex. *Nature Communications*. 2022;13(1):5014. doi: 10.1038/s41467-022-32558-9
- Tierpoit S, Meyer PM, Patt M, Deuther-Conrad W, Hesse S, Barthel H, et al. PET Imaging of Cholinergic Neurotransmission in Neurodegenerative Disorders. *J Nucl Med*. 2022;63(Suppl 1):33S-44S. doi: 10.2967/jnumed.121.263198
- Aisen PS, Jimenez-Maggiara GA, Rafii MS, Walter S, Raman R. Early-stage Alzheimer disease: getting trial-ready. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(7):389-99. doi: 10.1038/s41582-022-00645-6
- Rapaka D, Adiukwu PC, Bitra VR. Experimentally induced animal models for cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *MethodsX*. 2022;9:101933. doi: 10.1016/j.mex.2022.101933
- Kumar A, Seghal N, Naidu PS, Padi SS, Goyal R. Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. *Pharmacol Rep*. 2007;59(3):274-83.
- Sleigh JN, Rossor AM, Fellows AD, Tosolini AP, Schiavo G. Axonal transport and neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(12):691-703. doi: 10.1038/s41582-019-0257-2
- Guo W, Stoklund Dittlau K, Van Den Bosch L. Axonal transport defects and neurodegeneration: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;99:133-50. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.07.010
- Brown A. Slow axonal transport: stop and go traffic in the axon. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000;1(2):153-6. doi: 10.1038/35040102
- Balez R, Ooi L. Getting to NO Alzheimer's Disease: Neuroprotection versus Neurotoxicity Mediated by Nitric Oxide. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3806157. doi: 10.1155/2016/3806157
- Jasielski P, Piędel F, Piwek M, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Application of Citicoline in Neurological Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(10):3113. doi: 10.3390/nu12103113
- Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J Neurosci Res*. 2003;73(3):308-15. doi: 10.1002/jnr.10672
- Demchenko AV, Belenichev IF. [Estimation of thiocetam influence on glutathione link of thiol disulfide cerebral system in conditions of experimental chronic ischemia]. *Pathologia*. 2015;(2):101-5. Ukrainian.
- Kim JY, Barua S, Huang MY, Park J, Yenari MA, Lee JE. Heat Shock Protein 70 (HSP70) Induction: Chaperonotherapy for Neuroprotection after Brain Injury. *Cells*. 2020;9(9):2020. doi: 10.3390/cells9092020
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates*. London: Elsevier, Academic Press; 2018.
- Zhu Y, Liu F, Zou X, Torbey M. Comparison of unbiased estimation of neuronal number in the rat hippocampus with different staining methods. *J Neurosci Methods*. 2015;254:73-9. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.07.022
- Santa Cruz Biotechnology. Immunofluorescence Cell Staining [Internet]. www.scbt.com. Available from: <https://www.scbt.com/resources/protocols/immunofluorescence-cell-staining>
- Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 2001;5(1):62-71. doi: 10.1006/niox.2000.0319
- Holovanova IA, Bielkova IV, Liakhova NO. Osnovy medychnoi statystyky [Basics of medical statistics]. Poltava: PDMU; 2017. Ukrainian. Available from: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/10614>
- Liang Y, Li S, Wen C, Zhang Y, Guo Q, Wang H, et al. Intrastriatal injection of colchicine induces striatonigral degeneration in mice. *J Neurochem*. 2008;106(4):1815-27. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05526.x
- Kumar A, Dogra S. Neuroprotective effect of carvedilol, an adrenergic antagonist against colchicine induced cognitive impairment and oxidative damage in rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009 Mar;92(1):25-31. doi: 10.1016/j.pbb.2008.10.005
- Hurtado O, Hernández-Jiménez M, Zarruk JG, Cuartero MI, Ballesteros I, Camarero G, et al. Citicoline (CDP-choline) increases Sirtuin1 expression concomitant to neuroprotection in experimental stroke. *J Neurochem*. 2013;126(6):819-26. doi: 10.1111/jnc.12269
- Synoradzki K, Grieb P. Citicoline: A Superior Form of Choline? *Nutrients*. 2019;11(7):1569. doi: 10.3390/nu11071569
- Hurtado O, Moro MA, Cárdenas A, Sánchez V, Fernández-Tomé P, Leza JC, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis*. 2005;18(2):336-45. doi: 10.1016/j.nbd.2004.10.006
- Qureshi I, Endres JR. Citicoline: a novel therapeutic agent with neuroprotective, neuromodulatory, and neuroregenerative properties. *Natural Medicine J*. 2010;2(6):11-25.
- Belenichev IF, Cherniy V, Nahorna E, Pavlov S, Cherniy T, Bukhtiyarova N, et al. Nejroprotekcija i nejroplastichnost [Neuroprotection and neuroplasticity]. Kyiv: Logos; 2015. Russian.
- Belenichev IF, Gorbacheva SV, Bukhtiyarova NV, Levich SV. Dynamics of changes in the concentration of heat shock protein (HSP70) in the cerebral cortex and hippocampus in experimental violation of cerebral circulation: the ability to regulate this process through positive modulation of thiol-disulfide system. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2016;3(1):107-14. doi: <http://dx.doi.org/10.12988/bmgt.2016.6311>
- Pourbagher-Shahri AM, Farkhondeh T, Talebi M, Kopustinskiene DM, Samarghandian S, Bernatoniene J. An overview of no signaling pathways in aging. *Molecules*. 2021;26(15):4533. doi: 10.3390/molecules26154533
- Doherty GH. Nitric oxide in neurodegeneration: potential benefits of non-steroidal anti-inflammatories. *Neurosci Bull*. 2011;27(6):366-82. doi: 10.1007/s12264-011-1530-6

Підходи до оцінювання нейрокогнітивного профілю хворих на резидуальну шизофренію залежно від наявності в анамнезі мозкового інсульту

Д. М. Сафонов¹, В. І. Дарій^{1, A, C, D, F}, О. М. Стоянов^{2, D, E, F}, А. Д. Городокін^{1, A, C, D, E}, К. В. Гапон^{3, D, E}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Одеський національний медичний університет, Україна, ³Приватна медична клініка «Philosophy of beauty», Норт-Йорк, Онтаріо, Канада

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

Оцінювання наслідків церебрального інсульту у хворих на резидуальну шизофренію – складний клінічний сценарій, що ставить під сумнів і діагностичні, і терапевтичні стратегії.

Мета роботи – оцінювання структури нейрокогнітивних дисфункцій у хворих на резидуальну шизофренію з виразною негативною симптоматикою залежно від наявності в анамнезі мозкового інсульту.

Матеріали і методи. У 2020–2023 роках здійснили клінічне обстеження 47 пацієнтів КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» ЗОР (м. Запоріжжя) та КУ «Веселівський психоневрологічний інтернат» ЗОР (Запорізька область, с. Зоряне) з діагнозом резидуальна шизофренія (МКХ-10: F20.5). Сформували групи дослідження: Г1 – 9 хворих на резидуальну шизофренію з мозковим інсультом в анамнезі; Г2 – 36 хворих на резидуальну шизофренію без анамнезу мозкового інсульту.

Результати. Під час дослідження використали систему оцінювання нейрокогнітивного функціонування DSM-5, на основі якої розроблено протокол експрес-тестування нейрокогнітивних функцій, адаптований для хворих на резидуальну шизофренію. Група хворих з анамнезом мозкового інсульту має нижчі результати щодо розподілу уваги ($p \leq 0,05$). У пацієнтів цієї групи встановили також відносно гірші результати з планування ($p \leq 0,05$), виправлення помилок ($p \leq 0,05$), гальмування ($p \leq 0,05$) та гнучкості ($p \leq 0,05$). За мовленнєвими здібностями хворі з анамнезом мозкового інсульту також мали гірші результати щодо експресивного мовлення ($p \leq 0,05$), граматики та синтаксису ($p \leq 0,05$). Щодо перцептивно-моторних функцій, то група хворих з анамнезом мозкового інсульту гірше виконала завдання на гнозис ($2,12 \pm 0,33$ проти $3,41 \pm 0,86$, $p \leq 0,05$). Різниця між групами за впізнаванням емоцій й теорією розуму незначна.

Висновки. Розроблено оригінальний протокол оцінювання нейрокогнітивних функцій, адаптований для україномовного контингенту хворих на резидуальну шизофренію. Використавши розроблений протокол оцінювання нейрокогнітивних функцій, дослідили контингенти хворих на резидуальну шизофренію з анамнезом мозкового інсульту та без нього. Встановили, що пацієнти з резидуальною шизофренією, які перенесли мозковий інсульт, мали гірші когнітивні функції порівняно з хворими без інсульту в анамнезі.

Ключові слова:

шизофренія, мозковий інсульт, когнітивні функції, нейрокогнітивні функції, нейропсихологічне тестування.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 5(146). С. 387-392

*E-mail: antongorodokin@gmail.com

Approaches to evaluation of neurocognitive profile in patients with residual schizophrenia depending on a history of cerebral stroke

D. M. Safonov, V. I. Darii, O. M. Stoianov, A. D. Horodokin, K. V. Gapon

Cerebral stroke consequence assessment in patients with residual schizophrenia is a complex clinical scenario questioning both diagnostic and therapeutic strategies.

Aim. To assess the structure of neurocognitive dysfunctions in patients with residual schizophrenia with pronounced negative symptoms depending on a history of cerebral stroke.

Materials and methods. In the period of 2020–2023, a clinical examination of 47 patients of Zaporizhzhia Regional Clinical Psychiatric Hospital and Veselovsky Psychoneurological Boarding School with a diagnosis of residual schizophrenia (ICD-10: F20.5) was carried out. Study groups were formed: G1 – 9 patients with residual schizophrenia and the history of cerebral stroke; G2 – 36 patients with residual schizophrenia without the history of cerebral stroke.

Results. The DSM-5 neurocognitive functioning assessment system was used in the study, based on which a protocol for rapid testing of neurocognitive functions adapted for patients with residual schizophrenia was developed. The group of patients with the history of cerebral stroke has demonstrated lower results in attention allocation ($p \leq 0,05$). This group has also shown relatively poor results in planning ($p \leq 0,05$), error correction ($p \leq 0,05$), inhibition ($p \leq 0,05$) and flexibility ($p \leq 0,05$). As concerning verbal ability, worse results of expressive speech ($p \leq 0,05$), grammar and syntax ($p \leq 0,05$) have been revealed in the group of patients with the history of cerebral stroke. In terms of perceptual-motor functions, the gnosis task has been performed worse ($p \leq 0,05$) by the group of patients with the history of cerebral stroke. Differences in emotion recognition and theory of mind were insignificant between groups.

Conclusions. An original neurocognitive function assessment protocol adapted for the Ukrainian-speaking patient population with residual schizophrenia has been developed. The patient population with residual schizophrenia and the history of cerebral stroke or without it has been examined with the use of the developed protocol for the assessment of neurocognitive functions. According to the obtained results, patients with residual schizophrenia and the history of cerebral stroke have demonstrated worse cognitive performance compared to those without the history of stroke.

Keywords:

schizophrenia, cerebral stroke, cognitive functions, neurocognitive functions, neuropsychological testing.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(5):387-392

Оцінювання наслідків церебрального інсульту у хворих на резидуальну шизофренію – складний клінічний сценарій, що ставить під сумнів і діагностичні, і терапевтичні стратегії. Так, проблематичною є диференціація негативних і когнітивних симптомів шизофренії, нейрокогнітивних дисфункцій, що виникають у структурі наслідків мозкового інсульту та стійких ефектів антипсихотичних препаратів, які можуть виникати у хворих, котрі мають тривалий досвід лікування типовими нейролептиками [1,2,3,4].

На жаль, на клінічному рівні такі випадки зазвичай не отримують достатньої уваги через низку чинників. Так, по-перше, контингент хворих, які мають подібні поєднання порушень, визначають як паліативний, і вони часто не викликають клінічного інтересу в цьому регламенті надання допомоги; по-друге, можливі напрями медичних досліджень і залучення мультидисциплінарної команди медичних спеціалістів часто залишаються поза реальною досяжністю медичних установ, де на лікуванні та реабілітації перебувають такі хворі; по-третє, досі немає єдиного клінічного підходу до аналізу подібних випадків [4,5,6].

Проблема поєднання вираженої негативної симптоматики на віддалених етапах перебігу шизофренії та наслідків інших деструктивних морфологічних і стійких функціональних порушень має комплексний мультидисциплінарний характер, що виходить за межі компетенції і психіатрії, й неврології.

Це обґрунтовує доцільність концептуального опрацювання. У межах такого дослідження ми запропонували специфічний термін у контексті шизофренічної клініки – «синдром психічного руйнування». Це поняття описує гетерогенний комплекс психічних порушень, що виникають на віддалених етапах перебігу шизофренії [3,6,7,8,9].

Як синдром психічного руйнування визначаємо комбінацію психопатологічних проявів негативної симптоматики при шизофренії, до якої приєднуються передусім психоорганічні (переважно порушення церебральної гемодинаміки) та фармакогенні (здебільшого прояви нейролептично-індукованого дефіциту), що стійко знижують рівень функціонування. Такий підхід передбачає аналіз внутрішньої взаємодії порушень та їхні пропорції в загальному стані «дефекту», що не тільки дає змогу детальніше оцінювати статус хворих, але й надає важливу перспективу оцінювання коректності методів терапії, що спрямовані на негативну симптоматику при шизофренії [5,8,9,10].

Отже, для розширення розуміння синдрому психічного руйнування здійснили порівняльний аналіз особливостей нейрокогнітивного дефіциту у хворих на резидуальну шизофренію з виразною негативною симптоматикою залежно від наявності в анамнезі мозкового інсульту.

Мета роботи

Оцінювання структури нейрокогнітивних дисфункцій у хворих на резидуальну шизофренію з виразною негативною симптоматикою залежно від наявності в анамнезі мозкового інсульту.

Матеріали і методи дослідження

У 2020–2023 роках здійснили клінічне обстеження 47 пацієнтів КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» ЗОР (м. Запоріжжя) та КУ «Веселівський психоневрологічний інтернат» ЗОР (Запорізька область, с. Зоряне) з діагнозом резидуальна шизофренія (МКХ-10: F20.5) з глибиною обробки медичної документації з 2010 року. Середній вік пацієнтів – $69,0 \pm 9,2$ року; середня тривалість захворювання – $44,2 \pm 5,4$ року. Анамнез мозкового інсульту встановлено у 9 хворих відповідно до аналізу медичної історії.

Сформували групи дослідження: Г1 – 9 хворих на резидуальну шизофренію з мозковим інсультом в анамнезі; Г2 – 36 хворих на резидуальну шизофренію без анамнезу мозкового інсульту.

Результати

Під час дослідження використали систему оцінювання нейрокогнітивного функціонування DSM-5, на основі якої розроблено протокол експрес-тестування нейрокогнітивних функцій, адаптований для хворих на резидуальну шизофренію.

Оцінювання результатів функціональних тестів здійснено за шкалою типу Лайкерта з 5 пунктів, де 1 – пацієнт починає виконувати тест, але не має успіхів і не може завершити тест; 2 – пацієнт починає виконувати тест, має мінімальні успіхи та суттєві множинні помилки, може завершити тест; 3 – пацієнт виконує тест, має успіхи, має систематичні помилки, які не помічає або не може виправити; 4 – пацієнт виконує тест, має успіхи, має систематичні помилки, які помічає та намагається виправити; 5 – пацієнт виконує тест, не має помилок або має окремі помилки, які вчасно помічає та виправляє.

Далі наведено етапи протоколу.

Етап 1. Початок тестування (*табл. 1*). Дослідник вітається з респондентом і пропонує йому представити себе. Регламент етапу – 10 хвилин, враховуючи паузи. Ознаки, що дискваліфікують респондента, – порушення свідомості, мутизм, грубі порушення мислення за типом шизофазії, бідності, стереотипності.

Етап 2. Тестування з використанням вербальних завдань (*табл. 2*). Використовують стимульний матеріал – оповідання, що зачитують респонденту: «У маленькому містечку на березі моря жив рибак на ім'я Петро. Одного ранку він спіймав велику рибу та дуже пишався собою. Він поділився новиною зі своїми друзями – Іваном і Миколою, яких зустрів, коли повертався додому. Іван з радістю вигукнув: «Нічого собі, Петре, ця риба справді велика! Ти справжній рибак!». Микола лише кивнув, мовляв: «Гарна риба, але бувають і більші риби». Бажаючи поділитися своїм успіхом, Петро запросив обох друзів на вечерю, щоб вони могли разом з'їсти рибу. Іван з радістю прийняв запрошення, передчуваючи смачну вечерю. Проте Микола відмовився, сказавши, що має інші плани, хоча насправді був вільний».

Регламент етапу тестування становить 12 хвилин, враховуючи паузи між тестами.

Етап 3. Тестування з використанням предметних завдань (*табл. 3*). Використовують стимульний матеріал – набір фігурок з гри «Монополія» (гральні кості, гральні фішки у формі конуса, монетки), три понумерованих

Таблиця 1. Оцінювання рівня контакту та свідомості

Нейрокогнітивна функція	Формулювання завдання	Регламент оцінювання
Рівень контакту	«Доброго дня, дякую, що погодилися пройти тестування, чи не могли б ви представитися»	Регламент – 1 хвилина. Оцінювання успішності – за продуктивністю відповіді респондента
Рівень свідомості	«Скажіть, будь ласка, де ви знаходитесь зараз, яка сьогодні дата та день тижня»	Регламент – 1 хвилина. Оцінювання успішності – за правильністю орієнтування
Граматика та синтаксис мови	«Розкажіть, будь ласка, про себе: де вчилися, де працювали, чи маєте родину, від чого лікуєтеся»	Регламент – 5 хвилин. Оцінювання успішності – за правильністю мовних конструкцій

Таблиця 2. Тестування з використанням вербальних завдань

Нейрокогнітивна функція	Формулювання завдання	Регламент оцінювання
Підтримання уваги	«Я прочитаю вам коротку історію. Я прошу вас натискати на кнопку «1» на клавіатурі ноутбука кожен раз, коли ви почуєте слово «риба». Ви зрозуміли, що вам потрібно робити?»	Регламент – 2 хвилини. Оцінювання успішності – за кількістю символів у текстовому файлі (5)
Вибіркова увага	«Зараз я ще раз прочитаю вам цю саму історію, але на цей раз я прошу вас дивитися відеокліп без звуку на екрані ноутбука та знову натискати на кнопку «1» на клавіатурі ноутбука кожен раз, коли ви почуєте слово «риба»	Регламент – 2 хвилини. Оцінювання успішності – за кількістю символів у текстовому файлі (5)
Розподіл уваги	«Опишіть, будь-ласка, що ви побачили у відеокліпі, який дивилися під час попереднього прослуховування історії»	Регламент – 2 хвилини. Оцінювання успішності – за коректністю опису
Короткострокова пам'ять	«Назвіть, будь-ласка, імена людей, які були зазначені в історії, яку ви прослухали»	Регламент – 1 хвилина. Оцінювання успішності – за здатністю назвати «Петра», «Івана» та «Миколу»
Розпізнавання емоцій	«Якщо потрібно, я прочитаю текст знову, а ви поясніть у чому різниця між почуттями Івана та Миколи»	Регламент – 2 хвилини. Оцінювання успішності – за здатністю назвати та пояснити емоції персонажів
Теорія розуму	«Тепер поясніть, чому Микола відмовився від пропозиції Петра»	Регламент – 1 хвилина. Оцінювання успішності – за здатністю пояснити емоційне обґрунтування поведінки персонажа

Таблиця 3. Тестування з використанням предметних завдань

Нейрокогнітивна функція	Формулювання завдання	Регламент оцінювання
Гнозис	«Будь-ласка, заплющіть очі. Зараз я буду класти вам предмети на долоню, спробуйте впізнати їх на дотик»	Регламент – 2 хвилини. Оцінювання успішності – за здатністю правильно впізнати предмети
Праксис	«Покажіть, будь-ласка, як правильно кидати гральні кості. Дякую. Тепер покажіть, як переставляти фішки по столу. Дякую. А тепер покажіть, як кидати монетку у гри «Орел або решка»	Регламент – 1 хвилина. Оцінювання успішності – за здатністю правильно відтворити дії
Перцептивно-моторні	«Я прошу вас помістити усі кубики у стаканчик № 1, усі фішки у стаканчик № 2 та усі монетки у стаканчик № 3»	Регламент – 2 хвилини. Оцінювання успішності – за правильністю сортування та дотриманням регламенту
Рецепція мовлення	«Я прошу вас достати зі стаканчиків 2 кубики, 3 фішки та 4 монетки та розкласти їх на столі у 3 ряди»	Регламент – 2 хвилини. Оцінювання успішності – за правильністю сортування та дотриманням регламенту
Гнучкість	«Я прошу вас знову висипати усі предмети на стіл та потім знову розподілити їх на 3 стаканчики. Починайте. Тепер зупиніться. Будь-ласка помістіть фішки у стаканчик № 1, а кубики та монетки в стаканчик № 2»	Регламент – 2 хвилини. Оцінювання успішності – за здатністю зупинитися та правильно сортувати предмети за новою інструкцією

Таблиця 4. Тестування з використанням графічних завдань

Нейрокогнітивна функція	Формулювання завдання	Регламент оцінювання
Планування	«Я прошу вас пройти головоломку «Лабіринт» [дають підготовлену головоломку], але дуже важливо, щоб ви не відривали ручку від паперу після початку тесту»	Регламент – 3 хвилини. Оцінювання успішності – за здатністю знайти та виправити відхилення від основної лінії
Ухвалення рішень	«Я прошу вас зіграти зі мною у хрестики – нулики. Граємо 3 раунди, якщо переможете хоча б один раз, зробимо тривалу перерву»	Регламент – 5 хвилин. Оцінювання успішності – за здатністю до компететивної гри і часом на здійснення ходу
Візуально-конструктивна	«Я прошу вас перемалювати на цю схему [дають підготовлену схему] на папері так добре, як зможете»	Регламент – 3 хвилини. Оцінювання успішності – за точністю копіювання зразка
Виправлення помилок	«Я прошу порівняти ваш малюнок з іншою схемою та виправити ті частини вашого малюнка, які не відповідають новій схемі»	Регламент – 3 хвилини. Оцінювання успішності – за здатністю знайти та виправити відхилення від зразка
Візуальне впізнавання	«Я прошу вас роздивитися ці п'ять ієрогліфів і запам'ятати їх. Через декілька хвилин я буду вам показувати їх та спитаю вас про їхнє значення»	Регламент – 3 хвилини. Оцінювання успішності – за здатністю правильно назвати значення ієрогліфів
Миттєва пам'ять	«Я прошу вас запам'ятати номер мого мобільного телефону. Зараз я повільно його продиктую, а через пів хвилини попрошу вас його назвати»	Регламент – 1 хвилина. Оцінювання успішності – за здатністю негайно відтворити цифри номера
Експресія мовлення	«Я прошу вас називати п'ять предметів, що зображені на малюнках»	Регламент – 1 хвилина. Оцінювання успішності – за здатністю правильно назвати предмети

паперових стаканчики. Регламент етапу тестування – 12 хвилин, враховуючи паузи між тестами.

Етап 4. Тестування з використанням графічних завдань (табл. 4). Використовують стимульний матеріал – аркуші паперу, олівець, бланк головоломки «Лабі-

ринт», дві схеми, що відрізняються кількома деталями, набір карток із зображенням п'яти ієрогліфів, набір карток із зображенням п'яти предметів. Регламент етапу тестування становить 25 хвилин, враховуючи паузи між тестами.

Таблиця 5. Результати оцінювання нейрокогнітивного функціонування DSM-5 за розробленим протоколом нейрокогнітивного тестування

Функція	G1, n = 9	p	G2, n = 36
Комплексна увага			
Підтримання уваги	4,75 ± 0,70	0,44	4,93 ± 0,60
Вибіркова увага	3,25 ± 0,70	0,13	3,58 ± 0,55
Розподіл уваги	2,75 ± 0,46	≤0,05	3,14 ± 0,50
Виконавчі функції			
Планування	2,62 ± 0,51	≤0,05	4,11 ± 0,62
Ухвалення рішень	3,12 ± 0,64	0,38	2,88 ± 0,74
Робоча пам'ять	3,75 ± 0,70	0,39	3,97 ± 0,69
Виправлення помилок	2,75 ± 0,70	≤0,05	3,72 ± 0,61
Гальмування	2,62 ± 0,74	≤0,05	3,94 ± 0,71
Гнучкість	2,12 ± 0,92	≤0,05	3,12 ± 0,64
Навчання та пам'ять			
Обсяг миттєвої пам'яті	4,12 ± 1,35	0,18	4,50 ± 0,46
Короткострокова пам'ять	3,37 ± 1,18	0,13	3,75 ± 0,46
Мовлення			
Експресивне мовлення	3,12 ± 1,12	≤0,05	4,00 ± 0,71
Грамматика та синтаксис	2,75 ± 1,12	≤0,05	3,88 ± 0,70
Рецепція мовлення	3,75 ± 0,46	0,20	4,05 ± 0,67
Перцептивно-моторні			
Візуальне впізнавання	4,50 ± 0,53	0,88	4,52 ± 0,50
Візуально-конструктивна	3,37 ± 1,18	0,17	3,86 ± 0,86
Перцептивно-моторна	2,50 ± 1,41	≤0,05	3,80 ± 0,74
Праксис	3,12 ± 1,55	≤0,05	4,25 ± 0,64
Гнозис	3,62 ± 1,18	0,052	4,27 ± 0,77
Соціальне пізнання			
Впізнавання емоцій	3,00 ± 0,75	0,91	3,02 ± 0,69
Теорія розуму	3,85 ± 0,75	0,94	3,88 ± 0,57

Завершення тестування. Дослідник прощається з респондентом: «Дуже дякую вам, що погодилися пройти цей тест, ви дуже гарно впоралися з цими складними завданнями. До побачення».

Загальний регламент тестування становить 60 хвилин, враховуючи організаційні дії та паузи відповідно до потреб респондента.

Під час дослідження порівняли результати оцінювання нейрокогнітивного функціонування за розробленим протоколом тестування хворих на резидуальну шизофренію з історією мозкового інсульту та без неї в основних нейрокогнітивних доменах, що використані в DSM-5 (табл. 5).

Згідно з отриманими результатами, пацієнти з резидуальною шизофренією, які перенесли мозковий інсульт, мали гірші когнітивні функції порівняно з пацієнтами без інсульту в анамнезі. Це визначили за нижчими показниками розподілу уваги, виконавчих функцій (планування, виправлення помилок, гальмування, гнучкість), мовленнєвих здібностей (експресивне мовлення, грамматика та синтаксис) та перцептивно-моторних функцій (гнозис). Наведені результати свідчать про віддалений негативний вплив інсульту на когнітивні можливості пацієнтів цієї групи.

Обговорення

Проблема оцінювання нейрокогнітивного функціонування – одна з фундаментальних у клінічній психіатрії [11].

Ступінь дисфункції оцінювали, використовуючи або загальні інструменти, як-от Коротку шкалу оцінювання

психічного статусу (Mini-mental State Examination, MMSE) і Монреальську когнітивну шкалу (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), або з залученням фахівця-нейропсихолога, який проводив спеціалізовані тести для отримання специфічних уточнених даних [12,13,14,15]. Починаючи з 2013 року (публікації DSM-5), у клінічну практику впроваджено стандартизований профіль оцінювання нейрокогнітивного функціонування у психіатричних пацієнтів, який включає 6 доменів нейрокогнітивного функціонування, що передбачають оцінювання 21 функції [1].

Зауважимо, що досі немає усталених адаптацій методик оцінювання нейрокогнітивного функціонування в контексті доменів DSM-5 і для україномовного контингенту, і для хворих на резидуальну шизофренію, і тим більше з неврологічною коморбідністю [16].

У дослідженні, що здійснили, зробили спробу сформувати оригінальний протокол оцінювання нейрокогнітивних функцій і використали його під час обстеження контингенту хворих на резидуальну шизофренію з анамнезом мозкового інсульту [16,17].

Дослідження не має прямих аналогів. Це, безперечно, є його позитивним аспектом, що формує новизну й актуальність. Втім, воно має певні обмеження. По-перше, контингент дослідження обмежений кількісно – це створює проблему репрезентативності результатів, що одержали. Так, до групи хворих на резидуальну шизофренію з анамнезом мозкового інсульту залучені 9 осіб, яких визначили з-поміж більш ніж 200 пацієнтів із резидуальною шизофренією, котрі перебували на лікуванні у закладі з надання психіатричної допомоги, на базі якого здійснили дослідження. Це обмеження пов'язане з відносною рідкістю випадків такої коморбідності, а також із певними проблемами щодо реєстрації випадків порушень мозкового кровообігу у хворих цього профілю.

По-друге, розроблений протокол оцінювання нейрокогнітивних функцій має обмеження щодо хворих із мутизмом, грубими порушеннями мислення за типом шизофазії, бідності та стереотипності. Це створює так звану сліпу зону для хворих із тяжкими нейрокогнітивними розладами на рівні вираженої деменції, створюючи ситуацію, коли середні результати оцінювання нейрокогнітивних функцій у групі пацієнтів можуть бути вищими, ніж за даними індивідуального оцінювання нейропсихологом когнітивного функціонування хворих, що здійснене з використанням спеціалізованих тестів для хворих з обмеженим контактом [18].

Це робить розроблений протокол передусім інструментом експрес-оцінювання, але все ж орієнтованим на доменну структуру нейрокогнітивного функціонування.

Висновки

1. Розроблено оригінальний протокол оцінювання нейрокогнітивних функцій, адаптований для україномовного контингенту хворих на резидуальну шизофренію. Протокол орієнтований на 21 нейрокогнітивну функцію, що формують 6 доменів за структурою DSM-5. Розроблений протокол передбачає 4 етапи: початок тестування, тестування з використанням вербальних завдань, тестування з використанням предметних завдань, тесту-

вання з використанням графічних завдань. Загальний хронометраж виконання протоколу становить 60 хвилин, враховуючи організаційні дії та паузи, спричинені потребами респондента. Оцінювання здійснюють за шкалою типу Лайкерта, результат – у діапазоні від 1 до 5 балів.

2. Використавши розроблений протокол оцінювання нейрокогнітивних функцій, дослідили контингенти хворих на резидуальну шизофренію з анамнезом мозкового інсульту та без нього. Пацієнти з резидуальною шизофренією, які перенесли мозковий інсульт, мали гірші когнітивні функції порівняно з обстеженими без інсульту в анамнезі. Група хворих з анамнезом мозкового інсульту мала нижчі результати щодо розподілу уваги ($2,75 \pm 0,64$ проти $3,39 \pm 0,68$, $p \leq 0,05$), а отже і труднощі з ефективним розподілом уваги. У пацієнтів цієї групи встановили також відносно гірші результати з планування ($2,62 \pm 0,51$ проти $3,41 \pm 0,67$, $p \leq 0,05$), виправлення помилок ($2,75 \pm 0,70$ проти $3,41 \pm 0,67$, $p \leq 0,05$), гальмування ($2,62 \pm 0,51$ проти $3,16 \pm 0,55$, $p \leq 0,05$) та гнучкості ($2,12 \pm 0,33$ проти $2,88 \pm 0,33$, $p \leq 0,05$). За мовленнєвими здібностями хворі з анамнезом мозкового інсульту також мали гірші результати щодо експресивного мовлення ($2,75 \pm 1,12$ проти $3,95 \pm 0,66$, $p \leq 0,05$), граматики та синтаксису ($3,37 \pm 0,74$ проти $4,05 \pm 0,66$, $p \leq 0,05$); це свідчить про труднощі з вербалізацією та використанням мовних правил. Щодо перцептивно-моторних функцій, то група хворих з анамнезом мозкового інсульту гірше виконала завдання на гнозис ($2,12 \pm 0,33$ проти $3,41 \pm 0,86$, $p \leq 0,05$). Різниця між групами за впізнаванням емоцій й теорією розуму незначна.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження з використанням розробленого протоколу оцінювання нейрокогнітивних функцій у широкому сенсі відкривають можливість дескрипції профілю нейрокогнітивного функціонування хворих на психічні розлади, у вузькому – дають змогу продовжити вивчення впливу органічних і фармакогенних компонентів синдрому психічного руйнування на когнітивне функціонування профільного контингенту хворих на резидуальну шизофренію. Безперечно є перспективність нових досліджень на більших вибірках хворих для підвищення якості оцінювання, пошуку можливих неточностей у формулюванні завдань і розроблення адаптацій для інших контингентів пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 04.07.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.07.2024

Відомості про авторів:

Сафонов Д. М., канд. мед. наук, асистент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3654-5622

Дарій В. І., д-р мед. наук, професор каф. нервових хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9074-6911

Стоянов О. М. д-р мед. наук, професор каф. неврології та нейрохірургії, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3375-0452

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

ORCID ID: 0000-0001-7041-6683

Гапон К. В., лікар-невролог, менеджер клініки, Приватна медична клініка «Philosophy of beauty», Норт-Йорк, Онтаріо, Канада.

ORCID ID: 0009-0002-0144-4837

Information about the authors:

Safonov D. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Darii V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Stoyanov O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Ukraine.

Horodokin A. D., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

References

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
2. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *Am J Psychiatry*. 1996;153(3):321-30. doi: 10.1176/ajp.153.3.321
3. Gupta M, Bassett E, Iftene F, Bowie CR. Functional outcomes in schizophrenia: understanding the competence-performance discrepancy. *J Psychiatr Res*. 2012;46(2):205-11. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.09.002
4. Yun DY, Hwang SS, Kim Y, Lee YH, Kim YS, Jung HY. Impairments in executive functioning in patients with remitted and non-remitted schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(4):1148-54. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.018
5. Safonov DM. Cognitive symptoms associated with antipsychotic course experience in residual schizophrenia. *J Educ Health Sport*. 2021;11(06):268-74. doi: 10.12775/JEHS.2021.11.06.030
6. Costa LG, Massuda R, Pedrini M, Passos IC, Czepliewski LS, Brietzke E, et al. Functioning in early and late stages of schizophrenia. *Trends Psychiatry Psychother*. 2014;36(4):209-13. doi: 10.1590/2237-6089-2014-0028
7. Hofer A, Bodner T, Kaufmann A, Kemmler G, Mattarei U, Pfaffenberger NM, et al. Symptomatic remission and neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. *Psychol Med*. 2011;41(10):2131-9. doi: 10.1017/S0033291711000353
8. Darii VI, Safonov DM. Comparison of basic neurocognitive violations in patients with residual schizophrenia with and without history of ischemic stroke. *J Educ Health Sport*. 2023;47(1):84-94. doi: 10.12775/JEHS.2023.47.01.008
9. Chuhunov VV, Darii VI, Safonov DM, Horodokin AD. Pharmacogenic and neurologic components of residual condition in schizophrenia. *Zaporozhye medical journal*. 2022;24(6):710-3. doi: 10.14739/2310-1210.2022.6.259924
10. Safonov DN. Retrospective analysis of antipsychotic prescription models in correlation with symptoms of residual schizophrenia. Part 1. *J Educ Health Sport*. 2020;10(8):534-41. doi: 10.12775/JEHS.2020.10.08.065
11. Buckner RL. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*. 2004;44(1):195-208. doi: 10.1016/j.neuron.2004.09.006

12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State Examination (MMS, MMSE) [Database record]. APA PsycTests. 1975. doi: [10.1037/t07757-000](https://doi.org/10.1037/t07757-000)
13. Jacova C, Kertesz A, Blair M, Fisk JD, Feldman HH. Neuropsychological testing and assessment for dementia. *Alzheimers Dement*. 2007;3(4):299-317. doi: [10.1016/j.jalz.2007.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.07.011)
14. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [Database record]. APA PsycTests. 2005. doi: [10.1037/t27279-000](https://doi.org/10.1037/t27279-000)
15. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256(3):240-6. doi: [10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x)
16. Planton M, Peiffer S, Albuher JF, Barbeau EJ, Tardy J, Pastor J, et al. Neuropsychological outcome after a first symptomatic ischaemic stroke with 'good recovery'. *Eur J Neurol*. 2012;19(2):212-9. doi: [10.1111/j.1468-1331.2011.03450.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03450.x)
17. Bagnoli S, Failli Y, Placeri I, Rinnoci V, Bessi V, Tedde A, et al. Suitability of neuropsychological tests in patients with vascular dementia (VaD). *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):41-5. doi: [10.1016/j.jns.2012.05.045](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.05.045)
18. Sheng B, Cheng LF, Law CB, Li HL, Yeung KM, Lau KK. Coexisting cerebral infarction in Alzheimer's disease is associated with fast dementia progression: applying the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences Neuroimaging Criteria in Alzheimer's Disease with Concomitant Cerebral Infarction. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(6):918-22. doi: [10.1111/j.1532-5415.2007.01171.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01171.x)

Pattern of IgM and IgG changes depending on the pathological process duration in patients with autoimmune thyroiditis

R. R. Rahimova^{1,A,F}, L. Mehdiyev^{2,B,C}, G. S. Dashdamirova^{1,C,E}, S. R. Guliyeva^{1,C,D},
U. H. Azizova^{1,D,E}, F. F. Rzayeva^{1,E,F}

¹Azerbaijan Medical University, Baku, ²Fort Lee High School, New Jersey, USA

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

The aim of the study was to find out the pattern of IgM and IgG changes in patients with autoimmune thyroiditis depending on the pathological process duration.

Materials and methods. A single-center cross-sectional study with randomization elements enrolled 170 patients with autoimmune thyroiditis, and 65 patients without thyroid pathology or other autoimmune diseases were assigned to sex- and age-matched comparison group ($p = 0.6155$ and $p = 0.3093$, respectively). The patients were classified according to thyroid status parameters into subclinical and manifest groups. All study participants were examined on IgM and IgG levels based not only on the clinical form of the disease, but also on the disease duration (up to 5 years and more than 5 years). The control group comprised 65 healthy individuals, including 26 men and 39 women (mean age 38.7 ± 10.8 years).

Results. A slight decrease in IgM levels was observed in patients with subclinical form and longer disease duration, which was 1.5 (1.5; 1.7) g/l with the disease duration of up to 5 years and 1.4 (1.2; 1.4) g/l with the disease duration of more than 5 years, while there were no differences in IgM levels in patients with manifest form with longer disease duration. IgG concentrations were statistically significantly higher in both clinical groups of patients with the disease duration of up to 5 years compared to those in patients with the disease duration of more than 5 years (13 (11; 14) g/l up to 5 years and 11 (10; 12) g/l more than 5 years in subclinical group, $p < 0.05$; 13 (12; 14) g/l up to 5 years and 12 (10; 15) g/l more than 5 years in manifest group, $p < 0.05$).

Conclusions. A downward trend in IgG concentrations is noted with the disease progression and longer duration, while IgM levels are uninformative.

Keywords:

autoimmune thyroiditis, Hashimoto thyroiditis, autoantibodies, disease duration, IgM, IgG.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(5):393-396

*E-mail:

r.rahimova1008@gmail.com

Характер змін IgM та IgG у хворих на аутоімунний тиреоїдит залежно від тривалості перебігу патологічного процесу

Р. Р. Рагімова, Л. Мехдієв, Г. С. Дашдамірова, С. Р. Гулієва, У. Г. Азізова, Ф. Ф. Рзаєва

Мета роботи – визначити характер змін IgM та IgG у хворих на аутоімунний тиреоїдит залежно від тривалості патологічного процесу.

Матеріали і методи. Здійснили моноцентрове перехресне дослідження з елементами рандомізації, до якого залучили 170 пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, а також 65 осіб без патології щитоподібної залози або інших аутоімунних захворювань, які сформували групу порівняння, зіставну за статтю та віком обстежених ($p = 0,6155$ і $p = 0,3093$ відповідно). За показниками тиреоїдного статусу пацієнтів поділили на субклінічну та маніфестну групи. У всіх учасників дослідження визначили вміст IgM і IgG не тільки залежно від клінічної форми захворювання, але й залежно від тривалості захворювання (до 5 років і понад 5 років). До контрольної групи залучили 65 умовно здорових осіб: 26 чоловіків і 39 жінок, середній вік – $38,7 \pm 10,8$ року.

Результати. У пацієнтів із субклінічною формою встановили незначне зниження IgM зі збільшенням тривалості захворювання: 1,5 (1,5; 1,7) г/л при тривалості захворювання до 5 років та 1,4 (1,2; 1,4) г/л, коли захворювання тривало понад 5 років. У хворих із маніфестною формою захворювання не виявили відмінностей за вмістом IgM зі збільшенням тривалості захворювання. Концентрація IgG в обох клінічних групах пацієнтів із тривалістю захворювання менше ніж 5 років статистично достовірно більша порівняно з хворими з тривалістю захворювання понад 5 років: 13 (11; 14) г/л – до 5 років, 11 (10; 12) г/л – понад 5 років у субклінічній групі, $p < 0,05$; 13 (12; 14) г/л – до 5 років, 12 (10; 15) г/л – понад 5 років у маніфестній групі, $p < 0,05$.

Висновки. З прогресуванням захворювання і збільшенням його тривалості визначають тенденцію до зниження концентрації IgG, а вміст IgM стає неінформативним.

Ключові слова:

аутоімунний тиреоїдит, тиреоїдит Хашимото, аутоантитіла, IgM, IgG.

Запорізький

медичний журнал. 2024. Т. 26, № 5(146). С. 393-396

The disturbance of the equilibrium between pathogen recognition and the prevention of self-attack, influenced by complex environmental and genetic factors, can give rise to autoimmune pathologies. Autoimmune pathologies may manifest in a systemic or organ-specific manner, affecting specific tissues or organs [1,2,3]. Autoimmune thyroiditis (AIT) or Hashimoto's thyroiditis (HT) is a prevalent autoimmune thyroid pathology characterized by lymphocytic infiltration of the thyroid parenchyma. The precise molecular

mechanism underlying immune dysfunction and the subsequent destruction and/or overgrowth of hormone-producing zones of glandular tissue remains unclear. Consequently, the study on the pathogenesis of HT remains a pressing issue [4].

The presence of antibodies to thyroid tissue is a well-documented feature of HT. The disease is characterized by an increase in antibodies to thyroglobulin (Ab-TG) and peroxidase (Ab-TPO). Antibodies against TPO and

TG belong to the immunoglobulin G (IgG) class. Both antibodies have a high affinity to their respective antigens. In contrast to Ab-TG, Ab-TPO can activate complement and cause damage to thyroid cells through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity [5]. It is well established that T-cell-mediated cytotoxicity and the activation of apoptosis pathways influence the disease outcome [6]. Autoantibodies, which interact with follicular cells, cause their cytolysis. This is due to the binding of the antibodies to thyroglobulin and peroxidase, which prevents iodine uptake by these proteins. This disruption of iodine metabolism in the gland ultimately leads to impaired production of thyroid hormones [7].

In response to the influence of specific immunogens, B-cells differentiate into plasma cells, which are involved in the humoral immune response not only against bacteria, viruses, fungi, parasites, but also against endogenous cellular antigens [8,9]. The serum concentration of immunoglobulins is the result of an equilibrium between their synthesis and breakdown. Immunoglobulins fulfil two distinct functions. Firstly, they act as cell surface antigen receptors, which provide cell signaling and activation. Secondly, they serve as soluble effector molecules, which can bind and neutralize antigens at a distance [10]. As an integral component of the adaptive immune response, IgG may be involved in the pathogenesis of autoimmune diseases. IgG consists of four distinct subclasses, designated as IgG1-4. All IgG subclasses have the potential to contribute to the immunopathogenesis of autoimmune diseases by regulating the interaction between immunoglobulins, FcγR and complement [11].

Glycans present in the immunoglobulin molecule exert a profound influence on the binding affinity of the molecule for immune mediators and for receptors on effector cells. Aberrant glycosylation of immunoglobulins has been demonstrated to have deleterious consequences. For instance, patients afflicted with a plethora of autoimmune disorders have been observed to exhibit elevated levels of IgG devoid of sialic acid or galactose, in comparison to those in healthy individuals [12,13].

Immunoglobulin M (IgM) is the first immunoglobulin expressed during B-cell development. Naive B cells express monomeric IgM on their surface. Following maturation and antigenic stimulation, multimeric (typically pentameric, occasionally hexameric) IgM is secreted [14,15]. The function of IgM is to coat antigens for destruction and fixation by complement. Antibodies with relatively low affinity are also referred to as natural antibodies. Some of these natural antibodies not only participate as a first line of defense but also play a role in immunoregulation [16]. Despite numerous studies and research papers on immunoglobulins, their role and the character of alterations in various pathologies, there is no clear opinion in the known literature on the role of immunoglobulins M and G in autoimmune thyroiditis.

Aim

The aim of the study was to find out the pattern of IgM and IgG changes in patients with autoimmune thyroiditis depending on the pathological process duration.

Materials and methods

A single-center cross-sectional study with randomization elements enrolled 170 patients with autoimmune thyroiditis, and 65 patients without thyroid pathology or other autoimmune diseases were assigned to sex- and age-matched comparison group ($p = 0.6155$ and $p = 0.3093$, respectively). The blood of patients diagnosed with AIT was collected at two institutions: the Endocrinology Department of the Scientific Surgical Centre, named after acad. M. A. Topchubashev, and the Research Laboratory at the Biochemistry Department of Azerbaijan Medical University.

The inclusion criteria for this study were patients with a primary diagnosis of AIT and no concomitant allergic or other autoimmune severe somatic diseases. Exclusion criteria were occurrence of comorbid pathology associated with AIT by a single pathogenetic mechanism as a result of exacerbation of the autoimmune process; blood analyses with significant abnormalities; pregnancy and lactation; acute and chronic inflammatory processes affecting the immunological status of patients.

The diagnosis of AIT was made based on anamnesis, clinical and palpatory data, evaluation of the thyroid gland functional state, thyroid panel status, results of thyroid ultrasound examination, and the presence of antibodies to thyroid antigens.

According to thyroid status data, the patients were divided into two groups. Group I included 74 patients with the manifest form of the disease, while Group II consisted of 96 patients with the subclinical form of the disease. IgG and IgM levels were measured in all study participants.

The study on immunoglobulins in HT patients was carried out depending on both the clinical form of the disease and the duration. The patients were divided into two subgroups. The first subgroup included 106 HT patients with a disease duration of between one and five years. The second subgroup comprised 64 patients with a disease duration of between five and ten years. In the group with a manifest form of the disease, a disease duration of more than five years was in a significant proportion of patients (57 patients). There were only 17 patients with a relatively short disease duration defined as 1 to 5 years. In contrast, a disease duration of 1 to 5 years was in the majority of patients in the subclinical AIT group (89 individuals), while a disease duration of 5 to 10 years was only in 7 patients.

The concentration of immunoglobulins of classes M and G was measured by a turbidimetric technique using a semi-automatic Stat Fax photometer and polyclonal anti-immunoglobulin antibodies on a biochemical analyzer Cobas Integra 400 Plus Roche (Switzerland) using IgM and IgG detection reagents for the analyzer (Germany). The statistical analysis of the study results was performed using the software package Statsoft Statistica 12.

Medians and upper and lower quartiles were calculated to represent quantitative parameters. Data were presented as Me (Q25; Q75). Differences were considered statistically significant if "p" did not reach the null hypothesis significance level (alpha) of 0.05. The Groups were compared using Kruskal–Wallis one-way analysis of variance followed by pairwise comparison using the Mann–Whitney test.

Ethics approval of the study. The present study was approved by the Ethics Committee of Azerbaijan Medical University (Ref. no: AMU/IEC/№12/07.02.2020).

Table 1. The levels of immunoglobulin M, immunoglobulin G and specific antibodies in patients with HT, Me (Q25; Q75)

Parameter, units of measurement	Control group, n = 65	HT, n = 170	Subclinical form, n = 96	Manifest form, n = 74
Ab-TG, IU/ml	16 (13; 30)	458 (381; 544)*	456 (395; 544)*	470 (381; 527)*
Ab-TPO, IU/ml	20 (13; 25)	525 (458; 568)*	523 (464; 568)*	531 (458; 566)*
IgM, g/l	1.5 (1.2; 1.6)	1.5 (1.4; 1.7)	1.7 (1.1; 1.8)	1.8 (1.3; 2.2)
IgG, g/l	11.4 (9.5; 13.0)	13.0 (11.0; 14.0)*	12.6 (10.4; 15.1)	16.9 (12.6; 21.8)*

*: statistically significant difference compared to the control group at a level of $p < 0.05$;

#: statistically significant difference compared to the subclinical group at a level of $p < 0.05$.

Results

The values of autoantibodies to thyroglobulin and thyroperoxidase in patients randomized into subclinical and manifest groups are shown in *Table 1*.

Notwithstanding the level of antibodies to thyroglobulin and thyroperoxidase in the total cohort of patients was approximately 30 times higher than the control values, no significant differences were observed in the antibody levels between the studied clinical groups. In the case of immunoglobulins, an intriguing pattern was revealed. There was no significant difference in IgM levels between the entire patient group and the control group. However, the mean values in the manifest patient group were 20 % higher than those in the control group. The entire patient group showed an increase of nearly 20 % in IgG, while the manifest patient group demonstrated an elevation of around 50 % above the control values.

The study on immunoglobulins in AIT patients was carried out not only depending on the clinical form of the disease, but also on the disease duration (*Fig. 1*).

The study on IgM and IgG concentrations in patients with different clinical forms and the disease duration yielded the following results. While a slight decrease in IgM was observed in patients with subclinical form and longer disease duration, which was 1.5 (1.5; 1.7) g/l for the disease duration of up to 5 years and 1.4 (1.2; 1.4) g/l for the disease duration of more than 5 years, no differences in IgM levels were found in patients with manifest form of the disease and longer duration. IgG concentrations were statistically higher in patients with subclinical course of the pathology with the disease duration of up to 5 years as compared to the group of subclinical patients with the disease duration of more than 5 years, 13 (11; 14) g/l and 11 (10; 12) g/l, respectively $p < 0.05$. In patients with manifest form of the disease, being in a hypothyroid state, there was also revealed a decrease in the studied immunoglobulin levels with longer duration of the pathology amounting to 13 (12; 14) g/l for the disease duration of up to 5 years and 12 (10; 15) g/l for the disease duration of more than 5 years, $p < 0.05$.

Discussion

The findings of our study indicate that patients with AIT and disease duration exceeding five years demonstrate a tendency towards a decline in the humoral immunity indicators, in this case IgM and IgG, and the changes in IgM are insignificant in contrast to IgG. In the cohort of patients with manifest disease, there were no changes in IgM levels depending on the disease stage. The literature data on the humoral immunity state in AIT patients are not entirely unambiguous, but clearly noted that there is a specific increase

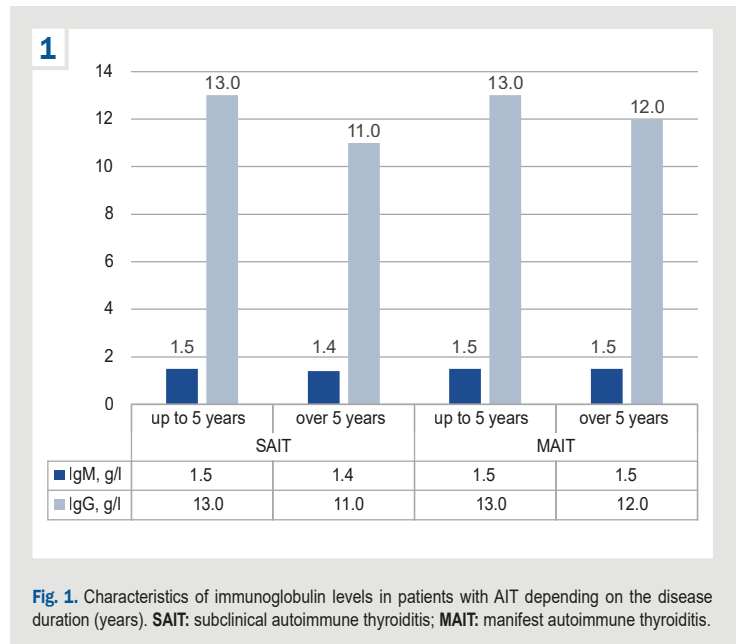


Fig. 1. Characteristics of immunoglobulin levels in patients with AIT depending on the disease duration (years). SAIT: subclinical autoimmune thyroiditis; MAIT: manifest autoimmune thyroiditis.

in serum immunoglobulins of the class G in AIT patients at the initial stages of the disease [17].

Oligosaccharides, which regulate the effector functions of the IgG molecule, account for 15 % of its molecular mass. Given that N-glycans influence the secretion, structure and half-life of the IgG molecule, remodeling of N-oligosaccharides may contribute to the development of pathological changes that ultimately contribute to autoimmunity. A recently published S. Trzos et al. study has indicated that the pathology of autoimmune thyroid diseases, including TH, was accompanied by changes in the composition of IgG N-glycans [18].

As stated in the paper C. Fahlquist-Häger et al., the primary role of B-lymphocytes in the pathogenesis of autoimmune diseases is not the production of autoantibodies or antibody formation in general, but rather their involvement in alternative functions, primarily in the presentation of autoantigens to T-lymphocytes [19].

Other authors have observed that in individuals with AIT, there were alterations in the composition of not only thyroid hormones and autoantibodies, but also serum immunoglobulins. These changes were more pronounced in patients with a positive family history. However, as the disease progressed, serum levels of free IgG decreased due to binding to antigenic complexes of lipoproteins and participation in the formation of circulating immune complexes [20]. This is also in line with the findings of Marta Ząbczyńska et al., who concluded that there were no significant changes in IgM levels despite the observed changes in IgG and IgA [21].

Conclusions

1. In the initial stages of the disease (up to five years), the levels of IgM and IgG are elevated in patients with HT, 1.5 g/l and 13 g/l, respectively.

2. With longer disease duration and the pathological process development, there is a downward trend in humoral immunity indicators. In this case, IgM levels are 1.5 g/l for the disease duration of up to 5 years and 1.4 g/l – of more than 5 years. IgG levels are 13 g/l for the disease duration of up to 5 years and 11 g/l – of more than 5 years.

3. In the manifest stage, IgM levels are limited in informative value.

Perspectives of further scientific research include the study on IgM and IgG, both diagnostically and prognostically, in the dynamics of AIT.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.06.2024

Після доопрацювання / Revised: 16.07.2024

Схвалено до друку / Accepted: 19.07.2024

Information about the authors:

Rahimova R. R., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0000-0001-6080-0622

Mehdiyev L., Fort Lee High School, New Jersey, USA.

ORCID ID: 0009-0000-2188-8967

Dashdamirova G. S., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0000-0003-4051-3559

Guliyeva S. R., PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0000-0002-0878-5688

Azizova U. H., PhD, Assistant of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0000-0001-5159-5700

Rzayeva F. F., Assistant of the Department of Biochemistry, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0009-0004-6498-8887

Відомості про авторів:

Рагімова Р. Р., канд. біол. наук, доцент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Мехдієв Л., Вища школа Форт-Лі, Нью-Джерсі, США.

Дашдамірова Г. С., канд. біол. наук, доцент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Гулієва С. Р., канд. біол. наук, доцент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Азізова У. Г., канд. біол. наук, асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

Рзаєва Ф. Ф., асистент каф. біохімії, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

References

- Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649
- Bieber K, Hundt JE, Yu X, Ehlers M, Petersen F, Karsten CM, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev*. 2023;22(2):103236. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103236
- Rahimova RR. Relationship between CTLA4, TNF- α and PTPN22 gene polymorphism and the serum levels of antithyroglobulin and antiperoxidase antibodies in autoimmune thyroiditis. *AIMS Medical Science*. 2023;10(1):14-23. doi: 10.3934/medsci.2023002

- Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):883-890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1
- Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367
- Boguslawska J, Godlewska M, Gajda E, Piekieko-Witkowska A. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *Eur Thyroid J*. 2022;11(1):e210024. doi: 10.1530/ETJ-21-0024
- Tywanek E, Michalak A, Świrski J, Zwolak A. Autoimmunity, New Potential Biomarkers and the Thyroid Gland-The Perspective of Hashimoto's Thyroiditis and Its Treatment. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4703. doi: 10.3390/ijms25094703
- Lin X, Lu L. B Cell-Mediated Autoimmune Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1254:145-60. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_11
- Rahimova RR, Efendiyev AM, Shahverdiyeva IJ, Dashdamirova GS, Guliyeva SR, Azizova UH. Study on the role of tissue-specific and non-specific autoantibodies, matrix metalloproteinase-3 and neuron-specific enolase enzymes in the exacerbation of autoimmune thyroiditis. *Zaporozhye medical journal*. 2024;26(2):118-22. doi: 10.14739/2310-1210.2024.2.296844
- Ossendorp F, Ho NI, Van Montfoort N. How B cells drive T-cell responses: A key role for cross-presentation of antibody-targeted antigens. *Adv Immunol*. 2023;160:37-57. doi: 10.1016/bs.ai.2023.09.002
- Zeng Y, Zhang Y, Chen Q, Huang Q, Lin Y, Wang X, et al. Distribution of IgG subclass anti-nuclear antibodies (ANAs) in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(6):901-12. doi: 10.1177/0961203321995242
- Trzos S, Link-Lenczowski P, Sokolowski G, Pocheć E. Changes of IgG N-Glycosylation in Thyroid Autoimmunity: The Modulatory Effect of Methimazole in Graves' Disease and the Association With the Severity of Inflammation in Hashimoto's Thyroiditis. *Front Immunol*. 2022;13:841710. doi: 10.3389/fimmu.2022.841710
- Xu Y, Huo J, Nie R, Ge L, Xie C, Meng Y, et al. Altered profile of glycosylated proteins in serum samples obtained from patients with Hashimoto's thyroiditis following depletion of highly abundant proteins. *Front Immunol*. 2023;14:1182842. doi: 10.3389/fimmu.2023.1182842
- Ricci D, Brancatella A, Marinò M, Rotondi M, Chiovato L, Vitti P, et al. The Detection of Serum IgMs to Thyroglobulin in Subacute Thyroiditis Suggests a Protective Role of IgMs in Thyroid Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):dgaa038. doi: 10.1210/clinem/dgaa038
- Sathe A, Cusick JK. Biochemistry, Immunoglobulin M. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): 2022; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555995/>
- Maddur MS, Lacroix-Desmazes S, Dimitrov JD, Kazatchkine MD, Bayry J, Kaveri SV. Natural Antibodies: from First-Line Defense Against Pathogens to Perpetual Immune Homeostasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(2):213-28. doi: 10.1007/s12016-019-08746-9
- Rashid T, Mehraj A, Mushtaq N, Rasool S. Origin and history of immunogenetics. A Molecular Approach to Immunogenetics. 2021;1-19. doi: 10.1016/B978-0-323-90053-9.00015-4
- Trzos S, Link-Lenczowski P, Pocheć E. The role of N-glycosylation in B-cell biology and IgG activity. The aspects of autoimmunity and anti-inflammatory therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1188838. doi: 10.3389/fimmu.2023.1188838
- Fahlquist-Hager C, Wittenborn TR, Terczyńska-Dyla E, Kastberg KS, Yang E, Rallistan AN, et al. Antigen presentation by B cells enables epitope spreading across an MHC barrier. *Nat Commun*. 2023;14(1):6941. doi: 10.1038/s41467-023-42541-7
- Song DJ, Shen J, Chen MH, Liu ZJ, Cao Q, Hu PJ, et al. Association of Serum Immunoglobulins Levels With Specific Disease Phenotypes of Crohn's Disease: A Multicenter Analysis in China. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:621337. doi: 10.3389/fmed.2021.621337
- Ząbczyńska M, Link-Lenczowski P, Novokmet M, Martin T, Turek-Jabrocka R, Trofimiuk-Möldner M, et al. Altered N-glycan profile of IgG-depleted serum proteins in Hashimoto's thyroiditis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2020;1864(3):129464. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.129464

Спектр збудників та їхня резистентність у пацієнтів зі злоякісними пухлинами печінки та жовчовивідних шляхів із біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки

В. П. Романюк^{1,2,A,B,C,D}, О. Г. Котенко¹*^{1,A,E,F}, Г. А. Соловйова²^{A,E,F}

¹Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна, ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

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

Мета роботи – оцінити резистентність збудників інфекційних ускладнень до антибактеріальних препаратів у хворих після обширних резекцій печінки з біліарною обструкцією та без неї.

Матеріали і методи. До дослідження залучили 105 хворих, яких поділили на дві групи: перша – 53 пацієнти з біліарною обструкцією (7 осіб – із гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), 28 – з холангіокарциномою (ХК), 18 хворих – із метастазами колоректального раку); друга – 52 пацієнти без біліарної обструкції (25 осіб – із ГЦК, 10 – із ХК, 17 хворих – із метастазами колоректального раку).

Результати. Здійснили мікробіологічне дослідження зразків сечі, крові, мокротиння, жовчі, зразків з зіва та рани пацієнтів після обширних резекцій печінки.

Висновки. Усі пацієнти з ГЦК і ХК та біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки мали інфекційні ускладнення; у групі хворих без біліарної обструкції – у 25,7 % випадків. У них статистично достовірно частіше виявляли грампозитивні мікроорганізми: *Enterococcus faecalis* – у 17,1 % ($p_{1,2} = 0,01$); грамнегативні мікроорганізми: *Escherichia coli* – у 5,7 % ($p_{1,2} = 0,05$), *Escherichia coli* гемолітичну – у 5,7 % ($p_{1,2} = 0,05$), *Pseudomonas aeruginosa* – у 5,7 % ($p_{1,2} = 0,05$); гриби – у 8,6 % ($p_{1,2} = 0,04$); достовірно частіше виявляли *Enterococcus faecalis* у крові – в 5,7 % випадків ($p_{1,2} = 0,05$), *Enterococcus faecium* у сечі – в 8,6 % ($p_{1,2} = 0,05$), *Candida albicans* із рани – в 5,7 % ($p_{1,2} = 0,05$) та з мокротиння – у 8,6 % ($p_{1,2} = 0,02$).

Ключові слова:

печінка, пухлини печінки, резекції печінки, інфекційні, ускладнення, резистентність мікроорганізмів до антибіотиків.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 5(146). С. 397-402

*E-mail: o.kotenko@oberig.ua

The spectrum of pathogens and their resistance in patients with malignant liver and biliary tract tumors with biliary obstruction after extensive liver resections

V. P. Romaniuk, O. H. Kotenko, G. A. Solovyova

The aim of the study to assess the resistance of infectious complication pathogens to antibacterial drugs in patients after major liver resection (MLR) with or without biliary obstruction.

Material and methods. A total of 105 patients were assigned to 2 groups: group 1 consisted of 53 patients (7 – with hepatocellular carcinoma (HCC), 28 – with cholangiocarcinoma (CC), 18 – with metastases of colorectal cancer) with biliary obstruction; group 2 – 52 patients (25, 10 and 17, respectively) without biliary obstruction.

Results. A microbiological examination of urine, blood, sputum, bile, pharyngeal and wound samples was performed after MLR.

Conclusions. Patients with HCC and CC with biliary obstruction after MLR had infectious complications in 100.0 % of cases, patients without biliary obstruction – in 25.7%; Gram-positive microorganisms were statistically significantly more often isolated from them: *Enterococcus faecalis* in 17.1 % ($p_{1,2} = 0.01$); gram-negative microorganisms: *Escherichia coli* in 5.7 % ($p_{1,2} = 0.05$), hemolytic *Escherichia coli* in 5.7 % ($p_{1,2} = 0.05$), *Pseudomonas aeruginosa* in 5.7 % ($p_{1,2} = 0.05$); fungi in 8.6 % ($p_{1,2} = 0.04$); significantly more often, *Enterococcus faecalis* was isolated from blood in 5.7 % ($p_{1,2} = 0.05$), *Enterococcus faecium* – from urine in 8.6 % ($p_{1,2} = 0.05$), *Candida albicans* – from wounds in 5.7 % ($p_{1,2} = 0.05$) and sputum in 8.6 % ($p_{1,2} = 0.02$).

Keywords:

liver, liver tumors, liver resections, infectious, complications, antibiotic resistance microbial.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(5):397-402

Згідно з результатами пілотного дослідження ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (2021), метою якого було оцінити поширеність інфекцій, що пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПНМД), у закладах охорони здоров'я, які надають стаціонарну допомогу цілодобово, поширеність ІПНМД в Україні становила 5,7 %. Зважаючи на те, що у 2019 році в Україні госпіталізовано 7,4 млн осіб, обрахували: на ІПНМД захворіли майже 422 тис. пацієнтів, і майже 42 тис. осіб померли від ІПНМД. Як найпоширеніші визначили інфекції ділянки хірургічного втручання – їхня частка становила 33,7 % випадків з-поміж усіх типів ІПНМД [1]. Резекція печінки – основна технологія радикального лікування первинних

злоякісних і метастатичних пухлин печінки. Зазначимо, що обширні резекції печінки (≥ 3 сегменти) у хворих на гепатоцелюлярну карциному (ГЦК), холангіокарциному (ХК) та пацієнтів із метастазами колоректального раку – операції високого ризику, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки [2].

Досягнення в оперативній техніці й інтенсивній терапії знизили захворюваність і смертність після великих резекцій печінки. Втім, післяопераційні інфекції ділянки хірургічного втручання після обширних резекцій печінки у 50 % хворих залишаються одними з найчастіших ускладнень після хірургічного втручання та є одним із чинників високої післяопераційної захворюваності та

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих, хірургічних втручань та ускладнень

Характеристика	Група 1, n = 53	Група 2, n = 52	p _{1,2}
Вік, роки	59 (38–86)	62 (30–80)	0,28
Стать			
чоловіки, n (%)	25 (47,2 %)	27 (51,9 %)	0,33
жінки, n (%)	28 (52,8 %)	25 (48,1 %)	0,29
Індекс маси тіла, кг/м ²			
<24,9	22 (41,5 %)	19 (36,5 %)	0,41
>24,9	31 (58,5 %)	33 (63,5 %)	0,32
Гістологічний тип пухлини			
ГЦК	7 (13,2 %)	25 (48,1 %)	0,03
ХК	28 (52,8 %)	10 (19,2 %)	0,04
метастази колоректального раку	18 (34,0 %)	17 (32,7 %)	0,89
Гепатектомія за Куїно:			
правобічна	12 (22,6 %)	11 (21,2 %)	0,89
правобічна розширена	17 (32,1 %)	15 (28,8 %)	0,81
лівобічна	13 (24,5 %)	16 (30,8 %)	0,74
лівобічна розширена	11 (20,8 %)	10 (19,2 %)	0,89
Розсічення лімфовузлів	33 (62,3 %)	39 (75,0 %)	0,66
Час дії (хв), медіана (діапазон)	410 (340–490)	365 (320–410)	0,06
Операційна крововтрата (мл), медіана (діапазон)	890 (540–1290)	710 (340–1150)	0,05
Післяопераційні інфекційні ускладнення			
інфекція ділянки хірургічного втручання	15 (28,3 %)	7 (13,4 %)	0,05
інфекції верхніх дихальних шляхів	6 (11,3 %)	2 (3,8 %)	0,04
пневмонія	8 (15,1 %)	1 (1,9 %)	0,03
холангіт	9 (17,0 %)	1 (1,9 %)	0,03
інфекція ділянки хірургічного втручання з інфекціями центрального кровообігу	7 (13,2 %)	1 (1,9 %)	0,03
інфекції сечовивідних шляхів	8 (15,1 %)	2 (3,8 %)	0,04

смертності [3,4,5]. Усі смерті, пов'язані з інфекціями ділянки хірургічного втручання, відбуваються після резекції у середньому трьох сегментів [6]. Інфекції ділянки хірургічного втручання суттєво впливають на якість життя хворого: обтяжують основне захворювання та коморбідну патологію, зумовлюють необхідність використання антибактеріальних препаратів (АБП), появу стійких до АБП патогенів, погіршують прогноз, подовжують перебування у лікарні (в середньому на 9,7 дня), є додатковим фінансовим тягарем госпіталізації [7,8].

Мета роботи

Оцінити резистентність збудників інфекційних ускладнень до антибактеріальних препаратів у хворих після обширних резекцій печінки з біліарною обструкцією та без неї.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження залучили 105 хворих, яких поділили на дві групи: перша – 53 пацієнти з біліарною обструкцією (7 осіб – із ГЦК, 28 – із ХК, 18 хворих – із метастазами колоректального раку); друга – 52 пацієнти без біліарної обструкції (25 осіб – із ГЦК, 10 – із ХК, 17 хворих – із метастазами колоректального раку). Групи дослідження статистично зіставні за віком і статтю хворих. Вік пацієнтів у групі 1 у середньому становив $60,2 \pm 10,7$ року, у групі 2 – $63,5 \pm 11,4$ року.

Критерії залучення до дослідження – наявність або відсутність біліарної обструкції у хворих на ГЦК, ХК, метастази колоректального раку у печінку, підтверджені за даними КТ, мультипараметричної МРТ і, зокрема,

МР-холангіографії; наявність підписаної добровільної письмової інформованої згоди на участь у дослідженні та лікування. Критерії виключення з дослідження – відмова пацієнта від участі з будь-якої причини; тяжкі коморбідні захворювання серцево-судинної системи.

Відповідно до діагнозу хворим здійснили правобічну / лівобічну гепатектомію (ПГЕ / ЛГЕ), розширену ПГЕ / ЛГЕ, тотальну каудальну лобектомію, лімфаденектомію за Y. Nimura (ЛЕ), розширену ЛЕ, холецистектомію, резекцію гепатикохоледоху, резекцію позапечінкових жовчних протоків (РПЖП), РПЖП і конфлюенсу, резекцію гепатикоєюноанастомозу. Групи пацієнтів статистично однорідні за варіантами виконаних оперативних втручань (табл. 1).

У медичній лабораторії ІМД здійснили мікробіологічне дослідження з посівами на відповідні середовища зразків жовчі (до та після резекції), сечі, крові, мокротиння, зразків з зіва, рани (одноразово) – загалом 632 ізоляти. У разі росту на поживних середовищах культури мікроорганізмів ідентифікували за допомогою мас-спектрометричного аналізатора Vitek MS (Biomérieux, Франція) з технологією MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption / Ionization – Time of Flight, часополітна матрикс-асоційована десорбція / іонізація) [9]. Чутливість мікроорганізмів визначали диско-дифузійним методом на середовищі Мюллера–Хінтона за допомогою дисків з антибіотиками (Liofilchem, Італія) відповідно до інструкцій виробника. Згідно з критеріями інтерпретації результатів EUCAST, розрізняли три ступені чутливості антибіотиків: R – резистентні, I – помірно резистентні, S – чутливі [10].

Під час роботи використано диски до 17 АБП, що належать до 13 різних фармакотерапевтичних груп: меропенем / меронем, тінам (карбапенеми), цефуроксим, цефоперазон (цефалоспорини), джозаміцин (макроліди), лінезолід / зивокс (оксазолідинони), левофлоксацин, ципрофлоксацин (фторхінолони), колістин (поліпептид циклічний), гентаміцин (аміноглікозиди), метронідазол (похідні імідазолу), каспифунгін (ехінокандин), азтреонам (монобактами), рифаксимін / альфа-нормікс (ансаміцини), сульбактам (бета-лактамаз інгібітор), сульцеф / сульбактам + цефоперазон (цефалоспорин + бета-лактамаз інгібітор), тазпен / піперацилін + тазобактам (пеніцилін + бета-лактамаз інгібітор).

Статистично кількісні показники опрацювали, використавши Microsoft Excel 2010 і Statistica 6.1. Нормальність розподілу даних оцінили за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Використали параметричні та непараметричні методи математичної статистики. Достовірність відмінностей середніх і кількісних ознак із нормальним розподілом визначали за критерієм Стюдента (t). Дані наведено як середнє арифметичне (M) та похибку середнього арифметичного (m). Відносні показники порівняли, використавши критерій хі-квадрат (χ^2) Пірсона. Рівень значущості відмінностей – $p < 0,05$, тенденцію визначали, коли $p < 0,1$.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.) та Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину. Дизайн дослідження схвалено комісією з питань етики Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг». Усіх хворих залучали до дослідження лише

Таблиця 2. Характер чутливості виділених штамів *S. aureus* до антибіотиків, що вивчали, п/%

АБП	Група 1, n = 22			Група 2, n = 11		
	Ступені чутливості					
	S	I	R	S	I	R
Меропенем	16/72,7	1/4,5	5/22,7	10/90,9	–	1/9,1*
Тінам	16/72,7	–	6/27,3	9/81,8	1/9,1	1/9,1*
Цефуроксим	13/59,1	2/9,1	7/31,8	8/72,7	3/27,3	–
Цефоперазон	15/68,2	3/13,6	4/18,2	11/100,0	–	–
Джозаміцин	17/77,3	–	5/22,7	10/90,9	1/9,1	–
Лінезолід	20/90,1	1/4,5	1/4,5	11/100,0	–	–
Левофлоксацин	12/54,5	–	10/45,5	8/72,7	–	3/27,3*
Ципрофлоксацин	11/50,0	1/4,5	10/45,5	9/81,8	–	2/18,2*
Колістин	–	–	–	–	–	–
Гентаміцин	10/45,5	1/4,5	11/50,0	8/72,7	–	3/27,3*
Азтреонам	–	–	–	–	–	–
Рифаксимін	14/63,6	2/9,1	6/27,3	9/85,7	1/9,1	1/9,1*
Сульбактам	18/81,8	–	4/18,2	7/63,4	3/27,3	1/9,1*
Сульцеф	19/86,4	–	3/13,6	8/72,7	2/18,2	1/9,1
Тазпен	17/77,3	1/4,5	4/18,2	10/90,9	–	1/9,1*

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.Таблиця 3. Характер чутливості виділених штамів *E. coli* до антибіотиків, що вивчали, п/%

АБП	Група 1, n = 14			Група 2, n = 7		
	Ступені чутливості					
	S	I	R	S	I	R
Меропенем	9/64,3	2/14,3	3/21,4	6/85,7	1/14,3	–
Тінам	12/85,7	2/14,3	–	6/85,7	1/14,3	–
Цефуроксим	6/42,9	2/14,2	6/42,9	6/85,7	1/14,3	–
Цефоперазон	10/71,4	3/21,4	1/7,1	7/100,0	–	–
Джозаміцин	–	–	–	–	–	–
Лінезолід	–	–	–	–	–	–
Левофлоксацин	4/28,6	3/21,4	7/50,0	5/71,4	1/14,3	1/14,3*
Ципрофлоксацин	7/50,0	4/28,6	3/21,4	7/100,0	–	–
Колістин	6/42,9	–	8/57,1	5/71,4	–	2/28,6*
Гентаміцин	3/21,4	4/28,6	7/50,0	6/85,7	–	1/14,3*
Азтреонам	11/78,6	–	3/21,4	7/100,0	–	–
Рифаксимін	6/42,9	1/7,1	7/50,0	6/85,7	–	1/14,3*
Сульбактам	4/28,6	–	10/71,4	5/71,4	–	2/28,6*
Сульцеф	12/85,7	–	2/14,3	6/85,7	–	1/14,3*
Тазпен	12/85,7	–	2/14,3	7/100,0	–	–

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

після підписання інформованої письмової згоди на заплановані клінічні, діагностичні та лікувальні заходи.

Результати

Згідно з результатами вивчення 632 ізолятів, у 105 хворих виділено та ідентифіковано 254 штами мікроорганізмів, зокрема 123 (48,4 %) грампозитивні (33 штами *Staphylococcus aureus* (тут і далі – 22 у групі 1, 11 у групі 2 відповідно, $p_{1,2} = 0,05$), 25 штамів *Enterococcus faecalis* (17 і 8, $p_{1,2} = 0,05$), 23 штами *Enterococcus faecium* (16 і 7, $p_{1,2} = 0,04$), 22 штами *Streptococcus mitis* (15 і 7, $p_{1,2} = 0,05$), 20 штамів *Streptococcus oralis* (14 і 6, $p_{1,2} = 0,04$)) та 131 (51,6 %) грамнегативний штам (21 штам *Escherichia coli* (14 і 7, $p_{1,2} = 0,05$), 7 штамів *Escherichia coli* гемолітичної (4 і 3, $p_{1,2} = 0,09$), 19 штамів *Acinetobacter baumannii* (13 і 6, $p_{1,2} = 0,05$), 17 штамів *Pseudomonas aeruginosa* (14 і 3, $p_{1,2} = 0,02$), 13 штамів *Klebsiella aerogenes* (9 і 4, $p_{1,2} = 0,04$), 12 штамів *Klebsiella oxytoca* (7 і 5, $p_{1,2} = 0,08$), 11 штамів *Klebsiella pneumoniae*

(8 і 3, $p_{1,2} = 0,05$), 10 штамів *Citrobacter freundii* (6 і 4, $p_{1,2} = 0,07$), 11 штамів *Enterobacter aerogenes* (8 і 3, $p_{1,2} = 0,05$), 10 штамів *Acinetobacter calcoaceticus* (7 і 3, $p_{1,2} = 0,06$)), а також гриби роду *Candida* (7 і 1, $p_{1,2} = 0,05$) та дріжджі *Nakaseomyces glabratus* (6 і 1, $p_{1,2} = 0,05$).

Характер стійкості до 17 АБП грампозитивних і грамнегативних ізолятів наведено у таблицях 2 і 3 відповідно на прикладі найпоширеніших – *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*.

У групі 1 резистентність штамів *Staphylococcus aureus* становила (інтервал максимум – мінімум) від 50,0 % для гентаміцину до 4,5 % для лінезоліду; у групі 2 – від 27,3 % для гентаміцину та левофлоксацину до 9,1 % для меропенему, тінаму, рифаксиміну, сульбактаму, сульцефу, тазпену відповідно. Резистентність штамів *Escherichia coli* у групі 1 становила від 71,4 % для сульбактаму до 7,1 % для цефоперазону; у групі 2 – від 28,6 % для колістину та сульбактаму до 14,3 % для левофлоксацину, гентаміцину, рифаксиміну, сульцефу відповідно (рис. 1).

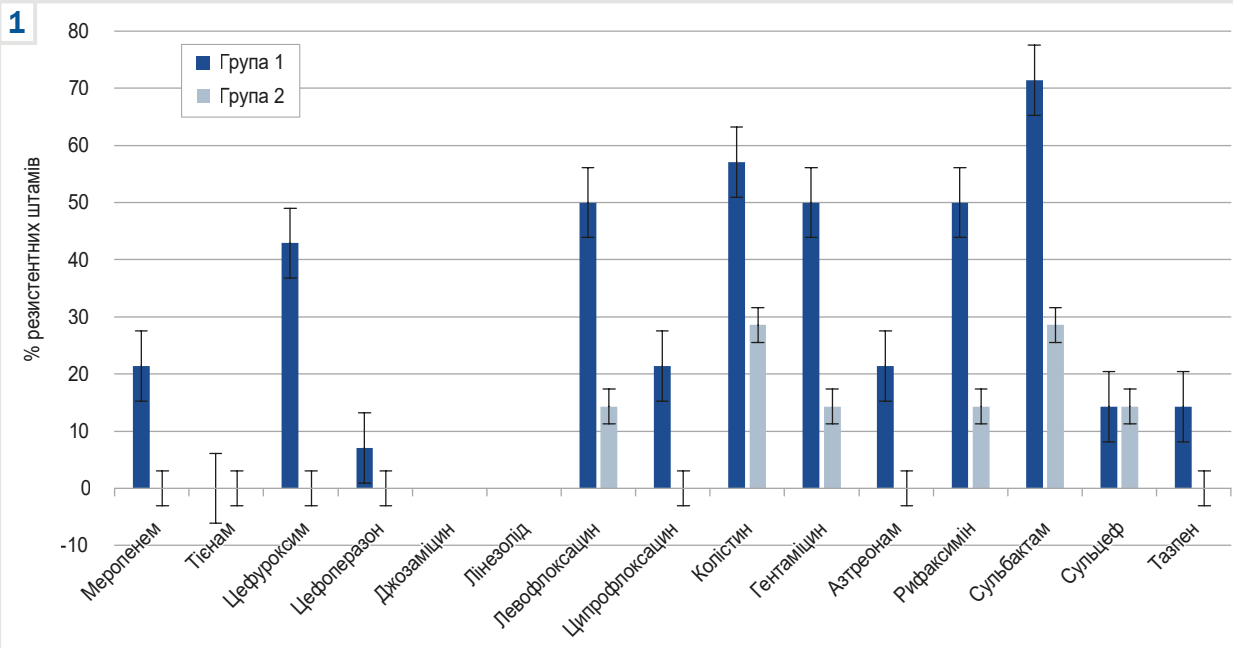


Рис. 1. Профіль резистентності до антибіотиків штамів *E. coli*.

Обговорення

В останні десятиліття спостерігають зростання кількості грампозитивних збудників, що виділені в онкологічних пацієнтів різних груп з інфекційними ускладненнями. Значною мірою це зумовлено тим, що протягом тривалого періоду використовували переважно антибіотики, активні щодо грамнегативних мікроорганізмів (як-от цефалоспориноли, карбапенеми). Це спричинило селекцію грампозитивної мікрофлори, що не чутлива до цих антибіотиків [11]. Під час дослідження, що здійснили, встановили: кількість грампозитивних штамів у групах 1 і 2 становила 68,3 % та 31,7 % відповідно, грамнегативних збудників – 68,7 % та 31,3 % відповідно. Припускаємо, що таке співвідношення зумовлене саме біліарною обструкцією.

Серед 15 видів збудників, що ідентифіковані у хворих, виділено 6 видів бактерій (відома з 2008 року група ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterobacter spp.*), які достовірно асоціюються з резистентністю до ≥ 3 різних класів антибіотиків [12]. Саме ці бактерії з множинною лікарською стійкістю у 2017 році визначені фахівцями Всесвітньої організації охорони здоров'я до категорії критичної пріоритетності, а феномен множинної резистентності класифіковано до десятки найбільших загроз глобальному здоров'ю [13].

Наголосимо на високій активності лінезоліду та тазпену проти проблемних патогенів, тому ці АБП не слід застосовувати як засіб першого вибору, коли є альтернативні АБП, доцільно зберегти їх як останній варіант [14].

Згідно з результатами дослідження за участю 95 хворих на ХК після обширних резекцій печінки, у 84,2 % випадків виявлено бактеріальну колонізацію жовчних

протоків, у 54,7 % пацієнтів діагностовано післяопераційні абдомінальні інфекції [15]. *Enterococcus faecalis* (38,8 %), *Enterococcus faecium* (32,5 %), *Enterobacter cloacae* (16,3 %) та *Escherichia coli* (11,3 %) визначено як найпоширеніші бактерії, що колонізують жовчні протоки; *Enterococcus faecium* (7,0 %), *Enterococcus faecalis* (30,8 %), *Enterobacter cloacae* (25,0 %) та *Escherichia coli* (19,2 %) – найчастіші збудники післяопераційної абдомінальної інфекції. Бактеріальну колонізацію часто виявляють у пацієнтів із ХК, а зниження чутливості бактерій до інтраопераційної антибіотикопрофілактики є незалежним предиктором післяопераційних абдомінальних інфекцій.

Грецькі та румунські клініцисти вивчали мікроби, що викликають інфекцію в ділянці хірургічного втручання. У результаті дослідження за участю 165 хворих (віком від 18 до 87 років; співвідношення чоловіків і жінок – 1:2) виділено 209 штамів бактерій [16]. Найпоширеніший вид бактерій, що виділені, – *S. aureus* (50,72 %); далі – *E. coli* (17,22 %) та *Pseudomonas aeruginosa* (10,05 %). *Proteus mirabilis*, неферментуючі грамнегативні палички, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* та *Proteus vulgaris* також виділені, але в менших кількостях. За результатами тесту на антимікробну чутливість штамів *E. coli*, зареєстровано підвищену стійкість до цефуроксиму (89,5 %), цефепіму (84,2 %) та цефазоліну (77,8 %). Помірну стійкість визначили до амоксициліну / клавуланату (42,1 %), цефтріаксону (42,1 %), азтреону (31,6 %) та ципрофлоксацину (31,6 %). Штами *E. coli* характеризувалися низькою стійкістю до триметоприму / сульфаметоксазолу (19,0 %), нульовою стійкістю до амікацину та ертапенему. Виділені штами *Klebsiella* виявилися на 100 % стійкими до ампіциліну, цефуроксиму та тикарциліну / клавуланату, а також до цефазоліну (90,5 %), амоксициліну / клавуланату (87,5 %), цефпірому (83,3 %), цефепіму (78,3 %), піпе-

рациліну з тазобактамом (62,5 %), ципрофлоксацину (52,4 %), амікацину (50,0 %) та сульфаметоксазолу з триметопримом (45,5 %) [17,18].

Кров, жовч і легені здорової людини вважали повністю стерильними середовищами. Така думка склалася передусім через технічні обмеження під час культивування мікробів із відповідних зразків тканин [19]. Виявлення мікробів у них послідовно інтерпретували як ознаку інфекції. Втім, використання нових технологій (селективне культивування, MALDI-ToF-мас-спектрометрія, 16SrRNA типування мікроорганізмів) дало змогу виявити складно організовані та динамічні мікробіоти в крові, жовчі та легенях здорової людини.

Якщо не буде зовнішніх тригерів (лікарська терапія, антибіотикотерапія, хірургічна операція, вплив шкідливих звичок), структура органоспецифічних мікробіотів відповідатиме правилам процесів коєволюції господаря, поряд із конкуренцією за ніші та поживні речовини серед різних мікробів. Будь-яке хірургічне втручання (агресивне по суті, незалежно від конкретної технології) порушує анатомічну компартменталізацію різних мікробіотів, спричиняє транзиторне виникнення нових патогенних мікробіотів.

На думку дослідників, фактором, що зумовлює інфекційний процес, дійсно може бути власне резекція печінки, яка призводить до швидкої регенерації тканини, що залишилася; це визначають як фізіологічну особливість, що залежить від обсягу та якості паренхіми, метаболічного середовища господаря [4]. Так, підвищення тиску в системі ворітної вени неминуче призводить до збільшення проникності кишкової стінки зі збільшенням проникнення в порталний кровотік патоген-асоційованих молекулярних патернів кишкового походження (частини клітинної мембрани грамнегативних мікроорганізмів). Найбільш вивченим з-поміж них є ліпополісахарид, що стимулює регенерацію печінки, але разом із тим запускає синдром системної запальної відповіді, тяжкість якої визначається функціональним об'ємом печінки [5].

Висновки

1. Збудниками післяопераційних бактеріальних інфекцій після обширних резекцій печінки є бактерії 15 видів, із них 48,4 % штамів мікроорганізмів, ізольованих із біологічних виділень, – грам-позитивні, 51,6 % – грам-негативні.

2. Виявлено штами бактерій групи ESKAPE: у хворих із гепатоцелюлярною карциномою, холангіокарциномою, метастазами колоректального раку в печінку і біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки становили 30,9 %, грамнегативні – 32,8 %, у хворих без біліарної обструкції – 46,1 % і 36,9 % відповідно.

3. У результаті тестування антибіотиків виявили достовірну тенденцію до підвищення кількості резистентних штамів грам-позитивних і грамнегативних бактерій у разі розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень у хворих на гепатоцелюлярну карциному, холангіокарциному, в пацієнтів із метастазами колоректального раку в печінку та біліарною обструкцією після обширних резекцій печінки порівняно з хворими без біліарної обструкції.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні шляхів запобігання проявам патогенності бактерій мікробіотів хворого під час хірургічних втручань у межах профілактичної антибіотикотерапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 28.08.2024

Схвалено до друку / Accepted: 02.09.2024

Відомості про авторів:

Романюк В. П., аспірант каф. внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця; лікар-терапевт, гастроентеролог, керівник відділу інфекційного контролю, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5476-0326

Котенко О. Г., д-р мед. наук, професор, зав. відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантації, Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8264-7374

Соловйова Г. А., д-р мед. наук, професор,

в. о. зав. каф. внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8245-3051

Information about the authors:

Romaniuk V. P., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University; General Practitioner, Gastroenterologist, Head of the Infection Control Department, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Kotenko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Liver, Pancreas and Transplantation Surgery, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

Solovyova G. A., MD, PhD, DSc, Professor, Acting Head of the Department of Internal Diseases, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

- Aleksieieva AI. Rol mikrobiologichnoho monitorynhu u vyznachenni mikrobnogo peizazhu ta poshyrenosti antybiotykoerezystentnykh mikroorganizmiv [The role of microbiological monitoring in determining the microbial landscape and prevalence of antibiotic-resistant microorganisms]. *Zdorovia Ukrainy. Onkolohiia. Hematolohiia. Khimioterapiia.* 2023;(4):27. Ukrainian. Available from: <https://health-ua.com/diagnostics/klinicna-laboratorna-diagnostika/74691-rol-mkrobiologichnogo-montorynhu-uviznachenn-mkrobnogo-pejzazhu-taposhirenost>
- Herman P, Fonseca GM, Coelho FF, Kruger JA, Makdissi FF, Jeismann VB, et al. Two decades of liver resection with a multidisciplinary approach in a single institution: What has changed? Analysis of 1409 cases. *Clinics (Sao Paulo).* 2022;77:100088. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100088
- Knitter S, Noltsch AR, Pesthy S, Beierle AS, Krenzien F, Schöning W, et al. Postoperative infectious complications are associated with diminished overall survival of patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2023;49(9):106920. doi: 10.1016/j.ejso.2023.04.019
- Lederer AK, Chikhladze S, Kohnert E, Huber R, Müller A. Current Insights: The Impact of Gut Microbiota on Postoperative Complications in Visceral Surgery-A Narrative Review. *Diagnosics (Basel).* 2021;11(11):2099. doi: 10.3390/diagnostics11112099
- Mikami K, Watanabe N, Tochio T, Kimoto K, Akama F, Yamamoto K. Impact of Gut Microbiota on Host Aggression: Potential Applications for Therapeutic Interventions Early in Development. *Microorganisms.* 2023;11(4):1008. doi: 10.3390/microorganisms11041008
- Li B, Qin Y, Qiu Z, Ji J, Jiang X. A cohort study of hepatectomy-related complications and prediction model for postoperative liver failure after

- major liver resection in 1,441 patients without obstructive jaundice. *Ann Transl Med.* 2021;9(4):305. doi: [10.21037/atm-20-5472](https://doi.org/10.21037/atm-20-5472)
7. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens.* 2021;10(10):1310. doi: [10.3390/pathogens10101310](https://doi.org/10.3390/pathogens10101310)
 8. Pinchera B, Buonomo AR, Schiano Moriello N, Scotto R, Villari R, Gentile I. Update on the Management of Surgical Site Infections. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(11):1608. doi: [10.3390/antibiotics11111608](https://doi.org/10.3390/antibiotics11111608)
 9. Jasuja JK, Zimmermann S, Burckhardt I. Evaluation of EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) for positive blood cultures in clinical practice using a total lab automation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(7):1305-13. doi: [10.1007/s10096-020-03846-3](https://doi.org/10.1007/s10096-020-03846-3)
 10. Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher R. The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens.* 2021;10(2):165. doi: [10.3390/pathogens10020165](https://doi.org/10.3390/pathogens10020165)
 11. Bhat S, Muthunatarajan S, Mulki SS, Archana Bhat K, Kotian KH. Bacterial Infection among Cancer Patients: Analysis of Isolates and Antibiotic Sensitivity Pattern. *Int J Microbiol.* 2021;2021:8883700. doi: [10.1155/2021/8883700](https://doi.org/10.1155/2021/8883700)
 12. Nanayakkara AK, Boucher HW, Fowler VG Jr, Jezek A, Outterson K, Greenberg DE. Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(6):488-504. doi: [10.3322/caac.21697](https://doi.org/10.3322/caac.21697)
 13. Farsi S, Salama I, Escalante-Alderete E, Cervantes J. Multidrug-Resistant Enterococcal Infection in Surgical Patients, What Surgeons Need to Know. *Microorganisms.* 2023;11(2):238. doi: [10.3390/microorganisms11020238](https://doi.org/10.3390/microorganisms11020238)
 14. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(2):156-67. doi: [10.4065/mcp.2010.0639](https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0639)
 15. Bednarsch J, Czigany Z, Heij LR, Luedde T, van Dam R, Lang SA, et al. Bacterial bile duct colonization in perihilar cholangiocarcinoma and its clinical significance. *Sci Rep.* 2021;11(1):2926. doi: [10.1038/s41598-021-82378-y](https://doi.org/10.1038/s41598-021-82378-y)
 16. Călina D, Docea AO, Rosu L, Zlatian O, Rosu AF, Anghelina F, et al. Antimicrobial resistance development following surgical site infections. *Mol Med Rep.* 2017;15(2):681-8. doi: [10.3892/mmr.2016.6034](https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6034)
 17. Daca A, Jarzembowski T. From the Friend to the Foe-*Enterococcus faecalis* Diverse Impact on the Human Immune System. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2422. doi: [10.3390/ijms25042422](https://doi.org/10.3390/ijms25042422)
 18. Miutescu B, Vulețici D, Burciu C, Turcu-Stiolică A, Bende F, Rațiu I, et al. Identification of Microbial Species and Analysis of Antimicrobial Resistance Patterns in Acute Cholangitis Patients with Malignant and Benign Biliary Obstructions: A Comparative Study. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(4):721. doi: [10.3390/medicina59040721](https://doi.org/10.3390/medicina59040721)
 19. Boesch M, Horvath L, Baty F, Pircher A, Wolf D, Spahn S, et al. Compartmentalization of the host microbiome: how tumor microbiota shapes checkpoint immunotherapy outcome and offers therapeutic prospects. *J Immunother Cancer.* 2022;10(11):e005401. doi: [10.1136/jitc-2022-005401](https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005401)

Pelvic small intestine reservoirs of a new type

V. M. Melnyk¹*, B.C.D., O. I. Poyda¹ A.E.F

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

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

Aim. To improve the results of surgical treatment for patients with severe non-cancerous diseases of the colon by developing and implementing the new type of pelvic small intestine reservoirs.

Materials and methods. A new type of pelvic small intestine reservoirs has been developed and introduced into clinical practice to improve processes of intestinal digestion, absorption, anal retention after radical surgery for ulcerative colitis, Crohn's disease with total colon involvement, familial adenomatous polyposis. Each of the reservoirs has been adapted to anatomical relationships between the small intestine and the debuccalized surgical anal canal depending on a radical surgery extent and a functional state of the small intestine. Pelvic small intestine reservoirs of a new type were used in 39 patients of the main study group, 21 (53.8 %) men and 18 (46.2 %) women. The patients' age ranged from 21 to 43 years. The comparison group consisted of 42 patients. The patient groups were identical in terms of sex, age, diagnosis and complications of the underlying disease. Patients in the comparison group differed in that they underwent the well-known "J"-shaped pelvic small intestine reservoir procedures.

Results. The number of postoperative complications was statistically significantly higher in patients of the comparison group due to acute and chronic complications, 33.2 % and 10.4 %, respectively. Indicators of intestinal digestion, absorption and anal retention were statistically significantly better in the majority of patients of the study group. The number of patients with I (mild) degree of pathological post-colectomy syndrome was significantly higher in the study group, and the number of patients with diarrheal syndrome and secondary anal incontinence syndrome was significantly lower. Positive results after the introduction of a new type of pelvic small intestine reservoirs were obtained by applying the following basic principles of their formation: the use of only known factors of physiological delay in the passage of contents through the small intestine, preservation of the small intestine wall anatomical integrity, location of the small intestine reservoir at a certain distance from the upper border of the rectal sphincters, as well as the reasonable expediency of choosing a method of forming the pelvic small intestine reservoir depending on the patient's anatomy.

Conclusions. The use of physiological factors of delayed passage of the contents in the small intestine, small intestine wall anatomical integrity preservation in the formation of pelvic small intestine reservoirs of the new type, the reservoir location at a certain distance from the upper border of the rectal sphincters has resulted in significant improvements in the functions of intestinal digestion, absorption, and anal retention. Practical application of the new type of pelvic small intestine reservoirs has helped to significantly decrease the incidence of postoperative complications from 33.2 % to 10.4 %, increase the number of patients with post-colectomy syndrome of the I (mild) degree from 47.4 % to 86.4 %, reduce the number of patients with diarrheal syndrome from 55.3 % to 8.1 %, and secondary anal incontinence syndrome from 36.8 % to 5.4 %.

Keywords:

ulcerative colitis, Crohn's disease, familial adenomatous polyposis, surgical treatment, pelvic small intestinal reservoirs, functional outcomes.

Zaporozhye
Medical Journal.
2024;26(5):403-410

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

Тазові тонкокишкові резервуари нового типу

В. М. Мельник, О. І. Пойда

Мета роботи – покращити результати хірургічного лікування пацієнтів із приводу тяжких непухлинних захворювань товстої кишки шляхом розроблення та впровадження тазових тонкокишкових резервуарів нового типу.

Матеріали і методи. Розроблено та впроваджено в клінічну практику тазові тонкокишкові резервуари нового типу, що використали для покращення перебігу процесів кишкового травлення, всмоктування, анального тримання після радикальних операцій, виконаних із приводу виразкового коліту, хвороби Крона товстої кишки, при тотальному ураженні, родинному аденоматозному поліпозі. Кожен із резервуарів адаптований до анатомічних зв'язків між відрітками тонкої кишки та демукозованого хірургічного анального каналу залежно від обсягу радикальної операції та особливостей функціонального стану тонкої кишки. Тазові тонкокишкові резервуари нового типу використали у 39 пацієнтів основної групи дослідження (21 (53,8 %) чоловік і 18 (46,2 %) жінок). Вік пацієнтів становив 21–43 роки. До групи порівняння залучили 42 пацієнтів. За статтю, віком, діагнозом і ускладненнями основного захворювання групи хворих зіставні. Пацієнти групи порівняння відрізнялися тим, що у них формували відомий J-подібний тазовий тонкокишковий резервуар.

Результати. Значно більшою і статистично достовірною була кількість післяопераційних ускладнень у пацієнтів групи порівняння, зокрема діагностовано 33,2 % гострих і 10,4 % хронічних ускладнень. У більшості пацієнтів групи дослідження зафіксовано значно кращі та статистично достовірні показники функції кишкового травлення, всмоктування та анального тримання. У групі дослідження вірогідно більше пацієнтів із I (легким) ступенем патологічного постколектомічного синдрому, достовірно менше хворих із діарейним синдромом і синдромом вторинної анальної інконтиненції. Позитивні результати після впровадження тазових тонкокишкових резервуарів нового типу одержали завдяки використанню таких основних принципів їх формування, як застосування лише відомих чинників фізіологічної затримки просування вмісту по тонкій кишці, збереження анатомічної цілісності стінки тонкої кишки, розташування тонкокишкового резервуару на певній відстані від верхньої межі сфінктерів прямої кишки, а також завдяки обґрунтованій доцільності вибору способу формування тазового тонкокишкового резервуару залежно від особливостей анатомічних зв'язків відрізка тонкої кишки та відрізка демукозованого хірургічного анального каналу, особливостей функціонального стану тонкої кишки.

Ключові слова:

виразковий коліт, хвороба Крона, родинний аденоматозний поліпоз, хірургічне лікування, тазові тонкокишкові резервуари, функціональні результати.

Запорізький
медичний журнал.
2024. Т. 26, № 5(146).
С. 403-410

Висновки. Використання фізіологічних факторів затримки просування вмісту по тонкій кишці, збереження анатомічної цілісності стінки тонкої кишки під час формування тазових тонкокишкових резервуарів нового типу, розташування резервуару на певній відстані від верхньої межі сфінктерів прямої кишки сприяло істотному покращенню функцій кишкового травлення, всмоктування, анального тримання. Впровадження в клінічну практику тазових тонкокишкових резервуарів нового типу сприяло значному зменшенню частоти виникнення післяопераційних ускладнень (з 33,2 % до 10,4 %), збільшенню кількості пацієнтів із постколектомічним синдромом I (легкого) ступеня (з 47,4 % до 86,4 %), зменшенню кількості пацієнтів із діарейним синдромом (з 55,3 % до 8,1 %), синдромом вторинної анальної інконтиненції (з 36,8 % до 5,4 %).

Pelvic small intestine reservoirs are formed after the largest radical sphincter-preserving operation in colon surgery – colectomy with ultra-low anterior rectal resection and mucosectomy of the surgical anal canal [1,2,3,4]. This operation is performed in severe non-tumorous diseases of the colon: familial adenomatous polyposis, ulcerative colitis, Crohn's disease of the colon with total lesions in the presence of chronic complications, or severe clinical course in accordance with clearly defined indications [1,2,3,4,5]. The expediency of forming small intestine reservoirs after colon removal is due to the need to improve the processes of intestinal digestion and absorption in order to prevent severe forms of post-colectomy syndrome occurrence.

The formation of the well-known “J”-shaped pelvic small bowel reservoir is accompanied by quite frequent postoperative complications: failure of the reservoir sutures and the reservoir-anal anastomosis, significant disorders of intestinal digestion, absorption, anal retention due to the reservoiritis occurrence, decreased tone of the rectal sphincters, frequent bowel movements, diarrhea, and significant loss of liquid chemistry [1,4,6,7,8]. The main reason for the occurrence of complications and these pathological conditions is due to a decrease and sometimes loss of contractile capacity of the reservoir walls, its static load on the rectal sphincters, especially during periods of cavity filling with contents [1,3,8,9]. Reduction or loss of contractile function is caused by disorders of innervation and blood supply to the “J”-shaped reservoir walls which result from the known features of its formation technique [1,6,8,9].

Given these negative consequences of the well-known “J”-shaped pelvic small intestine reservoir formation, a new type of pelvic small intestine reservoir has been developed.

Aim

To improve the results of surgical treatment for patients with severe non-cancerous diseases of the colon by developing and implementing the new type of pelvic small intestine reservoirs.

Materials and methods

The authors include in the concept of “new type pelvic small intestine reservoir” a new anatomical structure created in the terminal part of the small intestine without violating the anatomical integrity of its walls for physiological delay of the content movement, rather than its accumulation, in order to improve the processes of intestinal digestion and absorption. Thus, the new type of pelvic small intestine reservoir is a structure that is more functional than anatomical.

In accordance with these provisions, the “Method for the formation of a small intestine reservoir after colectomy and rectal supraanal resection” was developed [10]. A component of the reservoir was a system of fixed anatomical bends

of the small intestine, created by the type of cycloreservoir using only serous-muscular sutures *Fig. 1*.

The system of anatomical bends consisted of three small intestinal loops arranged by a cycloreservoir type with a length of 12–14 cm, which corresponded to the longitudinal size of the terminal section of the small intestinal loops in operated patients. This reservoir was formed in such a way that its lower edge was proximal to 7–8 cm from the edge of the small intestine segment. This made it possible to form an ileo-endoanal anastomosis after the small intestinal graft was placed into the pelvic cavity together with the formed reservoir.

In the process of gaining experience in the formation of this reservoir, the authors encountered some atypical anatomical and functional conditions that increased the technical difficulties of forming the reservoir and limited the possibility of its use. The atypical anatomical and functional conditions were a reduction in the small intestinal length due to forced resection of its terminal section and “irritable bowel syndrome”. Forced resection of the small intestine terminal part during colectomy with rectal ultra-low resection was most often performed in case of total Crohn's disease of the colon and terminal part of the small intestine. “Irritable small bowel syndrome” was manifested by hypermotility, hyperperistalsis of the small intestine, abdominal rumbling, significant loss of fluid from the ileostomy in the range of 1.5–2.0 liters in patients after colectomy and rectal resection of the obstructive type. Due to the reduction in the small intestinal length and the presence of “irritable bowel syndrome”, it became necessary to develop a pelvic small intestinal reservoir, in which the physiological delay in the movement of the small intestine contents would be longer, and the processes of intestinal digestion and absorption would be more intense.

For this purpose, a “Method of forming a small intestine pelvic reservoir” has been developed [11]. The peculiarity of the technique of its formation was the use of two factors of delayed content movement: anatomical bends in the terminal part of the small intestine and a retaining valve located proximal to these bends *Fig. 2*.

The retaining valve of the original author's design was used [12]. Due to the two factors of delayed content movement, the reservoir was sufficiently adapted to the new anatomical relationships that arose after the radical stage of surgery, which was expanded by resection of the small intestinal terminal part and created favorable conditions for improving the process of intestinal digestion and absorption, including in the event of functional pathological conditions.

The main study group consisted of 39 patients who were operated on at the Coloproctology Centre of Ukraine, the main clinical base of the Department of Surgery No. 1 of Bogomolets National Medical University from 2014 to 2022 using the developed methods of forming the new type of pelvic small intestine reservoirs, 21 (53.8 %) men and 18 (46.2 %) women. The patients' age ranged from 21

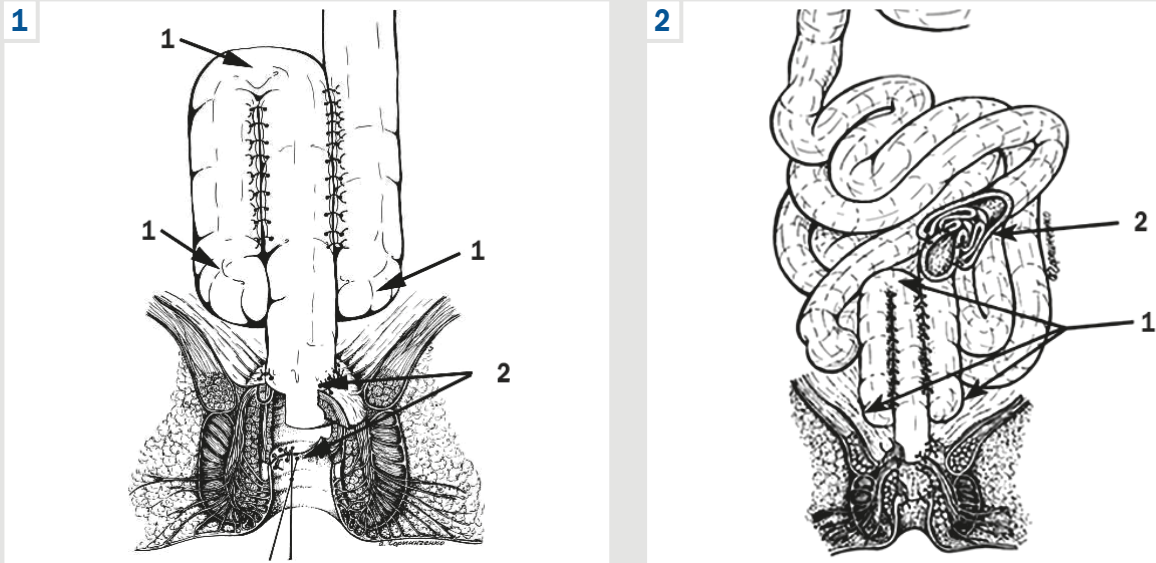


Fig. 1. The method of forming a small intestine reservoir after colectomy and rectal supraanal resection. **1:** system of fixed anatomical bends of the small intestine; **2:** site of ileo-anal anastomosis.

Fig. 2. Formed pelvic small intestine reservoir. **1:** fixed bends in the terminal part of the small intestine by the type of cycloreservoir; **2:** section of the retaining valve.

to 43 years. Ulcerative colitis was treated in 16 (41.1 %) patients, Crohn's disease with total colon involvement – in 7 (17.9 %), Crohn's disease with total colon and terminal small intestine involvement – in 4 (10.3 %), and familial adenomatous polyposis – in 12 (30.7 %). Complications of the underlying disease occurred in 22 (56.4 %) patients. Acute complications occurred in 10 (25.6 %), including peritonitis due to colonic wall perforation – in 5, bleeding into the intestinal lumen in – 3, and toxic colonic dilatation – in 2. Chronic complications occurred in 14 (35.8 %): stricture – in 4, internal intestinal fistulas – in 3, external fistulas – in 3, severe dysplasia – in 3, chronic paracolic inflammatory infiltrate – in 2, malignancy – in 2. Two patients had two chronic complications and one patient had three.

Concomitant diseases: hypertension, obesity, diabetes mellitus, superficial varicose veins of the lower extremities, essential thrombocytopenia, hypertension, obesity were diagnosed in 16 (41.1 %) patients.

The radical stage of surgical intervention in 9 (23.1 %) patients of the main group with acute complications consisted of colectomy, rectal resection of the obstructive type. In 1 (2.6 %) patient, this radical surgery was complemented by resection of the small intestinal terminal part due to its damage by Crohn's disease. Obstructive surgery was completed with the formation of a rectal stump and a Brooke-type ileostomy. Colectomy with ultra-low anterior resection of the rectum and mucosectomy of the surgical anal canal were performed in 17 (43.6 %) patients. This operation was supplemented with an enforced resection of the small intestinal terminal section with a length of 15–120 cm in 14 (35.9 %) patients. Indications for resection of the terminal small intestine were Crohn's disease of this area in 4 patients, a significant risk of relapse – in 7 patients, ascending ileitis in ulcerative colitis – in 3 patients.

After the radical stage, the reconstructive and restorative stage of surgical treatment was performed. It involved

the formation of the pelvic small intestine reservoir, its placement together with a small intestinal graft into the pelvic cavity, and the formation of an ileo-ileoanal anastomosis. Primary reconstructive and restorative surgery was performed in 29 (74.3 %) patients, secondary – in 10 (25.7 %). The secondary stage of surgery was done in 12–14 months, exclusively after obstructive colectomy with rectal resection. The rectal stump resection, mucosectomy of the surgical anal canal were performed, and a pelvic small intestinal reservoir of an appropriate design was formed depending on the anatomical relationship between the small intestinal segments and the surgical anal canal.

The design of the pelvic small intestine reservoir and ileo-anal anastomosis in all operated patients was “switched off” by forming a diverting loop ileostomy for the healing period within 2–4 months. Each of the developed pelvic small intestine reservoirs was maximally adapted to the anatomical relationships that arose after different volumes of radical surgery. Thus, in 17 (43.6 %) patients with typical anatomical relationships between the small intestine and the debuccalized surgical anal canal, a reservoir with only one factor of delayed content movement was used, namely, fixed anatomical bends of the small intestine.

In 14 (35.8 %) patients with atypical anatomical relationships between the small intestine and the debuccalized anal canal, pelvic small intestine reservoir with two factors of delayed content movement was used, namely, fixed anatomical bends and a retention valve located proximal to these bends. This pelvic small intestine reservoir with two factors of delayed content movement through the small intestine was also formed in 4 patients with irritable bowel syndrome.

The comparison group consisted of 42 patients whose radical stage of surgical intervention consisted of only colectomy, ultra-low anterior resection of the rectum, and mucosectomy of the surgical anal canal. There were no

cases of the terminal part of the small intestine resection indicating more favorable conditions for the reconstructive and restorative stage of surgical treatment which involved the formation of the traditional "J"-shaped pelvic small intestine reservoir and a reservoir-anal anastomosis. The construction of the reservoir and anastomosis was also "disconnected" by a diverting loop ileostomy for the period of its healing. There was no significant difference between the two groups of patients in terms of age, sex, diagnosis of the underlying disease, complications, comorbidities, which allowed us to consider them representative according to the specified comparison criteria.

In both patient groups, standard clinical, laboratory and instrumental methods of examination were used to diagnose postoperative complications and determine the functional results of surgical interventions. Among the special studies, the radiological method of monitoring the transit time of the barium sulfate mixture through the small intestine and the duration of contrast retention in the formed reservoir was used. To assess the condition of the mucous membrane of the formed reservoir and the ileo-endoanal anastomosis, anoscopy was done. Anosphincterometry was performed to determine the rectal sphincter tone. The processes of intestinal digestion and absorption were assessed based on the results of a coprological examination as well as body weight was measured by a medical scale. Digital data were statistically processed using the software package StatSoft Statistica 6.0.

Results

Postoperative complications in patients of both groups are shown in *Table 1*.

According to the data presented in *Table 1*, postoperative complications occurred in 4 (10.4 %) patients of the main group. Of these, 3 (7.7 %) had early complications and 1 (2.6 %) had late complications. Among the early postoperative complications, a pelvic cavity abscess was diagnosed in 2 patients, and an external fistula of the ileo-endoanal anastomosis – in 1 patient. These abscesses were opened and drained on the 9th and 11th day of the postoperative period, respectively, through a contraperture created to remove drains from the pelvic cavity. In both cases, the abscesses occurred after secondary reconstructive and restorative operations due to abscessing of pelvic hematomas after mobilization and rectal stump removal.

An external fistula that opened into the perineum also occurred in a patient after secondary reconstructive surgery due to technical difficulties in forming the ileo-endoanal anastomosis. Prolonged, ineffective conservative treatment of the fistula for two months was the reason for the anal stump extirpation along with the ileo-endoanal anastomosis. The operation was completed with the formation of the lifelong Brook-type ileostomy. In the late postoperative period, 1 year and 2 months after the surgical treatment completion, 1 patient operated on for familial adenomatous polyposis and a tumor of the mid-ampullary rectum developed ischemic reservoir due to metastasis of the neoplastic process to the mesentery of the small bowel graft. This patient also underwent the anal stump extirpation together with the ileo-endoanal anastomosis, and the lifelong Brook-type ileostomy was formed.

The number of postoperative complications in patients of the comparison group was significantly higher and statistically significant, due to acute and chronic complications: suture failure of the classical "J"-shaped pelvic small intestine reservoir and the reservoir-anal anastomosis, reservoiritis, anastomotic strictures. It should be noted that the anal stump extirpation with the reservoir and the reservoir-anal anastomosis was performed in 5 (11.9 %) patients of the comparison group. Of these, 3 were due to suture failure of the reservoir and anastomosis, and 2 – due to external fistulas of the reservoir-anal anastomosis. There were no cases of postoperative mortality in both groups.

Functional outcomes were determined by studying individual indicators of the main functions of the digestive tract: intestinal digestion, absorption, defecation, anal retention. The results were evaluated 1 year after completing all stages of surgical interventions. During this period, the condition of the operated patients was relatively stabilized, as well as the digestive system was adapted to new anatomical relationships that arose after the radical and reconstructive-restorative stages of the surgical treatment. The study results are presented in *Table 2*. Functional outcomes were not studied in 6 patients. Of these, 4 were in the comparison group and 2 were in the main group after the anal stump extirpation and removal of the small bowel reservoir.

According to the data presented in *Table 2*, the indicators of intestinal digestion and absorption functions, namely, weight of chyme in the stool and the number of stools per day corresponding to the physiological norm upper limit for healthy persons, were observed in the vast majority of the main group patients and in a significantly fewer patients of the comparison group. The difference in the number of patients with these indicators was statistically significant. The coprological examination results also indicated a more favorable course of intestinal digestion and absorption in the main group patients.

According to the results of X-ray control, the time of barium mixture transit through the small intestine and its retention in the reservoir was longer, but statistically insignificant, in the main group patients, namely, 5 hours ± 40 minutes in contrast to the comparison group patients – 3 hours 50 minutes ± 30 minutes ($p > 0.05$). The barium mixture retention in the reservoir was 4 hours 20 minutes ± 30 minutes and 3 hours 40 minutes ± 25 minutes ($p > 0.05$), respectively. *Fig. 3* illustrates the physiological delay in the barium mixture transition in the small intestine loops and in the formed reservoir.

According to the reservoirography, the reservoir was presacral in location with a shape largely resembling a removed rectal ampulla *Fig. 4*.

There was a significant increase in body weight as an integral indicator of intestinal digestion and absorption by 11.7 ± 1.9 kg in the main group patients and 5.6 ± 1.4 kg in the comparison group patients ($p < 0.005$).

The indicators of anal retention function were significantly better in the main group patients. The table shows a significantly higher number of patients with daytime anal incontinence and a statistically higher number of patients with nighttime anal incontinence in the comparison group compared to those in the main study group. These disorders of anal retention function were confirmed by the results

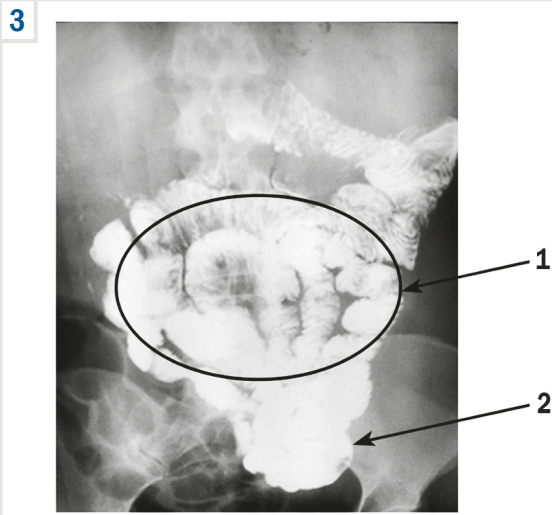


Fig. 3. Radiological monitoring of barium sulphate transition through the small intestine and pelvic small intestine reservoir 8 hours after oral administration. **1:** small intestine loops filled with a mixture of barium sulphate; **2:** a section of the pelvic small intestine reservoir.

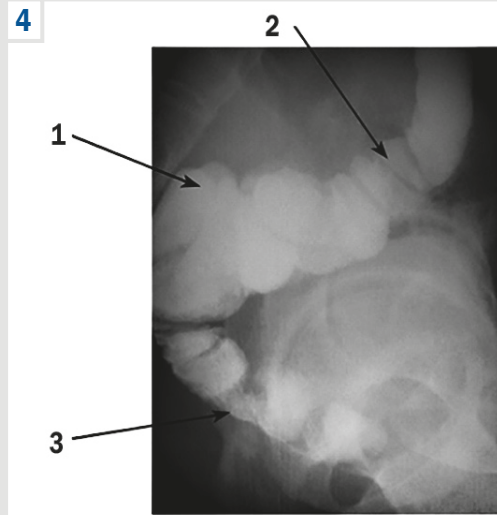


Fig. 4. Reservoirogram (lateral projection) performed 2 years after the reservoir formation. **1:** small intestine reservoir; **2:** area of the retention valve; **3:** site of the ileo-endoanal anastomosis.

Table 1. Postoperative complications

Diagnosis / Complications	Patient groups			
	Main, n = 39		Comparison, n = 42	
	abs.	%	abs.	%
Early				
Abscess of the pelvic cavity	2	5.2	2	4.7
Failure of the reservoir and anastomosis sutures	–	–	3	7.1
External fistula	1	2.6	2	4.7
Late				
Reservoiritis	1	2.6	4	9.6
Stricture of the anastomosis	–	–	3	7.1
Total	4	10.4	14	33.2*

*: significant differences between indicators ($p < 0.001$).

Table 2. Functional outcomes

Indicator values	Patient groups			
	Main, n = 37		Comparison, n = 38	
	abs.	%	abs.	%
The weight of the chyme in the faces				
350–450 g	34	91.8	16	42.1*
460–800 g	3	8.2	22	57.9**
Number of defecations per day				
3–5	31	83.8	12	31.5**
6–8	6	16.2	21	55.4**
9 times or more	–	–	5	13.1
Coprogram results				
Mushy consistence of the chyme	35	94.6	17	44.7*
Liquid chyme consistency	2	5.4	21	55.3**
Fiber presence	insignificant		moderate	
Extracellular starch	insignificant		moderate	
Changed muscle fibers	insignificant		moderate	
Neutral fat	insignificant		moderate	
Cases of anal incontinence				
Daytime	–	–	9	23.7
Nighttime	3	8.1	11	28.9**

*: significant differences between indicators ($p < 0.05$); **: significant differences between indicators ($p < 0.001$).

Table 3. Pathological syndromes

Pathological syndrome and its degree of severity	Patient groups			
	Main, n = 37		Comparison, n = 38	
	abs.	%	abs.	%
Degree I (mild) post-colectomy syndrome	32	86.4	18	47.4*
Degree II (moderate) post-colectomy syndrome	5	13.6	15	39.5**
Degree III (severe) post-colectomy syndrome	–	–	5	13.1
Diarrheal syndrome	3	8.1	21	55.3**
Secondary anal incontinence syndrome	2	5.4	14	36.8**

*: significant differences between indicators ($p < 0.05$); **: significant differences between indicators ($p < 0.001$).

of anosfintrometry performed 1 year after completing all stages of the surgical treatment.

The mean values of internal rectal sphincter tone (resting state) in the main and comparison groups were 39.0 ± 4.2 and 35.0 ± 6.3 mm Hg ($p > 0.05$), respectively, and external sphincter tone (with voluntary contraction) were 92.0 ± 3.8 and 88.0 ± 3.6 mm Hg, respectively ($p > 0.05$). The indicators of internal and external anal sphincter tone were significantly better in the main group patients approaching the lower physiological norm limit of similar indicators in healthy persons. However, differences in these indicators were statistically insignificant compared to the comparison group. This indicates that even a slight increase in rectal sphincter tone can contribute to improvements in anal retention function.

Based on the above study results of intestinal digestion, absorption, defecation, anal retention in operated patients after colectomy, ultra-low anterior resection of the rectum, mucosectomy of the surgical anal canal, formation of pelvic small intestine reservoirs, the following severity degrees of pathological syndromes are shown in Table 3.

The data in Table 3 indicate that degree I post-colectomy syndrome prevailed in the operated patients of both groups. However, the number of such patients in the main study group was significantly higher and, accordingly, the number of patients with degree II post-colectomy syndrome was significantly lower. Severe forms of post-colectomy syndrome were present only in 5 (13.1 %) patients of the comparison group. Also, the number of patients in the comparison group with diarrheal syndrome and secondary anal incontinence syndrome was significantly higher.

Discussion

The use of pelvic small intestine reservoirs of the new type has contributed to a significant reduction in the incidence of intra-abdominal postoperative complications, in the number of operated patients with moderate and severe post-colectomy, diarrheal, and secondary anal incontinence syndromes, improvements of functional outcomes, in particular, the processes of intestinal digestion, absorption, anal retention. These positive results were largely due to the technical peculiarities of forming pelvic small intestine reservoirs of the new type, the development and formation of which was guided by the following basic principles:

- the use of only known factors of physiological delay in the movement of small intestinal contents;
- preservation of the small intestine wall anatomical integrity;

– the location of the small intestine reservoir at a certain distance from the upper border of the rectal sphincters and the ileo-endoanal anastomosis.

The anatomical intestinal bends and retention valves were used as factors of physiological delay in the content movements. These factors in the formation of pelvic small intestine reservoirs ensured a delayed small intestinal transit of contents that increased the duration of their contact with the mucous membrane surface and thus resulted in improved intestinal digestion and absorption.

Preserving the anatomical integrity of the small intestine wall prevented the accumulation of contents in the reservoir, its pathological retention, fermentation and putrefaction processes and, as a result, inflammation in the reservoir walls – reservoiritis.

The location of the lower border of the small intestine reservoir at a certain distance, not less than 3–4 cm from the upper border of the rectal sphincters, allowed to avoid the load on the muscle structures of these sphincters by the reservoir walls, especially during the period of its filling with contents, thereby preventing the occurrence of secondary anal incontinence syndrome. At the same time, the content retention in the reservoir was due to the above-mentioned retention factors rather than by the rectal sphincter tonic contractions, which occurred in the classic J-shaped reservoir formation. The choice of the distance between the lower border of the reservoir and the upper border of the rectal sphincters of 3–4 cm was motivated by anatomical features, namely, the small diameter of the pelvic funnel and the impossibility of a lower reservoir location.

The peculiarity of using the methods of forming the new type of pelvic small intestine reservoirs was to adapt each of them to the anatomical relationships that arose between the segments of the debuccalized surgical anal canal and the terminal part of the small intestine after radical surgical interventions of different sizes, as well as the functional state of the small intestine.

Due to the above-mentioned particular technical aspects of the new type of pelvic small intestine reservoir formation, peculiarities of their use depending on the functional state of the small intestine, anatomical relationships between the small intestine segments and debuccalized surgical anal canal, the results obtained in the main group patients were significantly better compared not only to those in the comparison group patients, but also to the data of foreign authors' publications. In the study group patients, there was no suture failure of the small intestine reservoir, reservoir-anal anastomosis and pelvic sepsis at all. However, according to some foreign authors, this complication occurred in 9.5 % of patients, and pelvic

sepsis – in 5.5 % [13]. In the late postoperative period, according to some foreign authors, purulent reservoir occurred in 18.8 % of patients, stricture of the reservoir-anal anastomosis – in 5 %, internal or external fistulas communicated with reservoirs – in 20 % [14]. In the study group, these complications occurred in a much smaller number of patients: 2.6 %, 0.0 % and 2.6 %, respectively. Differences in most indicators were significant ($p < 0.005$). Similar data on the complications after the “J”-shaped pelvic small intestine reservoir formation have also been reported by other foreign authors [2,7,15,16,17,18].

Functional outcomes, namely, stool frequency as the most objective indicator of intestinal digestion and absorption after colectomy and ultra-low resection of the rectum, anal incontinence and urgency incontinence episodes were better, but insignificantly, in the study group patients compared to the data of some foreign publications. The frequency of bowel movements in the range of 6–8 times per day, disorders of defecation and anal retention function occurred in most of the operated patients [1,16]. In the study group, the frequency of bowel movements in the range of 3–5 times per day occurred in 83.8 % of patients. Bowel voiding 6–8 times per day was observed in 16.2 % of patients. Anal incontinence syndrome was observed in only 5.4 % of the operated patients.

Thus, a significantly lower incidence of postoperative complications in the early and late postoperative periods, significantly more favorable functional results in the main study group compared to the comparison group, as well as data published by foreign authors, indicate the advantage of the author’s methods of forming the new type of pelvic small intestine reservoirs, better perfection of the technical aspects of their formation compared to the classic “J”-shaped reservoir. It is important to justify the feasibility of choosing a method of forming a pelvic small intestine reservoir depending on the peculiarities of anatomical relationships between the small intestine and the segment of the debuccalized surgical anal canal, as well as the functional state of the small intestine.

Better functional outcomes in the study group patients, in particular, improved intestinal digestion, absorption, defecation, anal retention, led to a significantly higher number of the main group patients developing I (mild) degree post-colectomy syndrome ($p < 0.05$), and a significant decrease in the number of patients with moderate ($p < 0.001$) degree of the syndrome. Moreover, diarrheal and secondary anal incontinence syndromes were considerably better in a significantly larger number of the main group patients as compared to the comparison group ($p < 0.001$).

Conclusions

1. The use of physiological factors of delayed passage of the contents in the small intestine, small intestine wall anatomical integrity preservation in the formation of pelvic small intestine reservoirs of the new type, the reservoir location at a certain distance from the upper border of the rectal sphincters has resulted in significant improvements in the functions of intestinal digestion, absorption, and anal retention.

2. Practical application of the new type of pelvic small intestine reservoirs has helped to significantly decrease the incidence of postoperative complications from 33.2 % to

10.4 %, increase the number of patients with post-colectomy syndrome of the I (mild) degree from 47.4 % to 86.4 %, reduce the number of patients with diarrheal syndrome from 55.3 % to 8.1 %, and secondary anal incontinence syndrome from 36.8 % to 5.4 %.

Prospects for further research: to improve the technique of forming pelvic small intestine reservoirs.

Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to the staff of the Department of Surgery No. 1 of Bogomolets National Medical University for assistance in conducting the study.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 28.06.2024

Після доопрацювання / Revised: 17.07.2024

Схвалено до друку / Accepted: 22.07.2024

Information about the authors:

Melnyk V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4788-546X

Poyda O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery No. 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9443-6304

Відомості про авторів:

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

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

References

1. Abdulrahman AQ. The choice of the method of reconstructive surgery for radical surgical treatment of non-tumor diseases of the colon [dissertation on the Internet]. Kyiv: Bogomolets National Medical University; 2020 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://nrat.ukrintel.ua/en/searchdoc/0420U000092/>
2. Kayal M, Plietz M, Rizvi A, Radcliffe M, Riggs A, Yzet C, et al. Inflammatory Pouch Conditions Are Common After Ileal Pouch Anal Anastomosis in Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(7):1079-86. doi: 10.1093/ibd/izz227
3. Muhammad J, Haffar S, Deepak P, Meyers A, Lightner AL, Larson DW, et al. Volvulus of the ileal pouch-anal anastomosis: a meta-narrative systematic review of frequency, diagnosis, and treatment outcomes. *Gastroenterol Rep.* 2019;7(6):403-10. doi: 10.1093/gastro/goz045
4. Robin L Dalal, Shen B, Schwartz DA. Management of pouchitis and other common complications of the pouch. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(5):989-96. doi: 10.1093/ibd/izy020
5. Shannon PS, Bartlett DJ, Lightner AL, Trenkner SW, Bruining DH, Fidler JL, et al. Judging the J pouch: a pictorial review. *Abdom Radiol.* 2019;44(3):845-66. doi: 10.1007/s00261-018-1786-7
6. Ng KS, Gonsalves SJ, Sagar PM. Ileal-anal pouches: A review of its history, indications, and complications. *World J Gastroenterol.* 2019;25(31):4320-42. doi: 10.3748/wjg.v25.i31.4320
7. Quinn KP, Lightner AL, Faubion WA, Raffals LE. A Comprehensive Approach to Pouch Disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(3):460-71. doi: 10.1093/ibd/izy267
8. Zaid SA, Sparrow MP. A personalized approach to managing patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Front Med.* 2020;6:337. doi: 10.3389/fmed.2019.00337
9. Melnik VM, Poyda OI, Qadeer AA. [New reconstructive surgery for radical surgical treatment of colon non-tumorous diseases]. *Surgery of Ukraine.* 2019;(1):23-8. Ukrainian.

10. Melnyk VM, Poida OI, Bashar Akhmad, inventors; Bogomolets National Medical University, assignee. [Technique for shaping small intestinal reservoir after colectomy and supra-anal resection of rectum]. Ukrainian patent UA 8719. 2005 Jul 15. Available from: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/286013/>
11. Melnyk VM, Poyda OI, Qadeer AA, inventors; Bogomolets National Medical University, assignee. [The method of formation of a small intestinal reservoir after colectomy and postanal resection of the rectum]. Ukrainian patent UA 128758. 2018 Oct 10. Available from: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/237312/>
12. Melnyk VM. [Method for setting the holding valve]. Ukrainian patent UA 51142. 2002 Nov 15. Available from: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/361710/>
13. Fornaro R, Casaccia M, Caristo G, Batistotti P, Di Maira L, Atzori G, et al. Elective surgery for ulcerative colitis, ileo-rectal anastomosis or restorative proctocolectomy An Update. *Ann Ital Chir.* 2019;90:565-73.
14. Mathurin F, Patel NS, Boland BS, Dulai PS, Singh S, Sandborn WJ. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilatation of ileoanal pouch strictures. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(6):1316-20. doi: [10.1093/ibd/izy006](https://doi.org/10.1093/ibd/izy006)
15. Zaghiyan K, Warusavitarne J, Spinelli A, Chandrasinghe P, Di Candido F, Fleshner P. Technical variations and feasibility of transanal ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis and inflammatory bowel disease unclassified across continents. *Tech Coloproctol.* 2018;22(11):867-73. doi: [10.1007/s10151-018-1889-8](https://doi.org/10.1007/s10151-018-1889-8)
16. Nyholm I, Hukkinen M, Koivusalo A, Merras-Salmio L, Kolho KL, Rintala RJ, et al. Long-term Single-centre Outcomes After Proctocolectomy With Ileoanal Anastomosis for Paediatric Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2019;13(3):302-8. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy175](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy175)
17. Mark-Christensen A, Erichsen R, Brandsborg S, Pachler FR, Nørager CB, Johansen N, et al. Pouch failures following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Colorectal Dis.* 2018;20(1):44-52. doi: [10.1111/codi.13802](https://doi.org/10.1111/codi.13802)
18. Marco BZ, Hyman NH, Skowron KB, Rubin M, Cannon LM, Hurst RD, et al. Exposure to anti-tumor necrosis factor medications increases the incidence of pouchitis after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(11):1344-51. doi: [10.1097/DCR.0000000000001467](https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001467)

A modern view on the role of single nucleotide polymorphism of human genes in the formation of unfavorable consequences of the new coronavirus disease (COVID-19)

Yu. Yu. Riabokon¹*, E. M. Huseynov², K. V. Kalashnyk¹

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²Azerbaijan Medical University, Baku

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

Aim – to analyze the current literature on the role of single nucleotide polymorphism (SNP) of human genes in shaping the clinical course of the new coronavirus disease (COVID-19).

Results. Based on the results of the analysis and synthesis of the current literature on the role of SNP in shaping the clinical course and outcome of COVID-19, the clinical and prognostic significance of SNP of genes encoding receptors responsible for the penetration of SARS-CoV-2 into target cells has been demonstrated. The presence of the D-allele of the ACE gene (DD and ID genotypes) is associated with the highest risk of severe COVID-19, which makes it possible to offer it as an informative prognostic marker of COVID-19 severity. SNP of the TMPRSS2 co-receptor gene, known as the androgen responsive gene, at certain loci is prognostically important, as it leads to an increase in TMPRSS2 expression in men, which promotes virus fusion with the target cell membrane and has an unfavorable effect on the course of COVID-19 in men.

The data accumulated in the current literature on the clinical and prognostic value of SNP host genes encoding the immune response has also been analyzed. The role of HLA SNP genes, genes encoding innate immunity factors (TLR), as well as genes encoding pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , etc.) and acute-phase inflammatory components (CRP) in the development of severe COVID-19 and the risk of death has been demonstrated. Attention has been paid to the determined role of SNP in the ACE gene in the development of pulmonary embolism in patients with severe COVID-19. The article has analyzed publications on the SNP role of host genes in the development of clinical events that are currently interpreted as long COVID. The prognostic role of the IL-10 gene SNP and its receptor gene in the formation of long-term consequences of the new coronavirus infection has been demonstrated.

Conclusions. SNP of host genes encoding receptors responsible for the entry of SARS-CoV-2 into target cells and SNP of genes encoding immune response have some prognostic value in assessing the risk of severe course and adverse effects of COVID-19. The accumulation of data on genetic risk factors for adverse outcomes of the new coronavirus disease will allow us to enhance the understanding of this infection pathogenesis, improve patient stratification and individualize therapeutic interventions.

Keywords:

coronavirus disease, COVID-19, viral infection, single nucleotide polymorphism, clinic, diagnosis, prognosis.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(5):411-416

*E-mail: ryabokonksmu@gmail.com

Сучасний погляд на роль одонуклеотидного поліморфізму генів людини у формуванні особливостей клінічного перебігу та наслідків нової коронавірусної хвороби (COVID-19)

Ю. Ю. Рябоконт, Е. М. Гусейнов, К. В. Калашник

Мета роботи – проаналізувати відомості сучасної наукової літератури щодо ролі одонуклеотидного поліморфізму (ОП) генів людини у формуванні особливостей клінічного перебігу нової коронавірусної хвороби (COVID-19).

Результати. У результаті аналізу й узагальнення відомостей фахової літератури щодо ролі ОП генів господаря у формуванні особливостей клінічного перебігу та наслідків COVID-19 показано клініко-прогностичне значення ОП генів, що кодують рецептори, відповідальні за потрапляння SARS-CoV-2 до клітин-мішеней. Якщо виявлено D-алель гена ACE (генотипи DD і ID), ризик розвитку тяжкого перебігу COVID-19 найвищий. Отже, є підстави визначити його як інформативний прогностичний маркер тяжкості COVID-19. ОП гена ко-рецептора TMPRSS2, відомий як андрогенний реактивний ген, у певних локусах має прогностичне значення, оскільки призводить до збільшення експресії TMPRSS2 у чоловіків, а отже спричиняє злиття вірусу з мембраною клітини-мішені та, відповідно, має несприятливий вплив на перебіг COVID-19 саме в чоловіків. Проаналізовано також відомості наукової літератури щодо клініко-прогностичного значення ОП генів господаря, що кодують імунну відповідь. Показано роль ОП генів системи HLA, генів, що кодують фактори вродженого імунітету (TLR), а також генів, які кодують прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α тощо) та гострофазові компоненти запалення (CRP) у розвитку тяжкого перебігу COVID-19 та ризику летального наслідку. Описано роль ОП поліморфізму гена ACE у розвитку тромбоемболії легеневої артерії у хворих із тяжким перебігом COVID-19. Вивчили дані щодо ролі ОП генів господаря в розвитку клінічних подій, що визначають нині як long-COVID. Описано прогностичну роль ОП гена IL-10 та гена його рецептора в формуванні віддалених наслідків нової коронавірусної інфекції.

Висновки. ОП генів господаря, що кодують рецептори, відповідальні за проникнення SARS-CoV-2 у клітини-мішені, а ОП генів, що кодують імунну відповідь, мають певне прогностичне значення щодо оцінювання ризику тяжкого перебігу та несприятливих наслідків COVID-19. Накопичення відомостей про генетичні фактори ризику несприятливого перебігу нової коронавірусної хвороби дасть змогу поглибити розуміння патогенезу цієї інфекції, сприятиме покращенню стратифікації хворих та індивідуалізації терапевтичного втручання.

Ключові слова:

коронавірусна хвороба, COVID-19, вірусна інфекція, одонуклеотидний поліморфізм, клініка, діагностика, прогноз.

Зaporізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 5(146). С. 411-416

It is known that the cellular component of immune defense plays a key role in the pathogenesis of infectious diseases of viral origin. One of the properties of the body's immune system is a significant variation in resistance to various infectious diseases. Each person has an individual set of nucleotide pairs, which determines the reactivity of innate and acquired immunity and predisposes to resistance or susceptibility to various pathological conditions [1,2,3]. Today, it is important to study the role of the various human gene activity in the course of diseases and complication development. Studies of many scientists have shown that the activity of cytokine production depends on the polymorphism of the genes that encode them [4,5].

For molecular diagnostics of diseases, the most important change in gene structure is single nucleotide polymorphism (SNP), which determines the peculiarities of the defense reaction development and the state of the body immunological reactivity. Many researchers point out the role of cytokine gene SNP in predicting the occurrence and severity of infectious diseases, and in some clinical situations, it is even important for individualizing therapy [6,7].

The significant variability in the clinical symptoms of coronavirus disease (COVID-19) is currently explained by both viral factors, which include the virus strain and viral load, and the peculiarities of the immune response to SARS-CoV-2 replication in each patient, which is associated with genetic factors [8,9]. Given the leading role of immune-dependent mechanisms in the progression of the new coronavirus disease, it is particularly important to understand the role of genetic factors that determine the specificity of the receptor apparatus of host target cells and the course of the immune response to virus-infected cells.

Therefore, among the many human factors that can explain increased susceptibility to SARS-CoV-2 and a high risk of severe and fatal COVID-19, human genetic characteristics are increasingly recognized as a critical determinant of susceptibility or resistance to this infection, as well as a prognostic marker for probable clinical outcomes in infected individuals [10].

Aim

To analyze the current literature on the role of single nucleotide polymorphism of human genes in shaping the clinical course of the new coronavirus disease 2019.

Results

Today, it is clearly understood that a feature of the new COVID-19 is a great variation in clinical symptoms from almost asymptomatic to extremely severe forms [11]. To date, no specific SARS-CoV-2 mutations have been identified that could explain this difference in clinical manifestations of the disease. Therefore, there is a growing focus on clarifying the role of human genetic factors in the course of COVID-19 [11,12]. It is believed that the identification of genes associated with the severity of COVID-19 will allow to identify the main molecular pathways involved and select candidate genes for future research and therapeutic development [11,12,13].

Clinical and prognostic significance of receptor gene SNP responsible for SARS-CoV-2 entry into target cells. At the first stages of studying the pathogenesis of COVID-19, attention was drawn to host genetic factors associated with receptors through which SARS-CoV-2 is able to enter the target cell, such as polymorphisms in the genes for angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) [14].

ACE2 spans 39.98 kb of genomic DNA on chromosome Xp22, so it was immediately believed that X-linked heterozygous alleles may have a protective effect by counteracting viral infection and reducing local inflammation and, accordingly, protecting women more from the adverse effects of COVID-19 [14]. Since the ACE ID gene polymorphism is associated with diabetes mellitus, chronic heart failure, and hypertension [15], which are risk factors for adverse COVID-19 outcomes, it is currently suggested that the D-allele of the ACE polymorphism may influence the COVID-19 progression, which requires further study [14]. In addition, given that the DD genotype of the ACE gene is more common in the European population, it may to some extent explain the highest morbidity and mortality among Europeans [16,17]. A strong correlation between mortality from COVID-19 in patients with the DD genotype and ACE ID gene has been reported by other researchers [18], who believe that this genotype may also be an informative prognostic marker of the new coronavirus disease severity.

The role of ACE2 gene SNP in susceptibility to SARS-CoV-2 has been demonstrated in several studies [19,20]. SNPs of the ACE2 gene K26R (rs4646116), M82I (rs267606406) and E329G (rs143936283) have been shown to be associated with higher affinity in interaction with the S-protein of SARS-CoV-2, which leads to a more severe course of coronavirus disease [19]. At the same time, the ACE2 gene SNPs I21T (rs1244687367), E37K (rs146676783) and D355N (rs961360700) are associated with lower affinity for interaction with the S-protein of SARS-CoV-2, which may contribute to a decrease in susceptibility to this disease [19]. According to [20], a higher incidence of infection and risk of death from COVID-19 is associated with the presence the ACE2 SNP rs2285666.

The accumulated data on the SNP role of the ACE gene in susceptibility to coronavirus disease (COVID-19) and the severity of the clinical course have been summarized in a meta-analysis and evidence of certain genetic determinants of COVID-19 that exist today has been presented. The meta-analysis has shown that high susceptibility to COVID-19 was associated with the ACE gene ID genotype at the rs4646994 and rs1799752 loci, and SNP of the ACE2 gene at the rs2285666, rs2106809, and rs2074192 loci had a statistically significant association with the development of severe and critical COVID-19 [20].

However, the penetration of SARS-CoV-2 into the target cell is possible only if there is a co-receptor, the role of which is played by transmembrane serine protease (TMPRSS2), which promotes the fusion of the viral membrane with the target cell membrane and the virus entry into the cytoplasm [21,22]. TMPRSS2 is known as an androgen receptor gene, the polymorphism of which at the loci rs2070788, rs7364083, rs9974589, rs8134378 has a certain prognostic value. For example, SNP of the TMPRSS2 gene rs8134378 has been shown to increase TMPRSS2 expression in men,

which promotes virus fusion with the target cell membrane and, accordingly, has an adverse effect on the course of COVID-19 in men [23]. The genomic region of the quantitative trait locus (eQTL) expression includes not only the TMPRSS2 gene itself, but also the MX1 gene, which encodes a protein involved in cellular antiviral defense. The eQTL rs35074065 variant associated with overexpression of the TMPRSS2 co-receptor in combination with low expression of MX1 may lead to increased susceptibility to viral infection coupled with impaired cellular antiviral response. This may explain the more severe course of COVID-19 in patients with the relevant features of this genomic locus [22]. Given the important role of the TMPRSS2 gene in the initial stage of SARS-CoV-2 infection, researchers [24] suggested that targeting the expression or activity of TMPRSS2 could be a potential target for the development of antiviral drugs effective against COVID-19.

In determining the clinical and prognostic SNP role, attention was paid not only to the genes encoding the main receptor ACE2 and the co-receptor TMPRSS2 through which SARS-CoV-2 enters the target cell, but also to the APOE gene encoding the lipoprotein Apo E, which is a multifunctional protein involved in lipid metabolism and a structural component of cell membranes. It is known that there are three isoforms, namely APO E2, APO E3 and APO E4, respectively, with SNPs of this gene at positions 112 and 158 [25].

Previous studies have demonstrated the association between APOE E4 and infectious diseases of viral etiology, in particular, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus infection, and herpes simplex virus infection [26]. Specifically, in hepatitis C, the APOE E4 genotype is associated with a low risk of chronicity and slower fibrosis, and in human immunodeficiency virus infection, on the contrary, with accelerated progression of immunodeficiency [26]. When infected with herpes simplex virus APOE E4, the genotype is associated with increased viral persistence in cells of the central nervous system, which may increase the risk of developing Alzheimer's disease [26]. In the new coronavirus disease, the influence of the APOE E4 genotype on the clinical course of COVID-19 has also been documented, which has a certain pathogenetic explanation.

According to [27], E4 carriers have elevated levels of circulating and tissue-specific cholesterol, as well as elevated levels of low-density lipoprotein directly in pneumocytes and pulmonary macrophages, which is the cause of increased accumulation of ACE2 and TMPRSS2 in cholesterol-rich domains. Researchers [27] believe that cholesterol enrichment of target cell membranes may be a critical factor in determining the risk of SARS-CoV-2 infection. The meta-analysis has confirmed the above pattern and proved that APOE E4E4 and E3E3 genotypes were associated with a 23.6 % increase in the risk of SARS-CoV-2 infection. At the same time, the APOE E4E4 genotype increased the risk of human infection with COVID-19 by 20.9 % and 22.8 % compared to the APOE E3E4 and APOE E3E3 + E3E4 genotypes, respectively [10].

Clinical and prognostic significance of SNP in human genes encoding immune response. Since the human leukocyte antigen (HLA) system is directly involved in the formation of an effective antiviral cellular immune response, HLA genes immediately caught the attention as a potential

marker of susceptibility to COVID-19 and the disease severity [28]. According to the results of a study [29], it has been proved that in the presence of HLA-B*46:01, the number of presented binding peptides for SARS-CoV-2 was the lowest. This explains the association with a higher risk of SARS-CoV-2 infection, while HLA-B*15:03 had the highest ability to present highly conserved SARS-CoV-2 peptides, which are also present in other human coronaviruses allowing for cross-talk in T-cell responses. Other researchers [30] have shown that HLA-C*04:01 was clearly linked to the risk of severe COVID-19 and an almost twofold increased risk of acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. In addition, SNP rs660895 (GA genotype) of HLA-DRB1 and HLA-DRB5 has been shown to correlate with increased serum interleukin-6 (IL-6) levels in SARS-CoV-2 infected individuals being associated with a more severe course of COVID-19 [31].

A series of studies have shown that dysregulation of innate immunity, which determines early control of SARS-CoV-2 infection, leads to hyperinflammation and, consequently, a more severe course of the disease and the risk of death [32,33]. Therefore, it was immediately suggested that SNP of innate immune system genes should be assessed as risk factors for COVID-19 outcome. For example, a study [34] has shown that SNP in the IL-18 gene at the rs1834481 locus was an independent risk factor for pneumonia. SNP in the TLR2 gene at the rs5743708 locus and the TLR4 gene at the rs4986791 locus increased the risk of severe SARS-CoV-2-associated pneumonia by 3.6 and 2.5 times, respectively [34]. After obtaining the above results, the authors confirmed the assumption of a significant influence of the host's genetic background on the clinical phenotype of COVID-19 and suggested the use of established predictors in clinical practice [34].

It is known that the interferon (IFN) system plays a major role in antiviral defense. For example, interferon-induced transmembrane protein 3 (IFITM3) limits the spread of many viruses in the human body, including influenza A virus, which is capable of pandemic spread [35]. The antiviral effect of IFITM3 is associated with its dimerization in endolysosomal membranes preventing the virus from entering the cell cytoplasm [36]. SNP in the IFITM3 gene at the rs12252 locus has a clear clinical and pathogenetic significance as it leads to the formation of a truncated protein in the N-terminal region which consequently causes its inability to provide antiviral protection. A meta-analysis has demonstrated a relationship between SNP in the IFITM3 gene at the rs12252 locus and both susceptibility to influenza and its severity, namely, the association between the CC genotype and a higher risk of severe influenza [37]. A similar pattern regarding the SNP role in the IFITM3 gene has been found in another meta-analysis in relation to COVID-19 [10]. The C-allele of the IFITM3 gene at the rs12252 locus and the CC genotype were found to cause 19.0 % and 58.7 % higher chances of SARS-CoV-2 infection compared to the T-allele and TT genotype, respectively. In COVID-19, the association between SNP in the IFITM3 gene at the rs12252 locus and an increased risk of SARS-CoV-2 infection is also explained by the reduced antiviral activity of IFITM3 in carriers of this mutation [10]. In addition, SNP rs10735079 in the IFN-induced antiviral oligoadenylate synthase 1 and 3 genes is associated with an increased

risk of hospitalization in patients with COVID-19 [38]. SNP role in IFN genes has been demonstrated in other studies. In particular, rs28368148 (CG genotype) of the IFN- α gene has been shown to have a strong association with severe COVID-19 [39].

Based on many studies, cytokine gene polymorphism has demonstrated a clear impact on the risk of developing the so-called “cytokine storm” and, consequently, on the severity of COVID-19 [19,32,40,41]. IL-6 is known to be one of the leading cytokines, the degree of increase in which is clearly correlated with the “cytokine storm” development. SNP in the IL-6R gene (rs4537545, TC genotype) was associated with the highest serum IL-6 levels, which was correlated with the severity of COVID-19 [32]. Given this genetic risk factor for the development of severe and critical course of COVID-19, researchers have drawn attention to the certain expediency of taking this genetic factor into account when deciding on treatment correction with the use of drugs for which IL-6 is the main target [32].

To determine the role of SNP in the tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene G-308A, 900 patients with COVID-19 and 184 control subjects were examined. It has been proved that 80.0 % of patients with the AA genotype had a severe course of the disease compared to 41.7 % of patients with the GA genotype, while the authors did not observe severe COVID-19 in any case with the GG genotype of the TNF- α gene. According to researchers, in patients with prognostically unfavorable AA genotype of the TNF- α gene, the use of anti-TNF- α monoclonal antibodies could be a promising direction in individualizing treatment [40].

In addition, an analysis of the Italian population has shown that SNP in the chemokine receptor gene CCR5, namely at the loci rs9845542, rs12639314 and rs35951367 (GT genotypes), were associated with reduced CCR5 expression in lung tissue and, accordingly, were related to an increased risk of severe COVID-19 [41].

The prognostic role of elevated serum levels of C-reactive protein (CRP) in patients with COVID-19, which can reach extremely high levels, was proven at the beginning of the pandemic [42]. Proinflammatory cytokines, in particular IL-6 and TNF- α , which are produced in excessive amounts during the “cytokine storm”, significantly stimulate CRP production by hepatocytes [43]. Therefore, according to the results of a series of studies [42,44], CRP has been proposed to be used as a biomarker of COVID-19 severity and risk of death. Molecular genetic studies have demonstrated a relationship between serum CRP elevation and mortality in patients with COVID-19 and SNP in the CRP gene [45].

Thus, based on the results of genotyping the CRP gene SNP at the rs1205 and rs1800947 loci in 2023 patients who died as a result of COVID-19 and 2307 patients who recovered, a significant difference in the frequency of minor alleles was found: T-allele of CRP at the rs1205 locus and G-allele at the rs1800947 locus. The risk of death from COVID-19 was clearly associated with the GG genotype of the CRP gene at the rs1800947 locus. Furthermore, it should be noted that in patients with COVID-19, the CC genotype of the CRP gene at the rs1205 locus and the GG genotype of the CRP gene at the rs1800947 locus were associated with significantly higher serum CRP levels [45]. Particularly noteworthy are the results of a meta-analysis [46] showing that association between SNP in the CRP gene

at the rs67579710 locus and the thrombospondin-3 gene influences not only the severity of immune inflammation but also the risk of developing thrombotic complications.

In a developing clinically significant form of COVID-19, some patients show signs of liver damage. At the same time, not only liver damage due to the hepatotoxic effects of certain drugs used in the treatment of COVID-19, but also the influence of genetic factors on the development of hepatic consequences of SARS-CoV-2 infection is currently being considered [47,48,49]. Researchers [47] have reported that, regardless of the treatment prescribed, patients with the membrane-bound O-acyltransferase domain of the corresponding gene at the rs641738 locus had a significant increase in total bilirubin levels, biochemical signs of cytolytic syndrome with increased alanine aminotransferase activity and intrahepatic cholestasis syndrome with increased alkaline phosphatase activity, combined with a decrease in serum albumin levels at hospitalization, indicating a genetic predisposition [47].

Other researchers have also revealed the influence of certain genetic factors on the liver damage degree. For example, SNP at the rs11385942 G>GA locus in the chromosome 3 gene cluster and SNP at the rs657152 C>A locus of the ABO system were clearly associated with the severity of liver damage, that was diagnosed during hospitalization of patients with SARS-CoV-2 infection [48,49].

Prognostic significance of host gene SNPs in the development of fatal thrombotic complications in COVID-19. It is known that high levels of D-dimer and CRP are biomarkers for predicting the risk of thrombotic complications, the development of which leads to increased mortality in patients with severe COVID-19 [50]. It has been suggested that complex genetic chains may underlie the predisposition to thrombotic events in patients with COVID-19 [51,52].

Authors of study [51] retrospectively assessed a number of gene SNP distribution that might be associated with thrombotic risk in patients with COVID-19 who developed pulmonary embolism (PE) or did not develop PE. The main findings of this study demonstrated a significantly higher percentage of homozygous mutant genotypes of ACE (genotype DD) and APOE (genotype CC) in patients with PE compared to patients without this thrombotic complication. In addition, in patients with PE, the level of D-dimer elevation was significantly higher in carriers of the DD and ID genotypes of the ACE gene and in carriers of the CC and TC genotypes of the APOE gene [51]. The authors of the study have formulated a certain pathogenetic explanation for the ACE gene SNP role in the formation of higher levels of D-dimer and, accordingly, the PE risk. It has been suggested that an imbalance in ACE/ACE2 receptor levels, which is inherent in the DD and ID genotypes of the ACE gene, may induce endothelial cell apoptosis, resulting in prolonged hypercoagulation and, hence, a greater level of D-dimer elevation and risk of developing PE in patients with COVID-19 [51].

Since it was previously known about the racial difference in the ACE gene SNPs, namely the prevalence of the D-allele in European populations (82–87 %), and the I-allele in East Asian populations (33–51 %) [53], the estimated prognostic significance of the ACE gene SNP allowed to explain the higher incidence of fatal thrombotic complications in a number of European countries (Spain, Italy, France) [51].

The role of host gene SNPs in developing long COVID.

Since many studies have shown the role of human genetic polymorphism as a critical factor in shaping the severity of COVID-19 clinical symptoms and the risk of adverse outcomes, at a certain stage of studying the new coronavirus disease, the question arose about clarifying the role of host gene SNPs in developing long-term symptoms of long COVID [54]. Currently, long COVID is defined as the presence of persistent long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection for at least four weeks after the onset of symptoms in individuals with laboratory confirmation of COVID-19 [54]. On the one hand, the long-term clinical symptoms of COVID-19 can be explained by old age and comorbidities [55], but on the other hand, severe consequences of this disease and long COVID have been reported in young people without comorbidities [56]. The above indicates the presence of genetic risk factors for long COVID which currently needs to be studied. In the current literature, there are already studies focused on clarifying the role of genetic factors in the development of long COVID [54].

Thus, researchers [54] have identified possible relationships between SNPs in 37 candidate genetic variants and the development of clinical signs of long COVID. The study has shown that both SNP of genes encoding receptors responsible for SARS-CoV-2 entry into target cells and SNP of genes encoding immune responses were associated with the risk of long COVID. SNP of the ACE2 gene at the rs2285666 locus, namely the CC genotype, has been shown to be associated with a significant reduction in the risk of developing long COVID, in contrast to the CT and TT genotypes, which were associated with a high risk of developing long-term manifestations of the disease [54].

SNP of cytokine genes and their receptors also play a role in the development of long COVID. In particular, with SNP of the IL-10 gene at the rs1800896 locus, namely the TC and CC genotypes, the risk of developing long COVID is statistically significantly higher than that with the TT genotype [54]. In addition, a SNP of the IL-10 receptor at the rs8178562 locus, namely the GG genotype, has a high association with the risk of developing long COVID compared to the AA and GA genotypes [54].

Conclusions

1. SNP of host genes encoding receptors responsible for the entry of SARS-CoV-2 into target cells and SNP of genes encoding immune responses have some prognostic value in assessing the risk of severe disease and adverse outcomes of COVID-19.

2. The accumulation of data on genetic risk factors for adverse outcomes of the new coronavirus disease 2019 will allow us to enhance the understanding of this infection pathogenesis, improve patient stratification and individualize therapeutic interventions.

Prospects for further research. In our opinion, further research on the role of genetic factors in assessing the characteristics of the course and consequences of the new coronavirus disease 2019 will allow us to establish informative markers for patient stratification and create certain directions in the development of individualized pharmacological treatment.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.06.2024
Після доопрацювання / Revised: 06.08.2024
Схвалено до друку / Accepted: 28.08.2024

Information about the authors:

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

ORCID ID: 0000-0002-2273-8511

Huseynov E. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Azerbaijan Medical University, Baku.

ORCID ID: 0000-0003-4427-6722

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

Відомості про авторів:

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

Гусейнов Е. М., д-р мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб, Азербайджанський медичний університет, м. Баку.

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

References

- Mukherjee S, Huda S, Sinha Babu SP. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. *Scand J Immunol.* 2019;90(1):e12771. doi: 10.1111/sji.12771
- Keshavarz M, Namdari H, Farahmand M, Mehrbod P, Mokhtari-Azad T, Rezaei F. Association of polymorphisms in inflammatory cytokines encoding genes with severe cases of influenza A/H1N1 and B in an Iranian population. *Virology.* 2019;16(1):79. doi: 10.1186/s12985-019-1187-8
- Naranjo-Galvis CA, de-la-Torre A, Mantilla-Muriel LE, Beltrán-Angarita L, Elcoroaristizabal-Martín X, McLeod R, et al. Genetic Polymorphisms in Cytokine Genes in Colombian Patients with Ocular Toxoplasmosis. *Infect Immun.* 2018;86(4):e00597-17. doi: 10.1128/IAI.00597-17
- Zhang M, Xu J, Bao X, Niu W, Wang L, Du L, et al. Association between Genetic Polymorphisms in Interleukin Genes and Recurrent Pregnancy Loss – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169891. doi: 10.1371/journal.pone.0169891
- Chen Y, Hu Y, Song Z. The association between interleukin-6 gene -174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis: an updated meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):35. doi: 10.1186/s12881-019-0766-2
- Wang J, Fan N, Deng Y, Zhu J, Mei J, Chen Y, Yang H. Association between genetic polymorphisms of interleukins and cerebral infarction risk: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2016;36(6):e00404. doi: 10.1042/BSR20160226
- Hishida A, Okugawa Y, Morimoto Y, Shirai Y, Okamoto K, Momokita S, et al. Genetic influence of cytokine polymorphisms on the clinical outcome of Japanese gastrointestinal cancer patients in palliative care. *Oncol Lett.* 2019;17(1):623-9. doi: 10.3892/ol.2018.9614
- Alipoor SD, Mortaz E, Jamaati H, Tabarsi P, Bayram H, Varahram M, et al. COVID-19: Molecular and Cellular Response. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:563085. doi: 10.3389/fcimb.2021.563085
- Rithanya M, Brundha MP. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19 – A Review. *Int J Cur Res Rev.* 2020;12(21):69-73. doi: 10.31782/ijcrr.2020.sp37
- Gupta K, Kaur G, Pathak T, Banerjee I. Systematic review and meta-analysis of human genetic variants contributing to COVID-19 susceptibility and severity. *Gene.* 2022;844:146790. doi: 10.1016/j.gene.2022.146790
- David S, Dorado G, Duarte EL, David-Bosne S, Trigueiro-Louro J, Rebelo-de-Andrade H. COVID-19: impact on Public Health and hypothesis-driven investigations on genetic susceptibility and severity. *Immunogenetics.* 2022;74(4):381-407. doi: 10.1007/s00251-022-01261-w
- Adli A, Rahimi M, Khodaie R, Hashemzadeh N, Hosseini SM. Role of genetic variants and host polymorphisms on COVID-19: From viral entrance mechanisms to immunological reactions. *J Med Virol.* 2022;94(5):1846-65. doi: 10.1002/jmv.27615

13. Scaramuzza G, Nucera F, Asmundo A, Messina R, Mari M, Montanaro F, et al. Cellular and molecular features of COVID-19 associated ARDS: therapeutic relevance. *J Inflamm (Lond)*. 2023;20(1):11. doi: [10.1186/s12950-023-00333-2](https://doi.org/10.1186/s12950-023-00333-2)
14. Singh H, Choudhari R, Nema V, Khan AA. ACE2 and TMPRSS2 polymorphisms in various diseases with special reference to its impact on COVID-19 disease. *Microb Pathog*. 2021;150:104621. doi: [10.1016/j.micpath.2020.104621](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104621)
15. Gard PR. Implications of the angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in health and disease: a snapshot review. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2010;1(2):145-57.
16. Delanghe JR, Speckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin Chim Acta*. 2020;505:192-3. doi: [10.1016/j.cca.2020.03.031](https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.031)
17. Kenyon C. ACE-1 I/D Polymorphism Associated with COVID-19 Incidence and Mortality: An Ecological Study. *Preprints*. 2020;19(April),1-37. [10.20944/preprints202004.0262.v1](https://doi.org/10.20944/preprints202004.0262.v1)
18. Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, Yamamoto R, Bauer G, Gojobori T, et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene*. 2020;758:144944. doi: [10.1016/j.gene.2020.144944](https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144944)
19. Wang J, Xu X, Zhou X, Chen P, Liang H, Li X, et al. Molecular simulation of SARS-CoV-2 spike protein binding to pangolin ACE2 or human ACE2 natural variants reveals altered susceptibility to infection. *J Gen Virol*. 2020;101(9):921-4. doi: [10.1099/jgv.0.001452](https://doi.org/10.1099/jgv.0.001452)
20. Srivastava A, Bandopadhyay A, Das D, Pandey RK, Singh V, Khanam N, et al. Genetic Association of ACE2 rs2285666 Polymorphism With COVID-19 Spatial Distribution in India. *Front Genet*. 2020;11:564741. doi: [10.3389/fgene.2020.564741](https://doi.org/10.3389/fgene.2020.564741)
21. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92. doi: [10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9)
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
23. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(11):10087-98. doi: [10.18632/aging.103415](https://doi.org/10.18632/aging.103415)
24. Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, Nelson PS, Kantoff PW. TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? *Cancer Discov*. 2020;10(6):779-82. doi: [10.1158/2159-8290.CD-20-0451](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0451)
25. Tudorache IF, Trusca VG, Gafencu AV. Apolipoprotein E – A Multifunctional Protein with Implications in Various Pathologies as a Result of Its Structural Features. *Comput Struct Biotechnol J*. 2017;15:359-65. doi: [10.1016/j.csbj.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.csbj.2017.05.003)
26. Kuhlmann I, Minihane AM, Huebbe P, Nebel A, Rimbach G. Apolipoprotein E genotype and hepatitis C, HIV and herpes simplex disease risk: a literature review. *Lipids Health Dis*. 2010;9:8. doi: [10.1186/1476-511X-9-8](https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-8)
27. Gkouskou K, Vasilogiannakopoulou T, Andreaskos E, Davanos N, Gazouli M, Sanoudou D, et al. COVID-19 enters the expanding network of apolipoprotein E4-related pathologies. *Redox Biol*. 2021;41:101938. doi: [10.1016/j.redox.2021.101938](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101938)
28. Zunec R. A review of HLA and COVID-19 association studies. *Molecular and experimental biology in medicine*. 2020;3(2):25-30. doi: [10.33602/mebm.3.2.3](https://doi.org/10.33602/mebm.3.2.3)
29. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, Thompson RF. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol*. 2020;94(13):e00510-20. doi: [10.1128/JVI.00510-20](https://doi.org/10.1128/JVI.00510-20)
30. Weiner J, Suwalski P, Holtgrewe M, Rakitko A, Thibeault C, Müller M, et al. Increased risk of severe clinical course of COVID-19 in carriers of HLA-C*04:01. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101099. doi: [10.1016/j.eclinm.2021.101099](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101099)
31. Ahluwalia TS, Prins BP, Abdollahi M, Armstrong NJ, Aslibekyan S, Bain L, et al. Genome-wide association study of circulating interleukin 6 levels identifies novel loci. *Hum Mol Genet*. 2021;30(5):393-409. doi: [10.1093/hmg/ddab023](https://doi.org/10.1093/hmg/ddab023)
32. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):165-76. doi: [10.1038/s41590-021-01091-0](https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0)
33. Paludan SR, Mogensen TH. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. *Sci Immunol*. 2022;7(67):eabm5505. doi: [10.1126/sciimmunol.abm5505](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abm5505)
34. Bakaros E, Voulgaridi I, Paliatsa V, Gatselis N, Germanidis G, Avsestopoulou E, et al. Innate Immune Gene Polymorphisms and COVID-19 Prognosis. *Viruses*. 2023;15(9):1784. doi: [10.3390/v15091784](https://doi.org/10.3390/v15091784)
35. Spence JS, He R, Hoffmann HH, Das T, Thinson E, Rice CM, et al. IFITM3 directly engages and shuttles incoming virus particles to lysosomes. *Nat Chem Biol*. 2019;15(3):259-68. doi: [10.1038/s41589-018-0213-2](https://doi.org/10.1038/s41589-018-0213-2)
36. Bailey CC, Zhong G, Huang IC, Farzan M. IFITM-Family Proteins: The Cell's First Line of Antiviral Defense. *Annu Rev Virol*. 2014;1:261-83. doi: [10.1146/annurev-virology-031413-085537](https://doi.org/10.1146/annurev-virology-031413-085537)
37. Prabhu SS, Chakraborty TT, Kumar N, Banerjee I. Association between IFITM3 rs12252 polymorphism and influenza susceptibility and severity: A meta-analysis. *Gene*. 2018;674:70-9. doi: [10.1016/j.gene.2018.06.070](https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.06.070)
38. Bandy AR, Stanifer ML, Florez-Vargas O, Onabajo OO, Papenberg BW, Zahoor MA, et al. Genetic regulation of OAS1 nonsense-mediated decay underlies association with COVID-19 hospitalization in patients of European and African ancestries. *Nat Genet*. 2022;54(8):1103-16. doi: [10.1038/s41588-022-01113-z](https://doi.org/10.1038/s41588-022-01113-z)
39. Kousathanas A, Pairo-Castineira E, Rawlik K, Stuckey A, Odhams CA, Walker S, et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature*. 2022;607(7917):97-103. doi: [10.1038/s41586-022-04576-6](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04576-6)
40. Saleh A, Sultan A, Elashry MA, Farag A, Mortada MI, Ghannam MA, et al. Association of TNF- α G-308 A Promoter Polymorphism with the Course and Outcome of COVID-19 Patients. *Immunol Invest*. 2022;51(3):546-57. doi: [10.1080/08820139.2020.1851709](https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1851709)
41. Cantalupo S, Lasorsa VA, Russo R, Andolfo I, D'Alterio G, Rosato BE, et al. Regulatory Noncoding and Predicted Pathogenic Coding Variants of CCR5 Predispose to Severe COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5372. doi: [10.3390/ijms22105372](https://doi.org/10.3390/ijms22105372)
42. Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol*. 2021;50(2):420-9. doi: [10.1093/ije/dyab012](https://doi.org/10.1093/ije/dyab012)
43. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-99. doi: [10.1080/10408363.2020.1770685](https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685)
44. Tahery N, Khodadost M, Jahani Sherafat S, Rezaei Tavirani M, Ahmadi N, Mottazer F, et al. C-reactive protein as a possible marker for severity and mortality of COVID-19 infection. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2021 Fall;14(Suppl1):S118-S122.
45. Sadeghi Mofrad S, Boozarjomehri Amnieh S, Pakzad MR, Zardadi M, Ghazanfari Jajin M, Anvari E, et al. The death rate of COVID-19 infection in different SARS-CoV-2 variants was related to C-reactive protein gene polymorphisms. *Sci Rep*. 2024;14(1):703. doi: [10.1038/s41598-024-51422-y](https://doi.org/10.1038/s41598-024-51422-y)
46. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*. 2021;600(7889):472-7. doi: [10.1038/s41586-021-03767-x](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x)
47. Machill A, Bals R, Lammert F, Krawczyk M. Genetic insight into COVID-19 related liver injury: A note on MBOAT7. *Liver Int*. 2021;41(5):1157-9. doi: [10.1111/liv.14732](https://doi.org/10.1111/liv.14732)
48. Bianco C, Baselli G, Malvestiti F, Santoro L, Pelusi S, Manunta M, et al. Genetic insight into COVID-19-related liver injury. *Liver Int*. 2021;41(1):227-9. doi: [10.1111/liv.14708](https://doi.org/10.1111/liv.14708)
49. Valenti L, Griffini S, Lamorte G, Grovetti E, Uceda Renteria SC, Malvestiti F, et al. Chromosome 3 cluster rs11385942 variant links complement activation with severe COVID-19. *J Autoimmun*. 2021;117:102595. doi: [10.1016/j.jaut.2021.102595](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102595)
50. Gorog DA, Storey RF, Gurbel PA, Tantry US, Berger JS, Chan MY, et al. Current and novel biomarkers of thrombotic risk in COVID-19: a Consensus Statement from the International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(7):475-95. doi: [10.1038/s41569-021-00665-7](https://doi.org/10.1038/s41569-021-00665-7)
51. Fiorentino G, Benincasa G, Coppola A, Franzese M, Annunziata A, Affinito O, et al. Targeted genetic analysis unveils novel associations between ACE I/D and APO T158C polymorphisms with D-dimer levels in severe COVID-19 patients with pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;55(1):51-9. doi: [10.1007/s11239-022-02728-z](https://doi.org/10.1007/s11239-022-02728-z)
52. Jukic I, Heffernan A, Schelling AF, Kocic Males V, Savicevic NJ, Kovacic V. Association between COVID-19 Infection or Vaccination Outcomes and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism: A Systematic Review of the Literature. *J Pers Med*. 2023;13(12):1687. doi: [10.3390/jpm13121687](https://doi.org/10.3390/jpm13121687)
53. Saab YB, Gard PR, Overall AD. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. *Genet Res*. 2007;89(4):259-67. doi: [10.1017/S0016672307009019](https://doi.org/10.1017/S0016672307009019)
54. Udomsinprasert W, Nontawong N, Saengsiwaritt W, Panthan B, Jiaranai P, Thongchompo N, et al. Host genetic polymorphisms involved in long-term symptoms of COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12(2):2239952. doi: [10.1080/22221751.2023.2239952](https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2239952)
55. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
56. Abou-Ghaida J, Foster A, Klein S, Bassie M, Gu K, Hille C, et al. The World-Wide Adaptations of Diabetic Management in the Face of COVID-19 and Socioeconomic Disparities: A Scoping Review. *Cureus*. 2022;14(11):e31911. doi: [10.7759/cureus.31911](https://doi.org/10.7759/cureus.31911)

Показання до трансплантації серця. У центрі уваги – прогресивна серцева недостатність

В. Ф. Петров¹*, А,В,D,F, М. В. Паньків²*, С,Е

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²Комунальне неприбуткове підприємство «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», Відокремлений підрозділ «Лікарня Святого Миколая», м. Львів, Україна

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

Серцева недостатність належить до найважливіших медико-соціальних проблем. Попри успіхи в лікуванні цієї патології, які досягнуто завдяки засобам, рекомендованим настановами, окремі пацієнти стають нечутливими до терапії. Рефрактерність до лікування, рекомендованого настановами, означає, що хворі не можуть сподіватися на полегшення симптомів і подовження тривалості життя. У цих осіб діагностують стадію прогресивної серцевої недостатності, вони мають найгірші показники виживаності порівняно з пацієнтами з іншими типами хронічної серцевої недостатності. Якщо такі пацієнти не мають протипоказань, їм рекомендують трансплантацію серця. Останніми роками в Україні розроблено правове підґрунтя для трансплантації органів, а також налагоджено роботу інституцій трупного донорства. Ці зміни дали змогу суттєво збільшити щорічну кількість трансплантацій серця в країні.

Мета роботи – систематизувати сучасні знання про кінцеві стадії серцевої недостатності, описати способи вчасної діагностики прогресивної серцевої недостатності та показання для направлення на трансплантацію серця.

Щонайменше в кожного десятого пацієнта з серцевою недостатністю визначають погіршення до прогресивної стадії. У статті деталізували клінічні траєкторії пацієнтів із серцевою недостатністю, особливу увагу звернули на рефрактерних хворих, відповідно до чинних настанов і рекомендацій. Визначили головні патофізіологічні ланки та відповідні клінічні прояви прогресивної серцевої недостатності. Описано труднощі під час прогнозування тривалості життя та можливі передвісники рефрактерності до лікування, що рекомендоване настановами. Наведено сучасні діагностичні критерії прогресивної серцевої недостатності, що передбачають застосування фізикальних, лабораторних і візуалізаційних методів обстеження. Вивчили принципи диференційної діагностики, особливо між симптомною і прогресивною серцевою недостатністю. Деталізували тригери для скерування пацієнтів у центр трансплантації серця. Наведено сучасні рекомендації з трансплантації серця, що стосуються прогресивної серцевої недостатності.

Висновки. Як прогресивну визначають серцеву недостатність, що прогресує внаслідок рефрактерності до лікування. Діагностичні критерії прогресивної серцевої недостатності розроблені відносно нещодавно. Встановлення цього діагнозу потребує глибокого розуміння патофізіології та опанування сучасних засобів обстеження кардіологічного пацієнта. Внаслідок вкрай несприятливого прогнозу діагностована прогресивна серцева недостатність є абсолютним показанням до направлення до центру трансплантації серця.

Ключові слова:
прогресивна серцева недостатність, трансплантація серця, трансплантологія.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 5(146).
С. 417-423

*E-mail:
mc.vitaliy.petrov@ucu.edu.ua

Indications for heart transplantation: focus on advanced heart failure

V. F. Petrov, M. V. Pankiv

Heart failure is one of the most important medical and social problems. Despite recent successes in the treatment of this disease, which have been achieved with guideline-recommended medical treatment, some patients become insensitive to the interventions. Refractoriness to treatment recommended by the guidelines means that patients cannot hope for symptom relief or prolongation of life. These individuals develop the phase of advanced heart failure and have the worst survival rates compared to other stages of chronic heart failure. In the absence of contraindications, heart transplantation is indicated for this group of patients.

In the recent years, organ transplantation has been legalized and the work of cadaver donation institutions has been organized in Ukraine. These changes helped to significantly increase the annual number of heart transplantations in the country.

The aim of the work is to systematize current knowledge about end-stage heart failure, to provide methods to timely diagnose advanced heart failure and indications for referral for heart transplantation.

At least every tenth patient with heart failure may deteriorate to the advanced stage. The article details clinical trajectories of patients with heart failure, and a particular emphasis has been given to refractory patients in accordance with present guidelines and recommendations. The main pathophysiological links and corresponding clinical manifestations of advanced heart failure have been outlined. The problems of life expectancy prognosing and possible predictors of refractoriness to the treatment recommended by the guidelines have been discussed. Current diagnostic criteria for advanced heart failure have been specified, including physical, laboratory and imaging methods of examination. The principles of differential diagnosis, especially between symptomatic and advanced heart failure, have been considered. Triggers for referring patients to a heart transplant center have been detailed. Current guidelines for heart transplantation related to advanced heart failure have been given.

Conclusions. Advanced heart failure is the progression of heart failure due to refractoriness to treatment. Diagnostic criteria for advanced heart failure have been developed relatively recently. This diagnosis requires an utmost understanding of pathophysiology and skills to examine cardiac patients using modern tools. Due to the extremely unfavorable prognosis, diagnosis of advanced heart failure is an absolute indication for referral to a heart transplant center.

Keywords:
heart failure, clinical progression, heart transplantation, transplantation.

Zaporozhye Medical Journal.
2024;26(5):417-423

Україна очолює світовий рейтинг країн із найвищою смертністю від серцево-судинних захворювань [1]. Серцева недостатність (СН) посідає провідне місце серед цих патологій через значну поширеність і високу летальність. Лікування СН включає хірургічні, ендоваскулярні, електрофізіологічні та медикаментозні стратегії, у деяких випадках – трансплантацію серця (ТС).

Кількість ТС у країні суттєво зросла після того, як було ухвалено відповідні закони та створено інституції донорства і трансплантації органів [2]. Так, до кінця 2010-х років виконували лише поодинокі ТС [3]; згідно з даними Спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації», у 2021 році здійснили 32 ТС, у 2022 році – 36, у 2023 році – 64 операції з ТС [4].

Ці тенденції актуалізують проблему вчасного виявлення показань до ТС і розуміння критеріїв направлення хворих до спеціалізованих центрів.

Мета роботи

Систематизувати сучасні знання про кінцеві стадії серцевої недостатності, описати способи вчасної діагностики прогресивної серцевої недостатності та показання для направлення на трансплантацію серця.

Поняття про серцеву недостатність і клінічна траєкторія пацієнтів. Експерти Американського товариства серцевої недостатності (Heart Failure Society of America, HFSA), Асоціації серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, HFA / ESC) і Японського товариства серцевої недостатності (Japanese Heart Failure Society, JHFS) розробили універсальне визначення СН та опублікували спільний звіт у 2021 р. Згідно з цим документом, СН – це клінічний синдром, якому притаманні (нині або виявлені раніше) суб'єктивні симптоми та/або об'єктивні ознаки СН, спричинені структурними або функціональними відхиленнями з боку серця, що підтверджено підвищеними рівнями натрійуретичних пептидів та/або об'єктивним свідченням наявності кардіогенного легеневого чи системного застою, об'єктивізованого інструментальними методами діагностики (рентгенографія, ехокардіографія або катетеризація камер серця) [5].

Виникнення і прогресування СН описують стадіями, що визначені Американською асоціацією серця (АНА) та Американською колегією кардіологів (АСС): стадія А – група ризику; стадія В – пре-СН; стадія С – симптомна СН; стадія D – прогресивна СН [6]. Вираженість симптомів СН оцінюють за допомогою функціональних класів Нью-Йоркської асоціації серця (New-York Heart Failure Association, NYHA): I клас – без обмежень; II клас – незначні обмеження; III клас – істотні обмеження; IV клас – повне обмеження фізичної активності [7]. Співвідношення стадій АСС/АНА та функціональних класів NYHA наведено на *рис. 1*.

Отже, пацієнти із СН стадії С можуть мати будь-який функціональний клас за NYHA, хворі, в яких визначена стадія В, безсимптомні, а стадію D встановлюють, коли пацієнти мають виражену симптоматику.

Вивчивши клінічний перебіг СН, експерти HFSA / HFA / ESC / JHFS рекомендували застосовувати певну термінологію. Так, якщо скарги, симптоми,

функціональні та структурні зміни серця усунуто, але необхідно продовжити лікування та спостереження, доцільно говорити про ремісію. Повне відновлення функціонального стану після транзиторних станів (наприклад, алкогольної, перипартальної чи аритмогенної кардіоміопатії) і скасування лікування дають підстави визначити одужання пацієнта. Для випадків, коли не вдається досягнути покращення, рекомендовано користуватись терміном «персистентна серцева недостатність» (замість «стабільна серцева недостатність»). Коли стан пацієнтів із персистентною СН не покращується, незважаючи на ескалацію всіх лікувальних засобів, або погіршується, визначають рефрактерність до терапії [5].

Рефрактерність означає, що пацієнти стають нечутливими до лікування, рекомендованого настановами (Guideline-Directed Medical Therapy – GDMT), а тому завдяки йому не можна досягти полегшення симптоматики та подовження тривалості життя. Рефрактерних хворих визначають як іншу, складнішу та менш прогнозовану групу; СН у них визначена як прогресивна (прогресивна) серцева недостатність (advanced heart failure) [8]. Саме цей перехід позначився на розрізненні двох кінцевих стадій СН, згідно з АСС / АНА: пацієнти з СН належать до стадії С (симптомної СН), а особи з вираженими симптомами СН і рефрактерністю до лікування – до стадії D (прогресивної СН) [6].

Чи можна вважати прогресивну серцеву недостатність кінцевою стадією? У настановах із діагностики та лікування серцевої недостатності HFA / ESC (2018) та АСС / АНА (2022) поняття «refractory», «advanced» та «end-stage» використані як синоніми [6,9]. Втім, на думку P. Severino et al., хворі на прогресивну СН можуть сподіватися на суттєве покращення виживання після ТС і завдяки механічним пристроям кровообігу, а пацієнти із кінцевою СН мають необоротні зміни печінки, нирок, нервової системи, абсолютні протипоказання до ТС і використання механічних пристроїв кровообігу, їм можна запропонувати лише паліативні заходи. Тому, на думку дослідників, необхідно розрізняти ці стадії, а отже і хворих на прогресивну та кінцеву СН [10].

На *рис. 2* наведено клінічну траєкторію пацієнтів із СН. Згідно з даними, що наведено, пацієнтів у стадії ремісії та з персистентною СН можна очікувати позитивну відповідь на GDMT, їх комбінації або посилення. На стадії прогресивної СН ці засоби не ефективні внаслідок рефрактерності до лікування. Якщо прогресивна СН не діагностована вчасно, у хворого виникне кінцева СН з особливо несприятливим прогнозом.

Прогресивна серцева недостатність. Adams і Zannad у 1998 році перші підсумували наявні дані та запропонували визначення прогресивної СН, за яким СН властива персистентна симптоматика, клініка, низька толерантність до фізичних навантажень і знижена скоротливість міокарда, що зберігаються, незважаючи на лікування [11]. Сучасне тлумачення сформульоване фахівцями провідних кардіологічних організацій та принципово не відрізняється у чинних документах. Експерти консенсусу HFSA / HFA / ESC / JHFS (2021) визначають прогресивну СН за наявності виражених симптомів та/або ознак СН у спокої, а також при повторних госпіталізаціях, незважаючи на GDMT, або в разі рефрактерності чи непереносності GDMT, за необхідності застосування інших

1

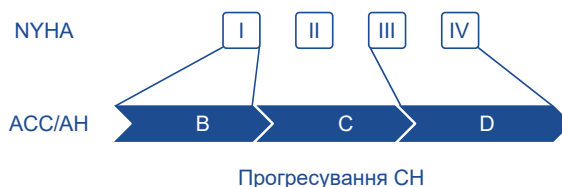


Рис. 1. Співвідношення стадій ACC/AHA та функціональних класів NYHA.

2

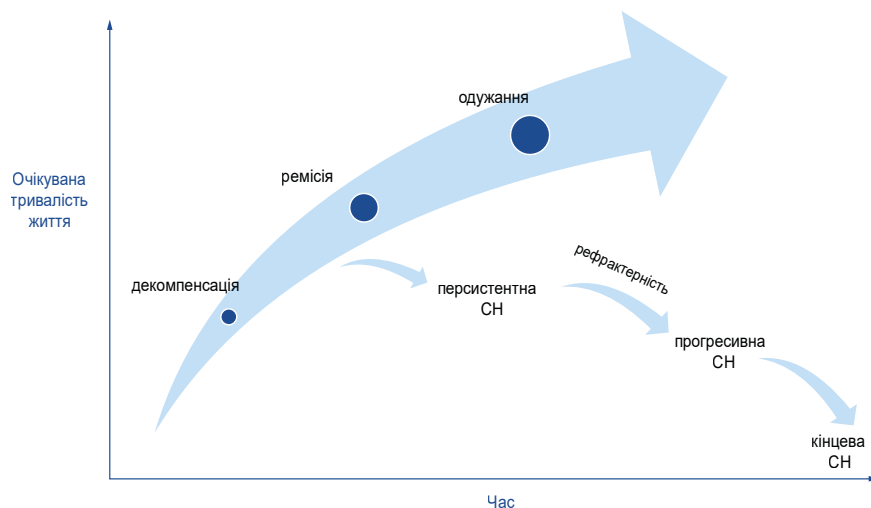


Рис. 2. Клінічна траєкторія пацієнтів із СН.

3



Рис. 3. Клініко-патофізіологічні класи СН. CI: серцевий індекс; ТЗЛА: тиск заклинювання легеневої артерії.

методів лікування (ТС, механічної підтримки кровообігу або паліативної допомоги) [5]. У настановах із діагностики та лікування серцевої недостатності ACC / AHA (2022) затверджено, що прогресивній СН притаманні виражені симптоми СН, які заважають повсякденному життю та призводять до повторних госпіталізацій, незважаючи на спроби оптимізувати GDMT [6].

Епідеміологія. Нещодавні дослідження показали, що у 12,4 % пацієнтів СН прогресує до прогредієнтної стадії, попри приймання сучасних ліків [12]. Імовірно, ці дані не є висчерпними, оскільки ще 4,7 % хворих на СН стадії С щороку помирають, й у них не визначають стадію D [13].

Патофізіологія і клініка. Провідні патофізіологічні ланки прогресивної СН – підвищення тиску наповнення шлуночків (внаслідок збільшення кінцево-діастолічного тиску) та зниження їхнього викиду. Підвищення тиску наповнення призводить до застою, а зниження викиду – до гіперперфузії [8].

Високий тиск наповнення правих камер визначають за піддутими шийними венами, гепатомегалією, асцитом, набряками; лівих камер – задишкою різних ступенів тяжкості, застійними хрипами. Низький серцевий викид призводить до артеріальної гіпотензії, низького пульсового тиску, зниження температури кінцівок, зменшення толерантності до кардіологічних засобів (передусім тих, що мають гіпотензивну дію), погіршення ментальної активності, олігоурії [8, 14].

Forrester et al. (1976) звернули увагу, що симптоми підвищення тисків наповнення на практиці зручно узагальнити як «мокрі», а ознаки зниження серцевого викиду – як «холодні» [15, 16]. Виходячи з цього, лікарі розрізняють чотири можливі клініко-патофізіологічні класи СН (рис. 3). За даними, що наведено, пацієнти I класу не мають застою та гіперперфузії, на відміну від хворих IV класу. Пацієнти II класу мають застій без гіперперфузії, а пацієнти III класу – мають гіперперфузію без застою.

Baudry G. et al. дослідили реєстр пацієнтів із прогресивної СН, які очікували на ТС, і виявили, що розподіл класів за Forrester майже однаковий (27–28 %) із дещо меншою часткою III класу (18 %) [16]. Pagnesi M. et al. вивчили саме групу пацієнтів, які мали всі чотири критерії за HFA / ESC прогресивної СН. Дослідники визначили дещо менші частки I (11,9 %) і IV (19,7 %) класів, суттєво більшу частку II класу (62,2 %), меншу – III класу (6,2 %) [17].

Пацієнти мають скарги не лише на симптоми СН, але й негативні емоції (неспокій, депресія), декондиціювання (виснаження, знижений апетит, сонливість), біль [18]. Втрата функціональності спричиняє особливу виражену слабкість, яку тепер вважають характерною рисою прогресивної СН [19,20].

Діагностика. Встановлення діагнозу прогресивної СН ґрунтується на результатах огляду, анамнезу, фізичального обстеження, оцінювання функціонального стану та клінічного перебігу захворювання, лабораторних та інструментальних візуалізаційних даних. Комплекс заходів спрямований не на визначення власне СН, а на прецизійне оцінювання тяжкості стану та ступеня обмежень фізичної активності [14].

Mehra M. R. і Gustafsson F. описали три критерії, за якими лікар може визначити прогресування СН і перехід до прогресивної стадії: дві і більше госпіталізації, що пов'язані з СН, за рік; збільшення дозування діуретиків на 50 % за пів року; нетолерування кардіологічних препаратів, які пацієнт раніше переносив добре (внаслідок прогресування кардіоренального синдрому) [21].

Експерти HFA / ESC визначили чотири діагностичні критерії прогресивної СН:

- персистентна тяжка симптоматика: NYHA III–IV;
- виражена дисфункція міокарда: фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ≤ 30 % або ізольована правошлуночкова недостатність, або неоперабельна тяжка клапанна патологія, або неоперабельна тяжка вроджена вада серця, або постійно високі (або такі, що постійно зростають) рівні BNP / NT-proBNP з тяжкою діастолічною дисфункцією, або структурні зміни, що відповідають СН зі збереженою та зниженою ФВ за критеріями ESC;
- епізоди легеневого чи системного застою, що зумовлюють необхідність внутрішньовенного введення сечогінних препаратів (або їх комбінацій), або епізоди низького серцевого викиду, що потребують інотропної / вазопресорної підтримки, або злаякісна аритмія, що спричинила >1 позаплановий огляд чи госпіталізацію протягом року;
- виражене обмеження фізичної активності або тест шестихвилинної ходьби <300 м, або максимальне споживання кисню під час кардіореспіраторного тесту $rVO_2 < 12$ –14 мл/кг/хв [9].

Підкреслюючи тяжкість стану таких пацієнтів, фахівці HFA / ESC наголосили: крім наведених чотирьох критеріїв, можлива дисфункція інших органів внаслідок СН (серцева кахексія, печінкова чи ниркова недостатність) або легенева гіпертензія 2 типу за BOO3 [9].

У дослідженні M. Pagnesi et al. показано, що хворі на СН, у яких виявлено лише один критерій за HFA / ESC, мають такі самі ризики негативних подій, що і пацієнти з СН стадії С. Якщо в хворого зафіксовано два і більше критеріїв за HFA / ESC, імовірність госпіталізації та/або смерті від СН значно підвищується [17].

У настановах з діагностики та лікування серцевої недостатності ACC / AHA наведено дещо інші критерії прогресивної СН:

- NYHA III–IV, незважаючи на лікування;
- повторні госпіталізації чи невідкладні огляди протягом року;
- потреба в інотропній підтримці;
- нетолерування інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи через гіпотензію чи ниркову недостатність;
- нетолерування β -блокаторів через гіпотензію чи прогресування СН;
- нещодавня потреба в збільшенні дозування діуретиків, часто – доза фуросеміду >160 мг/добу або додавання метолазону;
- рефрактерний застій;
- печінкова чи ниркова недостатність, що прогресує;
- правошлуночкова недостатність, що прогресує, або легенева гіпертензія;
- часті епізоди систолічного АТ ≤ 90 мм рт. ст.;
- серцева кахексія;
- постійна гіпонатріємія <134 ммоль/л;
- рефрактерні або повторні шлуночкові аритмії, часті розряди кардіовертера-дефібрилятора;
- висока розрахункова однорічна смертність (наприклад, Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure – MAGGIC, Seattle Heart Failure Model – SHFM);
- виражене обмеження фізичної активності або тест шестихвилинної ходьби <300 м, або $rVO_2 < 14$ мл/кг/хв чи <50 % від розрахункової норми, або неможливість піднятися на перший поверх через задишку чи втому [6].

Диференційна діагностика. Першочерговим завданням, яке постає перед лікарем, є пошук оборотних причин СН, зокрема тахіаритмій, ендокринних захворювань, інфекцій, інтоксикацій, перипартальної або Такоцубо кардіоміопатій. Необхідно здійснити диференційну діагностику СН за стадіями – С чи D. Для цього вивчають, наскільки пацієнт отримав усі можливі засоби за GDMT (нові ліки від СН, втручання на клапанах, ревааскуляризація, ресинхронізувальна кардіостимуляція) і переконуються, що досягнуто цільових добових дозувань медикаментів, враховано їхню перехресну фармакодинаміку, дотримано рекомендованого режиму приймання. Симптоми, подібні до характерних для прогресивної СН, можуть бути наслідком ниркової недостатності або декомпенсованого цирозу печінки. Іноді у поліморбідних пацієнтів тяжка задишка спричинена не СН, а супутніми хронічними захворюваннями легень [9,14,19].

Прогноз. Прогресивна СН порівняно з СН інших стадій характеризується найвищими ризиками летальності [22]. Pagnesi M. et al. встановили, що 90-денна смертність сягає 32,0 %, а однорічна – 46,5 % [17]. Зіставні дані одержали S. M. Dunlay et al.: ризик смерті протягом року – 49,9 %, протягом 4 років – майже 90,0 % [23]. Разом із тим, проблему прогнозування в кожного конкретного пацієнта досі остаточно не вирішено.

Зауважимо, що традиційні прогностичні шкали, як-от SHFM, Heart Failure Survival Score (HFSS), Acute Decompensated Heart Failure National (ADHERE), Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF),

розроблено до впровадження сучасних GDMT і на основі вибірок, де пацієнтів із прогресивною СН небагато. Тому ці шкали не завжди можуть достовірно спрогнозувати перебіг захворювання [24]. Пошук точних способів прогнозування прогресивної СН тривають.

У дослідженні R. C. Starling показано: повторна госпіталізація з приводу СН протягом 30 днів від попередньої вже є індикатором високого ризику шестимісячної смертності [7]. Baudry G. et al. виявили, що пацієнти II та IV клініко-патологічних класів за Forrester мають суттєво гірший прогноз виживання, ніж хворі I та III класів, найбільші ризики – у пацієнтів IV класу [16]. За даними W. Szczurek–Wasilewicz et al., летальність протягом першого року вища при зниженому рівні натрію крові та високих показниках NT-proBNP, C-реактивного протеїну і прокальцитоніну [25].

Крім того, дослідники запропонували прогностичні шкали, що ґрунтуються на невеликих вибірках пацієнтів із прогресивною СН. За прогностичною шкалою T. S. Kato et al. обраховують однорічну смертність за такими параметрами: результати катетеризації правих і лівих камер серця, pVO_2 , дані лабораторних досліджень функції печінки [26]. За шкалою M. A. Miñoz et al. прогнозують тримісячну летальність пацієнтів, що обраховують за показниками віку, індексу маси тіла, статтю, рівнем калію та NT-proBNP, швидкістю клубочкової фільтрації та ступенем фізичної активності [27].

Показання до направлення до спеціалізованого центру та трансплантації серця. ТС – золотий стандарт лікування пацієнтів із прогресивною СН [7,28]. Це особливо актуально для країн, які розвиваються, через високу вартість механічних пристроїв підтримки кровообігу [28]. Тому вчасне виявлення і направлення пацієнтів, яким показана ТС, до центру трансплантації є вкрай актуальною медико-соціальною проблемою.

Експерти HFA / ESC визначили чотири групи симптомів, за якими лікарю доцільно скерувати пацієнта до центру ТС:

1) клінічні: NYHA III–IV, більше ніж одна госпіталізація з приводу СН протягом року, нетолерування оптимального дозування будь-якого лікарського засобу GDMT, збільшення потреби в діуретиках, систолічний АТ ≤ 90 мм рт. ст., тест шестихвилинної ходьби < 300 м, неможливість виконати кардіореспіраторний тест із максимальним фізичним навантаженням, відсутність покращення від встановленого ресинхронізувального кардіостимулятора, кахексія або втрата маси тіла без очевидних причин, погіршення симптомів СН (згідно з Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire або Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire);

2) лабораторні: NT-proBNP ≥ 1000 пг/мл, Na < 135 ммоль/л, K $> 5,2$ або $< 3,5$ ммоль/л, Гб < 120 г/л, ШКФ < 45 мл/хв, креатинін > 160 ммоль/л, порушені печінкові проби, альбумін < 35 г/л;

3) інструментальні: ФВ ЛШ ≤ 30 %, великі ділянки акінезу / дискінезу, недостатність мітрального клапана середньо-тяжкого ступеня, дисфункція правого шлуночка, систолічний тиск у легеневій артерії ≥ 50 мм рт. ст., недостатність трикуспідального клапана середньо-тяжкого ступеня;

4) дані, що визначені за допомогою калькуляторів ризику смертності: очікувана тривалість життя за

MAGGIC ≤ 80 % або SHFM ≤ 80 % протягом одного року [9].

Втім, фахівці HFA / ESC визнали, що ці критерії не мають чіткого наукового підтвердження, їх отримали на підставі якісного опрацювання результатів досліджень, але визначення наведених ознак доцільне для вчасного направлення пацієнта з СН до спеціалізованого центру [9].

Експерти консенсусного рішення щодо лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду АСС (2024) запропонували дещо ширший підхід. Їхні рекомендації полягають у тому, щоб виявити пацієнтів із прогресивною СН і передвісниками погіршень та направити їх до спеціалізованого центру лікування, де буде обрано спосіб допомоги (ТС, механічний пристрій підтримки кровообігу, ресинхронізувальна терапія).

Дослідники розрізняють такі критерії скерування до центру лікування СН:

1) СН, що виникла вперше (незалежно від ФВ): для встановлення етіології, оптимізації GDMT і можливої поглибленої діагностики (експертна візуалізація серця, біопсія міокарда, генетичне тестування);

2) хронічна СН із підвищеним ризиком, про що свідчить принаймні один із таких факторів: потреба у внутрішньовенній інотропній підтримці, NYHA III–IV, що триває, систолічний АТ ≤ 90 мм рт. ст., креатинін > 159 мкмоль/л, фібриляція передсердь або шлуночкові аритмії, або розряди кардіовертера-дефібрилятора, дві і більше госпіталізацій з приводу СН протягом року, нетолерування оптимальних доз β -блокаторів і/або інгібіторів неприлізину / інгібіторів АПФ / блокаторів АТ-2 / антагоністів мінералокортикоїдів, клінічне погіршення, високий ризик смертності за SHFM;

3) ФВ ≤ 35 % протягом ≥ 3 місяці попри GDMT: доцільно визначити потребу в імплантації ресинхронізувального кардіостимулятора;

4) друга експертна думка щодо причин СН; наприклад, доцільність реваскуляризації, втручання на клапанах, припущення про розвиток міокардиту чи кардіоміопатії,

5) щорічний огляд для виявлення можливих змін у тактиці лікування відповідно до траєкторії пацієнта;

6) участь у клінічних дослідженнях нових лікувальних засобів [29].

Настанови з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності ESC (2021) рекомендують ТС пацієнтам із прогресивною СН, що рефрактерна до медикаментозного лікування / апаратної терапії, та хворим, які не мають абсолютних протипоказань (клас доказовості I, рівень доказовості C) [15]. Зауважимо, що апаратна терапія в цій рекомендації передбачає застосування електрофізіологічних приладів. Настанови з діагностики та лікування серцевої недостатності АСС / АНА (2022) рекомендують ТС для окремих пацієнтів із прогресивною СН, що зберігається, незважаючи на GDMT; при цьому ТС може покращити виживаність і якість життя (клас доказовості I, рівень доказовості C-LD) [6].

Згідно з критеріями Міжнародного товариства трансплантації серця та легень (International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT, 2016), верифікувати показання до включення до листа очікування

рекомендовано двома параметрами: кардіореспіраторним тестом із максимальним фізичним навантаженням і шкалою прогнозування СН. Як правило, цими критеріями керуються вже у центрі трансплантації для остаточного включення до списку очікування. Критерії кардіореспіраторного тесту – рівень $rVO_2 \leq 12$ мл/кг/хв для пацієнтів, які одержують β -блокатори, і $rVO_2 \leq 14$ мл/кг/хв для пацієнтів, які їх не толерують; у чоловіків віком <50 років і жінок rVO_2 можна оцінювати не за абсолютним рівнем, і тоді показанням є $rVO_2 < 50$ % від розрахункового; у пацієнтів з $IMT > 30$ кг/м² rVO_2 рекомендовано розрахувати на безжирову масу тіла або визначити як межу ≤ 19 мл/кг/хв. Показаннями цих шкал прогнозування є імовірність однорічного виживання SHFM < 80 % або високий / середній ризик однорічної смерті HFSS [30].

Обмеження роботи. У цьому огляді не наведено усі можливості лікування пацієнтів із прогресивною СН та інші показання до ТС. Лікування пацієнтів із прогресивною СН може передбачати застосування механічних пристроїв кровообігу, ендоваскулярні втручання при вторинній мітральній недостатності, інотропну підтримку, ультрафільтрацію та перитонеальний діаліз, паліативну допомогу. Крім прогресивної СН, показаннями до ТС є гостра СН, злякнісі аритмії, васкулопатія алографту, імплантований механічний пристрій підтримки кровообігу, стенокардія спокою, що не усувається медикаментозними засобами і не є показанням для ендоваскулярної ревааскуляризації або аортокоронарного шунтування. Зауважимо, що чіткі критерії прогресивної СН встановлені відносно нещодавно, а тому кількість публікацій, в яких досліджено цю проблему, обмежена. Це не завжди дає змогу зробити достовірні висновки та потребує продовження спостереження.

Висновки

1. Як прогресивну визначають серцеву недостатність, що прогресує внаслідок рефрактерності до лікування. Щонайменше в кожного десятого пацієнта з серцевою недостатністю визначають погіршення до прогресивної стадії.

2. Діагностичні критерії прогресивної серцевої недостатності розроблені відносно нещодавно. Встановлення цього діагнозу потребує глибокого розуміння патофізіології та опанування сучасних засобів обстеження кардіологічного пацієнта.

3. Внаслідок вкрай несприятливого прогнозу діагностована прогресивна серцева недостатність є абсолютним показанням до направлення до центру трансплантації серця.

Перспективи подальших досліджень. Критерії прогресивної СН і показання до направлення до центру трансплантації серця можуть створити підґрунтя для скринінгу та своєчасного надання високоспеціалізованої медичної допомоги, що сприятиме зменшенню смертності пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 18.06.2024

Схвалено до друку / Accepted: 24.06.2024

Відомості про авторів:

Петров В. Ф., PhD, асистент каф. хірургії та трансплантології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2205-5403

Паньків М. В., PhD, лікар ортопед-травматолог, Комунальне неприбуткове підприємство «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», Відокремлений підрозділ «Лікарня Святого Миколая», м. Львів, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3714-2577

Information about the authors:

Petrov V. F., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery and Transplantology, Danylo Haltsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Pankiv M. V., MD, PhD, Orthopedic Traumatologist, Municipal Non-profit Enterprise "Territorial Medical Association of Lviv", Separate Division "Saint Nicholas Hospital", Lviv, Ukraine.

References

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
- Kovtun G, Kaniura O. [Scientific substantiation of conceptual directions of development of the system of donation and transplantation]. *The ukrainian scientific medical youth journal.* 2024;(1):169-74. Ukrainian. doi: 10.32345/USMY.J.1(144).2024.169-174
- Hrytsko RY, Furtak II. [Modern aspects of public administration in relation to transplantation in the context of European integration of Ukraine]. *Public Management and Administration in Ukraine.* 2018;7:39-45. Ukrainian. Available from: <https://pag-journal.iei.od.ua/archives/2018/7-2018/10.pdf>
- Ukrainian center of transplant-coordination. Statistics [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 15]. Ukrainian. Available from: <https://utcc.gov.ua/statystyka/>
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
- 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):E895-1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063
- Starling RC. Advanced heart failure: transplantation, LVADs, and beyond. *Cleve Clin J Med* 2013;80(1):33-40. doi: 10.3949/CCJM.80GR.12003
- Masarone D, Kittleston M, Petraio A, Pacileo G. Advanced heart failure: state of the art and future directions. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(2):48. doi: 10.31083/J.RCM2302048
- Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1505-35. doi: 10.1002/EJHF.1236
- Severino P, Mather PJ, Pucci M, D'Amato A, Mariani MV, Infusino F, et al. Advanced heart failure and end-stage heart failure: Does a difference exist. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(4):170. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS9040170
- Adams J, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J.* 1998;135(6 Pt 2 Su):S204-15. doi: 10.1016/S0002-8703(98)70251-0
- Subramaniam AV, Weston SA, Killian JM, Schulte PJ, Roger VL, Redfield MM, et al. Development of Advanced Heart Failure: A Population-Based Study. *Circ Heart Fail.* 2022;15(5):e009218. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009218
- Kalogeropoulos AP, Samman-Tahhan A, Hedley JS, McCue AA, Bjork JB, Markham DW, et al. Progression to Stage D Heart Failure Among Outpatients With Stage C Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7):528-37. doi: 10.1016/j.jchf.2017.02.020
- Kepinska K, Adamczak DM, Kaluzna-Oleksy M. Advanced heart fail-

- ure: A review. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(8):1143-8. doi: [10.17219/ACEM/103669](https://doi.org/10.17219/ACEM/103669)
15. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, 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)
 16. Baudry G, Coutance G, Dorent R, Bauer F, Blanchart K, Boignard A, et al. Prognosis value of Forrester's classification in advanced heart failure patients awaiting heart transplantation. *ESC Heart Fail*. 2022;9(5):3287-97. doi: [10.1002/EHF2.14037](https://doi.org/10.1002/EHF2.14037)
 17. Pagnesi M, Lombardi CM, Chiarito M, Stolfo D, Baldetti L, Loiacono F, et al. Prognostic impact of the updated 2018 HFA-ESC definition of advanced heart failure: results from the HELP-HF registry. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1493-503. doi: [10.1002/EJHF.2561](https://doi.org/10.1002/EJHF.2561)
 18. Yu DS, Li PW, Chong SO. Symptom cluster among patients with advanced heart failure: a review of its manifestations and impacts on health outcomes. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12:16-24. doi: [10.1097/SPC.0000000000000316](https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000316)
 19. Martínez-Sellés M, Grodzicki T. Modification of Cardiovascular Drugs in Advanced Heart Failure: A Narrative Review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:883669. doi: [10.3389/FCVM.2022.883669](https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.883669)
 20. Jha SR, Ha HS, Hickman LD, Hannu M, Davidson PM, Macdonald PS, et al. Frailty in advanced heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2015;20(5):553-60. doi: [10.1007/S10741-015-9493-8](https://doi.org/10.1007/S10741-015-9493-8)
 21. Mehra MR, Gustafsson F. Left Ventricular Assist Devices at the Crossroad of Innovation in Advanced Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(11):1291-4. doi: [10.1016/J.CARDFAIL.2021.06.003](https://doi.org/10.1016/J.CARDFAIL.2021.06.003)
 22. Shakoar A, Abou Kamar S, Malgie J, Kardys I, Schaap J, de Boer RA, et al. The different risk of new-onset, chronic, worsening, and advanced heart failure: A systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(2):216-29. doi: [10.1002/EJHF.3048](https://doi.org/10.1002/EJHF.3048)
 23. Dunlay SM, Roger VL, Killian JM, Weston SA, Schulte PJ, Subramanian AV, et al. Advanced Heart Failure Epidemiology and Outcomes: A Population-Based Study. *JACC Heart Fail* 2021;9(10):722-32. doi: [10.1016/J.JCHF.2021.05.009](https://doi.org/10.1016/J.JCHF.2021.05.009)
 24. Goldraich L, Beck-da-Silva L, Clausell N. Are scores useful in advanced heart failure? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(8):985-97. doi: [10.1586/ERC.09.68](https://doi.org/10.1586/ERC.09.68)
 25. Szczurek-Wasilewicz W, Gąsior M, Skrzypek M, Kurkiewicz K, Szygula-Jurkiewicz B. Predictors of 1-year mortality in ambulatory patients with advanced heart failure awaiting heart transplant. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(2):16151. doi: [10.20452/PAMW.16151](https://doi.org/10.20452/PAMW.16151)
 26. Kato TS, Stevens GR, Jiang J, Christian Schulze P, Gukasyan N, Lippel M, et al. Risk stratification of ambulatory patients with advanced heart failure undergoing evaluation for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(3):333-40. doi: [10.1016/J.HEALUN.2012.11.026](https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2012.11.026)
 27. Muñoz MA, Calero E, Duran J, Navas E, Alonso S, Argemí N, et al. Short-Term Mortality in Patients with Heart Failure at the End-of-Life Stages: Hades Study. *J Clin Med*. 2022;11(9):2280. doi: [10.3390/JCM11092280/S1](https://doi.org/10.3390/JCM11092280/S1)
 28. Marcondes-Braga FG, Bonatto MG, Andrade CR, Bacal F. Implementation of Heart Transplantation Program to Advanced Heart Failure Patients in Brazil. *Curr Heart Fail Rep*. 2019;16(1):7-11. doi: [10.1007/S11897-019-0418-Z](https://doi.org/10.1007/S11897-019-0418-Z)
 29. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Brouse S, Butler J, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(15):1444-88. doi: [10.1016/J.JACC.2023.12.024](https://doi.org/10.1016/J.JACC.2023.12.024)
 30. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Jan;35(1):1-23. doi: [10.1016/j.healun.2015.10.023](https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023)

Perimenopause period and menopause: cardiovascular and metabolic risks

V. H. Siusiuka¹*, A. D. F., V. A. Vizir¹ A, E, F, M. Yu. Serhienko¹ B, C, D, O. V. Demidenko¹ B, C, D, O. V. Deinichenko¹ B, E, F

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

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

Keywords:

perimenopause, menopause, cardiovascular risk, metabolic risk, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, osteoporosis, treatment.

Zaporozhye

Medical Journal.
2024;26(5):424-429

*E-mail:

svg.zp.ua@gmail.com

The number of mature and elderly women is increasing all over the world. According to the World Health Organization, in most countries of the world, the life expectancy of women after the age of 50 ranges from 27 to 32 years. Thus, approximately one third of a woman's life is lived after menopause.

Aim. To analyze and summarize scientific data on cardiovascular and metabolic risks in perimenopausal and menopausal women based on the use of scientometric databases.

Menopause should be considered as a risk factor for the development of cardiovascular diseases (CVDs), which triggers a whole cascade of pathological changes in a woman's body, including the development of arterial hypertension, dyslipidemia, abdominal obesity, insulin resistance, an increased sympathoadrenal tone, endothelial function disorders, and inflammatory vascular reactions. CVD is known to be the leading cause of death among postmenopausal women associated with the loss of estrogenic protective effect on the cardiovascular system. Women with premature menopause have a 33 % higher risk of heart failure and a 9 % higher risk of atrial fibrillation.

Metabolic syndrome is more common in postmenopausal women than in premenopausal women. It is defined as a cluster of disorders characterized by impaired glucose metabolism, high blood pressure, central obesity, low high-density lipoprotein cholesterol, high low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides. It is the activity of low-density lipoproteins and an increase in the level of triglycerides that have serious consequences in the etiology of cardiovascular diseases and the development of atherosclerosis.

Osteoporosis ranks fourth among non-communicable diseases after CVD, cancer and diabetes. Estrogen deficiency during menopause results in increased osteoclast resorptive activity, while osteoblast function remains relatively constant, ultimately resulting in bone loss. In the first postmenopausal years, a woman can lose up to 9–35 % of bone mass, postmenopausal osteoporosis affects between one third to a half of all women.

Conclusions. Menopause is a difficult period in a woman's life, during which the risk of developing cardiovascular diseases and metabolic disorders increases, as well as almost all somatic diseases are exacerbated. Therefore, proper assessment of such risks is mandatory to improve long-term CVD outcomes. Given this, it is the interdisciplinary interaction that is central to early detection of symptoms and diagnosis of climacteric disorders for the timely prescription of treatment. Physicians working with this contingent of women should apply a comprehensive approach to health care and quality of life preservation during the menopause transition, menopause and postmenopause.

Ключові слова:

період перименопаузи, менопауза, кардіоваскулярні та метаболічні ризики, серцево-судинні захворювання, метаболічний синдром, остеопороз, лікування.

Запорізький

медичний журнал.
2024. Т. 26, № 5(146).
С. 424-429

Перименопаузальний період і менопауза: кардіоваскулярні та метаболічні ризики

В. Г. Сюсюка, В. А. Візір, М. Ю. Сергієнко, О. В. Деміденко, О. В. Дейніченко

У всьому світі збільшується кількість жінок зрілого та похилого віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у більшості країн світу тривалість життя жінок після 50 років становить від 27 до 32 років. Отже, майже третина життя жінки припадає на період після менопаузи.

Мета роботи – проаналізовано й узагальнено відомості наукової літератури, одержані в результаті пошуку в наукометричних базах даних, щодо кардіоваскулярних і метаболічних ризиків у жінок у перименопаузальному періоді та менопаузі.

Менопаузу слід вважати чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань, що ініціює цілий каскад патологічних змін в організмі жінки, включаючи артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, ожиріння за абдомінальним типом, виникнення інсулінорезистентності, збільшення симпатoadренального тону, порушення ендотеліальної функції, запальні судинні реакції. Як відомо, серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності в жінок у постменопаузі, оскільки серцево-судинна система втрачає захисну дію естрогену. Жінки з передчасною менопаузою мають на 33 % вищий ризик серцевої недостатності та на 9 % більший ризик фібриляції передсердь.

Метаболічний синдром більш поширений у жінок у постменопаузі, ніж в осіб у пременопаузі. Його визначають як кластер станів, що характеризуються порушенням метаболізму глюкози, високим кров'яним тиском, центральним ожирінням, низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності, високим рівнем ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів. Саме активність ліпопротеїнів низької щільності та підвищення рівня тригліцеридів спричиняють складні наслідки в етіології серцево-судинних захворювань, розвитку атеросклерозу.

Остеопороз посідає четверте місце серед неінфекційних захворювань після серцево-судинних захворювань, онкологічної патології та цукрового діабету. Дефіцит естрогену під час менопаузи призводить до збільшення активності резорбції остеокластів, а активність остеобластів залишається відносно постійною. Врешті це призводить до втрати кісткової тканини.

У перші роки постменопаузи жінка може втратити до 9–35 % кісткової маси; постменопаузальний остеопороз уражає від третини до половини всіх жінок.

Висновки. Менопауза – складний період у житті жінки, під час якого підвищується ризик розвитку серцево-судинних захворювань і порушення обміну речовин, а також відбувається загострення майже всіх наявних соматичних захворювань. Тому правильне оцінювання таких ризиків обов'язкове для покращення віддалених результатів серцево-судинних захворювань. Зважаючи на це, актуалізується саме міждисциплінарна взаємодія, спрямована на раннє виявлення симптомів і діагностику клімактеричних розладів для своєчасного призначення лікування. Лікарям, до яких звертаються такі жінки, важливо застосовувати комплексний підхід для збереження здоров'я та якості життя пацієнток під час менопаузального переходу, менопаузи та постменопаузи.

The number of elderly people is increasing all over the world. According to the United Nations projections, their number will increase significantly from 580 million in 2005 to almost 2 billion people by 2050 [1,2]. In developed countries, the proportion of women above the age of 50 years has tripled over the past century. Most of them are mature and elderly women. In Ukraine, it is 35 % – almost one-fifth of the total country's population (National Institute for Health and Care Excellence, 2019). Past a certain age, involuntal processes occur in a woman's body related to the reproductive system transition to a different functioning mode (perimenopausal transition) and come to menopause.

Clinically, menopause is diagnosed when a woman has ceased having periods for a year due to the loss of ovarian follicular activity, which usually occurs around the age of 45–55. The average age at menopause varies in different countries. In the USA, it is on average 51 years old, in European women, it is 52 years old, in Ukraine spontaneous menopause occurs at 48–49 years old.

As a rule, women live longer than men, and their average life expectancy is gradually increasing and is expected to reach 82 years in developed countries. According to the World Health Organization (WHO), in most countries of the world, the life expectancy of women after the age of 50 ranges from 27 to 32 years. Thus, women spend approximately a third of their lives after menopause. The WHO predicts that one-sixth of the world's population, namely 1.2 billion women, will be in the postmenopausal period by 2030 [3,4,5].

This period in a woman's life is associated with the development of pathological menopausal syndrome, which includes sleep / mood disturbances, vasomotor manifestations (including hot flashes and night sweats), urogenital atrophy, osteopenia and osteoporosis, mental disorders, sexual dysfunction, skin lesions, cardiovascular diseases (CVD), cancer, metabolic disorders and obesity [3]. Menopause symptoms vary and reflect a complex interaction between biological, psychological and social factors [6]. In addition, it is important to specify the stages of reproductive aging using the criteria of the Working Group and the corresponding definition of the reproductive aging stages in women (STRAW +10) [7].

Aim

To analyze and summarize scientific data on cardiovascular and metabolic risks in perimenopausal and menopausal women based on the use of scientometric databases.

Menopause should be considered as a risk factor for the development of CVD, which triggers a whole cascade of pathological changes in a woman's body, including the development of arterial hypertension, dyslipidemia, abdo-

minimal obesity, insulin resistance, increased sympathoadrenal tone, impaired endothelial function, and inflammatory vascular reactions [7,8]. As known, CVD is the main cause of mortality among women [9].

CVD usually occurs 10 years later in women than in men. Premenopausal women are thought to benefit from the protective effects of estrogen on the cardiovascular system. Cessation of menstruation and the subsequent decrease in estrogen levels may make women more vulnerable to CVD [10]. Studies conducted in recent decades have documented clear patterns of changes in sex hormones, as well as adverse alterations in lipids and lipoproteins, structural and functional indicators of vascular health, that can increase the risk of developing CVD in postmenopausal women [11]. Metabolic and clinical factors associated with menopause, such as dyslipidemia, insulin resistance, fat redistribution, and systemic hypertension contribute to an increased risk of cardiovascular aging and disease. In addition, complex interactions between oxidative stress and L-arginine and asymmetric dimethylarginine levels may influence the development of endothelial dysfunction in menopause [12]. CVD in women tends to be underdiagnosed, and women often have a lower level of risk perception. This can lead to late diagnosis and unrecognized symptoms. As soon as women experience menopause, the risk increases. Estrogen provides a protective effect, so the risk of CVD increases after menopause in most cases [13].

The misconception that heart disease predominantly affects men has led to gender-related risk factors being largely ignored. However, evidence is gradually accumulating that menopause before the age of 40 may increase the chance of heart disease later in life. In particular, menopause before the age of 40 is associated with an increased risk of heart failure and atrial fibrillation. A study involving more than 1.4 million women has found that the younger the age at menopause, the higher the risk of heart failure and atrial fibrillation. Women who experienced premature menopause had a 33 % higher risk of heart failure and a 9 % higher risk of atrial fibrillation [14]. Also, a link between menopausal age, heart failure and atrial fibrillation has been revealed, that may be explained by several factors, such as falling estrogen levels and changes in body fat distribution.

A correlation between menopause and CVD is quite strong. It is early menopause that is associated with an increased risk of non-fatal CVD before the age of 60. At the same time, it was not observed in women aged over 70 years. In particular, the incidence of coronary heart disease (CHD) increases dramatically after menopause. Moreover, the early onset of menopause leads to the premature development of CHD. On the other hand, women with early-onset CHD (<35 years) are more likely to experience early menopause [15]. Estrogens have a protective

effect on the development of CHD [16]. In turn, estrogen depletion leads to an increased risk of CVD, mainly through CHD, especially in cases of premature menopause. The pathophysiological basis of this atherosclerotic process is the accumulation of several risk factors, such as abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, and arterial hypertension. The presence of vasomotor symptoms (VMS) may further increase this risk, especially in women younger than 60 years [17].

Natural and surgical premature menopause have been found to be associated with an increased incidence of combined factors (CHD, aortic stenosis, mitral regurgitation, atrial fibrillation, ischemic stroke, peripheral arterial disease, and venous thromboembolism) [18]. Of the female-specific components of atherosclerotic CVD risk assessment, pre-eclampsia and early spontaneous menopause (<40 years) have been shown to be the strongest adverse risk variables [19].

In a study focused on women at different stages of menopause to assess the association of menopause with CVD risk factors and subclinical markers of cardiometabolic disease, age at menopause and the time since menopause have been found to be risk factors, and women with metabolic syndrome had a significantly higher risk of developing CVD [20].

One of the important problems of postmenopause is lipid metabolism disorders, which leads to obesity, chronic inflammation, endothelial dysfunction, atherosclerosis development and, as a result, to an increased cardiovascular risk [21]. Changes in lipid metabolism and increased adipose tissue play a key role in the synthesis of excess fatty acids, adipocytokines, proinflammatory cytokines, and reactive oxygen species, which cause lipid peroxidation and result in the development of insulin resistance, abdominal obesity, and dyslipidemia [3]. Due to estrogen deficiency and lipid metabolism disorders, postmenopausal women have a higher risk of developing CVD. Estrogens, especially estradiol (E2), play a role in cardiovascular protection and are produced primarily in the ovaries by a process that uses low-density lipoprotein (LDL) cholesterol as a substrate. During menopause, circulating LDL cholesterol levels become excessive and cannot be used for estrogen synthesis, leading to increased blood LDL-cholesterol and CVD risk. E2 deficiency due to ovariectomy or after menopause may reduce the expression of genes required for efficient energy expenditure in the human body and genes involved in fatty acid metabolism or lipid catabolism, which may cause obesity or metabolic disorders in postmenopausal women [3].

At the time of menopausal transition, which usually lasts 2–7 years, significant changes occur in the body structure of women. The fact is that ovarian estrogens increase the accumulation of peripheral fat mainly in the subcutaneous tissue of the buttocks and thighs, while androgens, mostly bioavailable testosterone, increase the accumulation of visceral abdominal fat. Estrogen deficiency is accompanied by relative hyperandrogenism and is considered a major factor causing weight gain and body fat redistribution in postmenopausal women. Sex hormone-binding globulin levels also decrease with menopause, which increases bioavailable testosterone levels. It is known that the risk of developing abdominal obesity in postmenopausal women is almost 3 times higher than in premenopausal women.

With the same values of the mean body mass index (BMI), postmenopausal women have a larger waist circumference [3]. As is known, the WHO defines obesity as BMI ≥ 30 kg/m², overweight as BMI 25.0–29.9 kg/m², and underweight as BMI <18.5 kg/m² [22]. Studies have shown that for the same testosterone levels, postmenopausal women have twice as much visceral abdominal fat and subcutaneous adipose tissue as premenopausal women. This suggests that fat redistribution can be affected by a marked decrease in estrogen levels, rather than an increase in testosterone levels [3,23].

One notable change in body composition associated with age in women is loss of lean body mass (LBM). Age-related degenerative loss of skeletal muscle (sarcopenia) occurs at a rate of 3–8 % every 10 years from the age 30 and accelerates with age. This condition is linked to an increased risk of functional disability, falls, fractures, and total mortality among the elderly [24]. Loss of LBM, or skeletal muscle, and an increase in adipose tissue cause an age-related decline in basal metabolic rate (resting energy expenditure), which is a product of energy metabolism that occurs in all human cells. It is the amount of energy (in calories) required to support biological vital functions, including body temperature regulation, muscle contraction and relaxation, respiration, blood circulation, cell growth, and brain and neuronal functions [25]. As a rule, basal metabolism accounts for about 60–75 % of daily energy expenditure and can vary widely among individuals. LBM, or skeletal muscle, which constitutes about 60–85 % of body mass, is thought to be the primary determinant of resting energy expenditure, while fat serves as a storage of excess energy. Thus, changes in body composition in women during menopause (loss of LBM) lead to a decrease in basal metabolism, the physical body of women begins to expend less energy on maintaining basic biological functions [3].

Recent studies have shown that metabolic syndrome was more common among postmenopausal women compared to those in premenopause [26]. It is defined as a cluster of conditions characterized by impaired glucose metabolism, high blood pressure, central obesity, low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and high triglyceride (TG) levels. Insulin, total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol, and total-to-HDL cholesterol ratio are commonly altered in postmenopausal women with a 50 % risk of developing metabolic syndrome. LDL particles are the main cholesterol transporters, binding about 60 % of total serum cholesterol. Their function is not only to transport cholesterol to tissues. They are part of the plasma membrane and are converted into various metabolites, including steroid hormones. Since LDL induce vascular endothelial cell damage, high concentrations and activity of LDL have serious consequences for the etiology of cardiovascular diseases and the development of atherosclerosis [27].

HDL counteract the destructive effects of LDL. The main functions of HDL are to remove cholesterol (free cholesterol) from cells and other lipoproteins. HDL transport cholesterol accumulated in various cells and lipoproteins to the liver, from where it is excreted with bile [28]. TG is another type of fat that differs from lipoproteins in that it participates in energy metabolism. Most of the stored fat in the body is in the form of triglycerides, which are a highly concentrated form of energy and make up almost 95 % of dietary fat. An

increase in the blood level of TG is associated with CVD, type 2 diabetes mellitus (DM) and atherosclerosis [3].

As for the mechanisms of the association between hot flashes with the risk of CVD, they have not yet been fully elucidated, partly due to a limited understanding of the hot flashes physiology [29]. However, VMS may represent a new female-specific CVD risk factor that generally persists after controlling for endogenous sex hormones and traditional CVD risk factors [30]. Thus, modern studies have found that it was the severity, but not the frequency of VMS (hot flashes and night sweats), that was associated with an increased risk of CVD [31]. VMS are also a risk factor for DM, particularly for women reporting night sweats (regardless of reported hot flashes) [32]. The transition to menopause is accompanied by metabolic changes that contribute to the development of DM, especially type 2, as menopause presents an increased risk of adipose tissue accumulation in the upper body and an increased incidence of insulin resistance [33,34,35]. Since type 2 DM depends on both chronological and ovarian aging, it is quite common in postmenopausal women [36]. Similarly, DM may affect ovarian aging, potentially causing women with type 1 DM and early-onset type 2 DM to experience early menopause as compared with women without it. And an earlier age of menopause is associated with a higher risk of type 2 DM in later life [34].

Menopause is associated with numerous negative health consequences, one of which is osteoporosis (OP). The problem of OP in women is particularly relevant due to its high prevalence, serious consequences that lead to disability, a severe deterioration in the quality of life, and an increase in mortality. It is known that a femoral neck fracture often can cause death in elderly women. Scientists predict that by 2050, the number of hip fractures will increase to 1 million cases per year [4]. The significance of the OP problem in menopausal women is steadily increasing. It ranks fourth among non-infectious diseases after CVD, oncological pathology, and DM [37]. In the mechanism of this process, there is a deficiency of estrogen during menopause, which results in an increased resorption activity of osteoclasts, while the activity of osteoblasts remains relatively constant, which ultimately leads to bone tissue loss [38]. The maximum loss of bone mass occurs during the first years after menopause [39].

A study conducted at the Ukrainian Scientific and Medical Center for Osteoporosis Problems using two-photon X-ray absorptiometry has revealed OP in 8.4 % of the total female population, 20 % of women aged 50 and older. Taking into account the fact that almost 22 million women (53.6 % of the total population of the country) were registered in Ukraine, the number of women with OP may be more than 1.8 million [40,41]. Therefore, the diagnosis of the skeleton state should be included in the plan of mandatory examination for all women in the postmenopausal period. It is desirable that all specialists who provide medical care to elderly women should be skilled at organizing examinations [42]. Bone loss in women begins at about 35–40 years of age and is 0.7–1.3 % per year. With the onset of menopause, as well as in the first 5–10 years of postmenopause, this indicator increases to 3–7 % per year. So, in the first years of postmenopause, a woman can lose up to 9–35 % of bone mass, and then the loss stabilizes again

at the level of 1 % per year. At the age of 65–70 years, it makes up 0.3–0.5 %. In the postmenopausal period, OP affects from a third to a half of all women [37].

Estrogens are key regulators of bone metabolism in both women and men. In women, estrogen deficiency is one of the main causes of postmenopausal OP [43]. With the onset of menopause, bone loss occurs in two stages. The first is accelerated loss, which begins within the first three years from the moment of menopause and lasts 5–8 years (stages 0; 1st and 2nd, according to the Staging of Reproductive Aging Workshop – STRAW classification). The second is the long-term loss of bone mass, which develops slowly and lasts throughout the 2nd stage according to the STRAW [37,44,45]. The development of osteopenia and OP in menopausal women is associated with a change in the production of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, since estrogen deficiency causes a decrease in the synthesis of the vitamin D active metabolite and reduces the intestinal calcium absorption resulting in secondary hyperparathyroidism [37,46].

The main regulator of active calcium absorption in the body is vitamin D, which is directly involved in the regulation of bone remodeling processes, intestinal calcium absorption and its renal excretion. Under physiological conditions, the level of intestinal calcium absorption does not exceed 20–30 %, and the use of vitamin D increases it to 60–80 %. In healthy adults, the processes of bone formation and resorption are balanced. In old age, due to the vitamin D insufficiency development, resorption processes increase, this balance is disturbed, and calcium removal from the bone often exceeds its intake [47,48]. Hypovitaminosis D is also associated with muscle weakness and back pain. Vitamin D deficiency is usually the result of insufficient sunlight or inadequate consumption of foods containing vitamin D (fatty fish, vegetables, cereals). Insufficiency or deficiency of this vitamin causes secondary hyperparathyroidism leading to increased bone metabolism. At the same time, sufficient levels of vitamin D help preserve muscle strength and reduce the risk of falls [46,47,48].

Vitamin D is the most well-known nutrient among a variety of micronutrients and hormones that interact to regulate the balance between blood calcium and phosphorus levels. In addition, it functions as a hormone because it is synthesized by one organ and acts on others, affecting more than 30 body tissues, including hair follicles, cells of the reproductive system, and immune cells. Studies on the role of vitamin D suggest that vitamin D deficiency can cause many diseases, including high blood pressure, cardiovascular disease, some common cancers, infections (such as tuberculosis and influenza), inflammatory conditions, autoimmune diseases (type 1 DM, rheumatoid arthritis), psoriasis, multiple sclerosis [3]. Numerous genetic, molecular, and other studies strongly indicate that vitamin D signaling has many extraskeletal effects. These include the regulation of cell proliferation, immune and muscle function, skin cell differentiation and proliferation, as well as vascular and metabolic properties. In human observational studies, low vitamin D status is associated with almost all diseases related these extraskeletal actions [46].

A correlation has been found between serum $25(\text{OH})\text{D}$ levels and changes in lipid profile among postmenopausal women [49]. Numerous studies have shown that low serum vitamin D levels were associated with several metabolic

conditions such as elevated TG, low HDL cholesterol, and high blood pressure in postmenopausal women [50]. It has been revealed that vitamin D was important not only for alleviating metabolic diseases, but also for improving the quality of life in postmenopausal women [51].

Menopause is a natural and inevitable part of a woman's life, but the risk of cardiovascular disease in women increases precisely during menopause. Therefore, proper assessment of such risks is mandatory to improve long-term cardiovascular disease outcomes [52,53]. In view of the above, it is the interdisciplinary interaction aimed at early detection of symptoms and diagnosis of menopausal disorders for the timely treatment [54] that comes to the fore.

Conclusions

1. Menopause is a difficult period in a woman's life, during which the risk of developing cardiovascular diseases and metabolic disorders increases, as well as the exacerbation of almost all preexisting somatic diseases. Therefore, proper assessment of such risks is mandatory to improve long-term CVD outcomes.

2. The interdisciplinary interaction is central to early detection of symptoms and diagnosis of climacteric disorders for the timely prescription of treatment. Physicians working with this contingent of women should apply a comprehensive approach to health care and quality of life preservation during the menopause transition, menopause and postmenopause.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.05.2024
Після доопрацювання / Revised: 11.06.2024
Схвалено до друку / Accepted: 25.06.2024

Information about the authors:

Siusiuka V. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-3183-4556

Vizir V. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-5486-2963

Serhienko M. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-6795-769X

Demidenko O. V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine 2, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-8431-037X

Deinichenko O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-8932-230X

Відомості про авторів:

Сюсюка В. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Візір В. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Сергієнко М. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Деміденко О. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Дейніченко О. В., д-р філософії, доцент каф. акушерства і гінекології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

References

- Lumsden MA. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016;19(5):426-9. doi: 10.1080/13697137.2016.1222483
- Dubossarska ZM, Dubossarska YA. [Features of menopause management as an aging prevention (review article)]. *Scientific digest of association of obstetricians and gynecologists of Ukraine*. 2023;1(51):20-5. Ukrainian. doi: 10.35278/2664-0767.1(51).2023.294839
- Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020;12(1):202. doi: 10.3390/nu12010202
- Pirohova VI. [Menopause and osteoporosis. The role of the gynecologist in solving the problem. According to the materials of the conference]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. 2021;0(5-6):36-8. Ukrainian. Available from: [https://mazg.com.ua/uploads/issues/2021/5-6\(140-141\)/mazg21_5-6_36-39.pdf](https://mazg.com.ua/uploads/issues/2021/5-6(140-141)/mazg21_5-6_36-39.pdf)
- Ministry of Health of Ukraine. [Evidence-Based Clinical Guidelines Menopausal Disorders and Other Perimenopausal Disorders] [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 1]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/2022_01_13_kn_menopauz_rol_zlady.pdf
- Lega IC, Fine A, Antoniadis ML, Jacobson M. Approche pragmatique à la prise en charge de la ménopause. *CMAJ*. 2023;195(29):E989-E995. French. doi: 10.1503/cmaj.221438-f
- Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care «Menopausal disorders and other disorders in the perimenopausal period»]. Order dated 2022 Jun 17, No. 1039. [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 1]. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/06/37474-dn_1039_17_06_2022_dod.pdf
- Barna OM, Yefimenko OO, Kosei NV, Mishchenko LA, Pedachenko NY, Tatarchuk TF. [Health care for women in menopause. Clinical lecture for general practitioners – family doctors]. *Reproductive Endocrinology*. 2023;1(67):30-8. Ukrainian. doi: 10.18370/2309-4117.2023.67.30-38
- Writing Group Members; Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;266133(4):e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
- Maas AH, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1044
- El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912
- Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4):e230421187681. doi: 10.2174/1573403X16666201106141811
- Ryczkowska K, Adach W, Janikowski K, Banach M, Bielecka-Dabrowa A. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship?. *Arch Med Sci*. 2022;19(2):458-66. doi: 10.5114/aoms/157308
- Shin J, Han K, Jung JH, Park HJ, Kim W, Huh Y, et al. Age at menopause and risk of heart failure and atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2022;43(40):4148-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehac364
- Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553-e564. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30155-0
- Ueda K, Fukuma N, Adachi Y, Numata G, Tokiwa H, Toyoda M, et al. Sex Differences and Regulatory Actions of Estrogen in Cardiovascular System. *Front Physiol*. 2021;12:738218. doi: 10.3389/fphys.2021.738218
- Anagnostis P, Stevenson JC. Cardiovascular health and the menopause, metabolic health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2024;38(1):101781. doi: 10.1016/j.beem.2023.101781

18. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(24):2411-21. doi: [10.1001/jama.2019.19191](https://doi.org/10.1001/jama.2019.19191)
19. Maas AH. Cardiovascular risk assessment in women: which women are suited for menopausal hormone therapy?. *Climacteric*. 2024;27(1):89-92. doi: [10.1080/13697137.2023.2259799](https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2259799)
20. Kamińska MS, Schneider-Matyka D, Rachubińska K, Panczyk M, Grochans E, Cybulska AM. Menopause Predisposes Women to Increased Risk of Cardiovascular Disease. *J Clin Med*. 2023;12(22):7058. doi: [10.3390/jcm12227058](https://doi.org/10.3390/jcm12227058)
21. Lakhno IV, Podbeltseva YV, Kreknina VM. [Women in menopause and strategy Life extension]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. 2021;0(3):1-4. Ukrainian. Available from: [https://mazg.com.ua/uploads/issues/2021/3\(138\)/mzg21_3_YuF.pdf](https://mazg.com.ua/uploads/issues/2021/3(138)/mzg21_3_YuF.pdf)
22. WHO. Obesity and Overweight [Internet]. WHO.int. 2021. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
23. Perry A, Wang X, Goldberg R, Ross R, Jackson L. Androgenic sex steroids contribute to metabolic risk beyond intra-abdominal fat in overweight/obese black and white women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(8):1618-24. doi: [10.1002/oby.20204](https://doi.org/10.1002/oby.20204)
24. Collins BC, Laakkonen EK, Lowe DA. Aging of the musculoskeletal system: How the loss of estrogen impacts muscle strength. *Bone*. 2019;123:137-44. doi: [10.1016/j.bone.2019.03.033](https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.033)
25. Razmjou S, Abdounour J, Bastard JP, ellahi S, Doucet É, Brochu M, et al. Body composition, cardiometabolic risk factors, physical activity, and inflammatory markers in premenopausal women after a 10-year follow-up: a MONET study. *Menopause*. 2018;25(1):89-97. doi: [10.1097/GME.0000000000000951](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000951)
26. Ebtakar F, Dalvand S, Gheshlagh RG. The prevalence of metabolic syndrome in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis in Iran. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(6):955-960. doi: [10.1016/j.dsx.2018.06.002](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.06.002)
27. Cannon CP, de Lemos JA, Rosenson RS, Ballantyne CM, Liu Y, Yazdi D, et al. Getting to an Improved Understanding of Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Dyslipidemia Management (GOULD): Methods and baseline data of a registry of high cardiovascular risk patients in the United States. *Am Heart J*. 2020;219:70-7. doi: [10.1016/j.ahj.2019.10.014](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.10.014)
28. Dobiášová M. Atherogenic impact of lecithin-cholesterol acyltransferase and its relation to cholesterol esterification rate in HDL (FER(HDL)) and AIP [log(TG/HDL-C)] biomarkers: the butterfly effect?. *Physiol Res*. 2017;66(2):193-203. doi: [10.33549/physiolres.933621](https://doi.org/10.33549/physiolres.933621)
29. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, Landsittel DP, Santoro N, et al. Menopausal Hot Flashes and Carotid Intima Media Thickness Among Midlife Women. *Stroke*. 2016;47(12):2910-5. doi: [10.1161/STROKEAHA.116.014674](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014674)
30. Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, Jackson EA, Brooks MM, Matthews KA, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;2,10(3):e017416. doi: [10.1161/JAHA.120.017416](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017416)
31. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Anderson DJ, Kuh D, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):898.e1-898.e16. doi: [10.1016/j.ajog.2020.06.039](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.039)
32. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, Woods NF, Bastian LA, Reiber GE, et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause*. 2018;25(5):520-30. doi: [10.1097/GME.0000000000001033](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001033)
33. Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, Meczekalski B, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Jaremek JD, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6-10. doi: [10.1016/j.maturitas.2018.08.009](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.08.009)
34. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Armeni E, Goulis DG. The interplay between diabetes mellitus and menopause: clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(10):608-22. doi: [10.1038/s41574-022-00708-0](https://doi.org/10.1038/s41574-022-00708-0)
35. Paschou SA, Anagnostis P, Pavlou DI, Vryonidou A, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Diabetes in Menopause: Risks and Management. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):556-63. doi: [10.2174/1570161116666180625124405](https://doi.org/10.2174/1570161116666180625124405)
36. Paschou SA, Marina LV, Spartalis E, Anagnostis P, Alexandrou A, Goulis DG, et al. Therapeutic strategies for type 2 diabetes mellitus in women after menopause. *Maturitas*. 2019;126:69-72. doi: [10.1016/j.maturitas.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.05.003)
37. Kondratiuk V, Gorban N, Dzis N, Kondatiuk K, Dzuba G. [Women's health and osteoporosis: a modern view on the problem (Literature review)]. *Reproductive health of woman*. 2023;0(3):83-9. Ukrainian. Available from: <https://repro-health.com.ua/article/view/283898>
38. Na Z, Wei W, Xu Y, Li D, Yin B, Gu W. Role of menopausal hormone therapy in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Open Life Sci*. 2023;18(1):20220759. doi: [10.1515/biol-2022-0759](https://doi.org/10.1515/biol-2022-0759)
39. Pouillès JM, Gosset A, Trémollières F. Ménopause, traitement hormonal de ménopause et ostéoporose. *RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Menopause, ménopause hormone therapy and osteoporosis. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]*. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021;49(5):420-37. doi: [10.1016/j.gofs.2021.03.015](https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.015)
40. Grygorieva N, Kovalenko V, Korzh M, Tatarчук T, Dedukh N, Strafun S, et al. Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Pain, joints, spine*. 2023;13(3):128-54. doi: [10.22141/pjs.13.3.2023.378](https://doi.org/10.22141/pjs.13.3.2023.378)
41. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas*. 1996;23(2):113-27. doi: [10.1016/0378-5122\(95\)00968-x](https://doi.org/10.1016/0378-5122(95)00968-x)
42. [Treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Expert position of the North American Menopause Society (NAMS, 2021)]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. 2022;(3-4):24-32. Ukrainian. Available from: <https://mazg.com.ua/archive/2022/3-4%28144-145%29/pages-24-32/likuvannya-osteoporozy-u-zhinok-u-period-postmenopauzi>
43. Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F, et al. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1568. doi: [10.3390/ijms22041568](https://doi.org/10.3390/ijms22041568)
44. Starrach T, Santl A, Seifert-Klauss VR. Perimenopausal Bone Loss Is Associated with Ovulatory Activity-Results of the PeKNO Study (Perimenopausal Bone Density and Ovulation). *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2):305. doi: [10.3390/diagnostics12020305](https://doi.org/10.3390/diagnostics12020305)
45. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2049-102. doi: [10.1007/s00198-021-05900-y](https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y)
46. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109-51. doi: [10.1210/er.2018-00126](https://doi.org/10.1210/er.2018-00126)
47. Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, Sella S, Andretta M, Rossini M, et al. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk. *Endocrine*. 2019;64(2):367-77. doi: [10.1007/s12020-018-1824-9](https://doi.org/10.1007/s12020-018-1824-9)
48. Holick MF. Calcium and vitamin D. *Diagnostics and therapeutics*. *Clin Lab Med*. 2000;20(3):569-90.
49. Lee CJ, Kim SS, Suh WY, Kim JS, Jung JG, Yoon SJ, et al. The Effect of Education and Vitamin D Supplementation on the Achievement of Optimal Vitamin D Level in Korean Postmenopausal Women. *J Bone Metab*. 2019;26(3):193-9. doi: [10.11005/jbm.2019.26.3.193](https://doi.org/10.11005/jbm.2019.26.3.193)
50. Branco JM, Smoraog DC, Bentes CM, Netto CC, Marinheiro LP. Association between vitamin D status and glycemic profile in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(3):1685-8. doi: [10.1016/j.dsx.2019.03.040](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.03.040)
51. Vitale SG, Caruso S, Rapisarda AM, Cianci S, Cianci A. Isoflavones, calcium, vitamin D and inulin improve quality of life, sexual function, body composition and metabolic parameters in menopausal women: result from a prospective, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(1):32-8. doi: [10.5114/pm.2018.73791](https://doi.org/10.5114/pm.2018.73791)
52. Pradeep Y, Anand N. Cardiovascular Diseases MHT and Midlife Health. *J Midlife Health*. 2023;14(4):235-6. doi: [10.4103/jmh.jmh_18_24](https://doi.org/10.4103/jmh.jmh_18_24)
53. Prabakaran S, Schwartz A, Lundberg G. Cardiovascular risk in menopausal women and our evolving understanding of menopausal hormone therapy: risks, benefits, and current guidelines for use. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:20420188211013917. doi: [10.1177/20420188211013917](https://doi.org/10.1177/20420188211013917)
54. Resolution of the 4th international menopause expert forum. *Reproductive Endocrinology*. 2023;4(69):89-94. Ukrainian. doi: [10.18370/2309-4117.2023.69.2-6](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.69.2-6)

Effect of adhesives on the sensitivity of dental tissues

I. L. Diudina¹*, A. B. D., I. V. Yanishen¹ A. C., V. H. Tomilin¹ D. E. F., O. V. Movchan¹ B. C.,
I. O. Pereshyvailova¹ B. E., V. O. Biriukov¹ D. E.

Kharkiv 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:

dental adhesives,
dentin sensitivity,
dental hard tissues,
preparation.

Zaporozhye
Medical Journal.
2024;26(5):430-433

*E-mail:
il.diudina@knmu.edu.ua

Currently, the issue of increased dentin sensitivity after operations for hard dental tissue preparation during the therapeutic treatment of the carious process, as well as during orthopedic treatment of various types with non-removable dentures, has retained its relevance. Pain management is the prevention of postoperative complication development and ensures high-quality treatment results.

Aim. The purpose of the literature review in this paper was to draw specialists' attention to the use of low-solvent adhesive systems of various types to manage postoperative sensitivity of hard dental tissues.

Materials and methods. More than 30 literature sources focused on studying action mechanisms of known generations of dental adhesive systems and their effects on changes in postoperative sensitivity of dental hard tissues as a result of a high-quality protective film formation on the dentin surface have been analyzed.

Results. The use of various adhesive systems to reduce postoperative sensitivity of soft tissues with the formation of a high-quality protective film on the dentin surface that seals the dentinal tubules is of great importance for obtaining qualitative treatment results and increasing its effectiveness. However, various reactive substances (solvents, acetone), which are components of most adhesives, have a strong impact on their quality and significantly reduce the indications for their use.

Conclusions. Thus, studying the action mechanisms of adhesives on dental tissues, searching for the formulation of new adhesive systems with a lower solvent content would expand the indications for their use as therapeutic and prophylactic drugs to reduce pain sensitivity of hard dental tissues after preparation.

Ключові слова:

адгезивні системи,
чутливість
дентину, тверді
тканини зубів,
препарування.

Запорізький
медичний журнал.
2024. Т. 26, № 5(146).
С. 430-433

Вплив адгезивів на чутливість тканин зубів

I. L. Дюдіна, I. V. Янішен, V. H. Томілін, O. V. Мовчан, I. O. Перешивайлова, V. O. Бірюков

Актуальним залишається питання щодо виникнення підвищеної чутливості дентину після маніпуляції препарування твердих тканин зубів під час терапевтичного лікування каріозного процесу, а також протягом ортопедичного лікування різними видами незнімних конструкцій зубних протезів. Профілактика болю, що виникає, сприяє запобіганню післяопераційним ускладненням і забезпечує якісний результат лікування, яке отримує пацієнт.

Мета роботи – на підставі аналізу відомостей фахової літератури звернути увагу фахівців на можливості використання сучасних стоматологічних адгезивних систем різних типів для зниження післяопераційної чутливості твердих тканин зуба.

Матеріали і методи. Проаналізували понад 30 джерел наукової літератури, що присвячені вивченню механізму дії відомих поколінь стоматологічних адгезивних систем і їхнього впливу на зміну післяопераційної чутливості твердих тканин зубів у результаті створення якісної захисної плівки на поверхні дентину.

Результати. Використання різних адгезивних систем для зниження післяопераційної чутливості твердих тканин зубів з утворенням на поверхні дентину якісної захисної плівки, яка закупорює дентинні каналці, має велике значення для отримання якісного результату лікування і підвищує його ефективність. Втім, різні реактивні речовини (розчинники, ацетон), що входять до складу більшості адгезивів, мають сильний вплив на їхню якість і значно зменшують показання до застосування.

Висновки. Вивчення механізму впливу адгезивів на тканини зубів, пошук рецептури нових адгезивних систем із меншим вмістом розчинників дадуть змогу розширити показання до їх використання як лікувально-профілактичних препаратів для зменшення больової чутливості твердих тканин зубів після операції препарування.

The use of adhesives to reduce dental sensitivity and protect dentin tubules opened after odontopreparation has become possible after the creation of adhesive systems of the third and following generations of bonds with the presence of pharmaceutical substances in their compositions. When using first-generation adhesives, a significant increase in postoperative sensitivity of dental tissues was noted.

Microdots along the edges of second-generation adhesives have been found by the authors. The use of third-generation adhesives, consisting of a primer and a bond, has

allowed for a significant reduction in postoperative tissue sensitivity. But recurrence of sensitivity was noted after a time. The authors observed a significant long-term reduction in dental sensitivity after using fourth-generation adhesives.

Aim

The purpose of the literature review in this paper was to draw specialists' attention to the use of low-solvent adhesive systems of various types to manage postoperative sensitivity of hard dental tissues.

Materials and methods

More than 30 literary sources have been analyzed for the review article, providing information on both the adhesive system composition of various generations and their relationship with dentin, and the influence of these systems on the dental hard tissues postoperative sensitivity.

Results

The replacement of hydroxyapatites with water contained on the dentin surface with an adhesive resin occurs after the use of a new generation of adhesives, which is also called the hybridization generation. They enter the tubules and intertubular dentin when used together, so the adhesion force increases significantly. The fifth-generation materials were designed in a one-bottle system. They significantly reduced postoperative tissue sensitivity. Sixth-generation adhesives did not require separate etching of dentin and also significantly reduced tooth sensitivity. Seventh-generation adhesives were the first one-component systems that did not involve mixing, etching, or primer application. They caused minimal sensitivity after the use. Researchers observed either no or less postoperative tissue sensitivity after their use [1].

The technical solution of reducing the sensitivity and protecting dental tissues after odontopreparation by applying adhesive systems solved another important problem – the stable adhesion of the composition to the dentin. Based on the fact that the less dense adhesion of compositions to dentin in relation to enamel is determined by the peculiarities of the dentin structure, it is more heterogeneous than enamel with a lower level of calcification and a higher water content. Compared to highly calcified enamel, dentin consists of a combination of collagen-hydroxyapatite and water, 45 % inorganic. Dentin is a tubular tissue; dentin tubules diverge from the pulp to the enamel-dentine junction. Tubules of living dentin are filled with liquid under low pressure [2]. But, in order to penetrate into the tubules as deeply as possible and thereby increase the strength of adhesion, first of all, it is necessary to remove the lubricated layer that forms after the manipulation of odontopreparation.

The smear layer is formed by particles of denatured collagen, hydroxyapatite, remnants of destroyed processes of odontoblasts, residues of blood, saliva and cooled aerosol liquid. The layer also contains bacteria, a mineral component pressed into the dentin tubule in the form of plugs. The lubricated layer can penetrate into open dentin tubules to a depth of 2 to 6 microns. This layer is formed as a result of odontopreparation with a high-speed abrasive instrument producing a large amount of heat. Once the smear layer is removed, the dentin tubules open, and the dentin surface gets moist due to leakage of dentin fluid [3].

The presence of dentin fluid is a problem that prevents the creation of reliable, strong adhesion of enamel bonds to dentin. To solve this problem, the authors of the studies paid attention to the relationship between the moisture content of the dentin surface and the depth and speed of the primer / adhesive diffusion into the dentin. Impregnation was achieved due to the use of hydrophilic monomers in the composition that dissolved in a liquid with low surface tension, such as acetone or ethanol. Later generations

of hydrophilic dentin adhesives involve total etching and perform better in moist dentin environments [4].

The peculiarity of the pulp blood supply is expressed in the fact that it is occurred in the tooth chamber with rigid walls. Under these conditions, pulse fluctuations in the arterial part of the vascular system cause an increase in tissue tension and, depending on the manifestations of the vascular reaction, there is a danger of the pulp functioning disruption.

Studies on pulp vessel reactions in response to the use of adhesive systems have proven that the presence of acetone or ethanol in the compositions can cause a constrictor reaction of the vessels, which either passes quickly or persists for some time after the system application. Due to the fact that vasoconstrictor reactions are insignificant and do not cause long-term spasm, changes in the pulp are reversible. However, adhesive systems without acetone have been found to be less irritating to the pulp. Based on these data, the use of acetone adhesive systems should be limited [5].

The authors have been achieved an increase in the strength and density of bonding agent adhesion through improved wetting of the dentin surface by using a modified BIS-GMA resin, partial or complete removal of the smear layer and sequential treatment of the dentin surface with so-called bonding activators. Under these conditions, the adhesive agent, penetrating the dentin tubules, creates strong, tight contact with the cleaned and partially decalcified dentin surface. Simultaneous wetting of the dentin intertubular substance along with penetration into the tubule creates a combined micromechanical and adhesive bond, which leads to high resistance and separation. The layer created by this way at the dentin level seals the tubes, closing access to bacteria, preventing pulp inflammation and postoperative hyperesthesia.

BIS-GMA is used with other components such as EDTA with a pH between 6.5 and 7.0 to remove the smear layer and condition the dentin surface, which is then treated with hydroxyethyl methacrylate (NEMA) and glutaraldehyde. NEMA provides hydrophilia, and glutaraldehyde provides affinity for collagen and the etched surface as well as only BIS-GMA application. But a strong bond between the adhesive and dentin became possible only after researchers created the 3rd-generation bonding agents [6]. These adhesives sealed dentin for the first time, eliminating leakage beyond its boundaries.

Some authors believe that the bonding agent is secondary or micromechanical, but modern research has proven the possibility of creating chemical adhesion to the collagen matrix. Almost all new adhesive resins contain a hydrophilic group, tropic to the condensed dentin surface.

Thus, in order to better connect with the wet dentin surface and reliably seal the dentin tubules to protect them from negative influences, all adhesive systems are based on a combination of hydrophobic compositions (BIS-GMA) with hydrophilic resins and solvents.

HEMA is often used as a hydrophilic monomer. Acetone, alcohol and their combinations are used as hydrophilic solutions in these compositions. Several adhesive systems contain water in varying proportions to produce mixtures as aqueous solutions. At the same time, the strong hydrophilic constituent of one-component adhesive systems makes them quite effective. Hydrophilic particles bind well to dentin precisely because of its high-water content.

Hydrophilic monomers, as solutions, are attracted to water and are therefore able to penetrate into dentin along with hydrophobic resins. To achieve effective hydrophilicity, some adhesive systems must contain a sufficiently large amount of acetone or alcohol [7].

However, a close correlation between the hybrid layer thickness, which is formed by impregnating collagen fibers with an adhesive, and the effectiveness of the adhesive connection has not been observed. This is because the hybrid layer formation is a phenomenological process of acid demineralization and resin infiltration. When using universal adhesives, it is important that after acid etching, the adhesive monomers completely penetrate the entire depth of the demineralized layer. That is why the issue of using either wet bonding techniques or aqueous moisturizing solutions becomes relevant [8]. By penetrating the adhesive into the openings of the open dentin tubules, a layer of retaining projections is created. Excessive drying of the dentin surface by air flow reduces the fine collagen fibers. Therefore, the reliability of their infiltration by the adhesive and the formation of a fixing hybrid layer are reduced [9].

It has been proven that after acid etching and rinsing with water, the mineral phase of dentin is dissolved and destroyed, and only the collagen matrix remains of the primary dentin. The adhesive material penetrates between the dispersed fibers, infusing the collagen matrix and forming a layer that is neither adhesive nor dentin, but some kind of hybrid. If the layer is formed correctly, it is very stable and hard. Total etching of enamel and dentin provides access to the mineralized collagen matrix; however, it is a rather fragile structure and is destroyed even under the influence of an air stream. Therefore, there is a need to use an additional strengthening or priming layer, the so-called primer, capable of straightening collagen fibrils. Only after such straightening can the adhesive polymer be infiltrated.

It has been observed that if water remained in the etched dentin, the adhesion force of the bond doubled. This is because wet bonding formed a thicker hybrid layer. The fact cited by the authors confirms not quite the correct use in some cases of acetone or ethanol in adhesive systems that absorb water from wet collagen fibers. Water diffuses intensively into organic solutions and displaces dissolved monomers, disrupting the adhesive polymer polymerization. This reduces the formation of granules, the number of fixing protrusions and the adhesion force. This factor most often determines the postoperative sensitivity of dental tissues after odontopreparation [10].

Discussion

Positive results of significant adhesion force to wet dentin and in dealing with postoperative sensitivity are achieved by using third-generation adhesives, i. e. three-component adhesive systems. At the same time, one-component adhesives with similar properties differ slightly from third-generation ones.

Conclusions

Thus, adhesive systems of different generations, namely from the third to the seventh generation, can be used to deal with postoperative sensitivity. However, the presence

of ethanol, acetone and others in many of them makes their irritating effect undesirable; the presence of liquid in the dentin makes the bond of the adhesive with the dentin not very strong, which also does not help to reduce the postoperative sensitivity of tissues after odontopreparation.

Prospects for further research. It should be noted that the national market is promising for local manufacturers. Therefore, the development of modern dental adhesive systems for the postoperative sensitivity of hard dental tissues is a promising direction for further scientific research.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.06.2024

Після доопрацювання / Revised: 25.06.2024

Схвалено до друку / Accepted: 04.07.2024

Information about the authors:

Diudina I. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3104-5132

Yanishen I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Orthopedic Dentistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4278-5355

Tomilin V. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Orthopedic Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-1305-8397

Movchan O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Orthopedic Dentistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-3036-4246

Pereshyvailova I. O., MD, Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-9360-1600

Biriukov V. O., MD, Assistant of the Department of Orthopedic Dentistry, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-6584-7139

Відомості про авторів:

Дюдіна І. Л., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Янішен І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. ортопедичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Томілін В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Мовчан О. В., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Перешивайлова І. О., асистент каф. ортопедичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Бірюков В. О., асистент каф. ортопедичної стоматології, Харківський національний медичний університет, Україна.

References

1. Yarova SP, Genzytska OS, Yarov YY, Komlev AA. [Modern concepts of treating hyperesthesia of hard tooth tissues (review of literature)]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2020;0(4):36-41. Ukrainian. doi: 10.31718/2409-0255.4.2020.07
2. Weinberg MA, Froum SJ, Segelnick SL. *The Dentist's Drug and Prescription Guide*. 2nd ed. US: John Wiley & Sons, Inc.; 2020. doi: 10.1002/9781119539384

3. Melnyk VS, Horzov LF, Bilyshchuk LM. Profilaktyka stomatolohichnykh zakhvoriuvan [Prevention of dental diseases]. Uzhhorod, UA: FOP Danylo SI; 2020. Ukrainian. Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/30767>
4. Yanishen IV, Diudina IL, Tomilin VH, Pereshyvailova IO, Pohorila AV. Porivnialna kharakterystyka vykorystannia vitchnianoho adhezyvu u spoluchenni z inshymy likarskymy zasobamy [Comparative characteristics of the use of domestic adhesive in combination with other medicinal products]. In: Innovatsiini tekhnolohii v suchasni stomatolohii [Internet]. Proceedings of scientific and practical conference; 2021 Mar 24-26; Ivano-Frankivsk, Ukraine, IFNMU; 2021 [cited 2024 Aug 12]. p. 167-9. Ukrainian. Available from: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/28675>
5. Yanishen IV, Diudina IL, Tomilin VH, Pereshyvailova IO. Porivnialna kharakterystyka vplyvu na pulpu zubiv, shcho vykorystovuiutsia pid neznimni konstruktzii proteziv, hidroksiapatytu ta «Traumelia» u spoluchenni z vitchnianym adhezyvom. In: Aktualni problemy suchasnoi ortopedychnoi stomatolohii. Proceedings of the All-Ukrainian scientific and practical conference; 2019 May 10-11; Vinnytsia, Ukraine: Tvory; 2019 [cited 2024 Aug 12]. p. 93-5. Ukrainian. Available from: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/25028>
6. Glazunov OA, Kornijchuk OY, Penskyj KV. [Influence of odontological preparation for fixed prosthetic structures on the condition of pulp and periodontal supporting teeth (literature review)]. Visnyk stomatolohii. 2021;(4):2-11. Ukrainian. doi: [10.35220/2078-8916-2021-42-4](https://doi.org/10.35220/2078-8916-2021-42-4)
7. Maslii YS, Krivaya CV, Ruban OA, Ievtushenko OM. [The market study of medicines used for the prevention and treatment of hyperesthesia of dental hard tissues]. Social Pharmacy in Health Care. 2022;8(2):74-84. Ukrainian. doi: [10.24959/sphhcj.22.253](https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.253)
8. Glazunov OA, Penskyj KV. [Experimental substantiation of the use of therapeutic prophylactic paste for prevention of complications during odontopreparation of vital teeth]. Visnyk stomatolohii. 2023;(1):45-50. Ukrainian. doi: [10.35220/2078-8916-2023-47-1.8](https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-47-1.8)
9. Mazumder S, Nayak AK, Ara TJ, Hasnain MS. Hydroxyapatite composites for dentistry. In: Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry. Cambridge, UK: Woodhead Publishing; 2019. p. 123-43. [10.1016/B978-0-12-813742-0.00007-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813742-0.00007-9)
10. Glazunov OA, Penskyj KV. [Clinical and laboratory justification of prevention of dental pulp inflammation after odontopreparation]. Visnyk stomatolohii. 2023;(2):6-9. Ukrainian. doi: [10.35220/2078-8916-2023-48-2.2](https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-48-2.2)

Тромбоутворення у пацієнта з протезованим клапаном після перенесеної COVID-19 інфекції: клінічний випадок

Л. В. Распутіна^{id} A,B,E,F, Д. В. Діденко^{id} *B,C,D

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: протезований клапан, тромбоз, COVID-19, гіперкоагуляція, аортальна недостатність, серцева недостатність.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 5(146). С. 434-440

*E-mail: larchyk@gmail.com

Відомим і небезпечним ускладненням COVID-19-інфекції є розвиток гіперкоагуляції, що призводить до тромбозів різної локалізації. Тому проблему антикоагулянтної терапії широко вивчали протягом перших місяців пандемії, й вона досі залишається актуальною. Разом із тим, супутня кардіальна патологія асоційована з тяжчим перебігом COVID-19, вищими ризиками ускладнень і смертності, а особливої уваги потребують пацієнти, котрі перенесли кардіохірургічні втручання. Особи, які мають протезовані металеві клапани серця, повинні постійно отримувати антикоагулянтну терапію. Втім, у фаховій літературі описано випадки внутрішньосерцевих тромботичних ускладнень і на фоні приймання цих препаратів при інфікуванні COVID-19. Досі не здійснили рандомізованих досліджень з цієї проблематики, описано лише окремі клінічні випадки.

Мета роботи – описати клінічний випадок тромбозу верхівки лівого шлуночка на фоні інфікування COVID-19 у пацієнта з протезованим аортальним клапаном, котрий отримував адекватну варфаринотерапію; порівняти тактику ведення пацієнта та результат терапії з іншими клінічними випадками.

Матеріали і методи. Протягом 2 років під спостереженням перебував пацієнт після протезування аортального клапана. Під час візитів виконували загальноклінічне, лабораторне обстеження (загальний аналіз крові, глюкоза крові, сечовина, креатинін, білірубін, МНВ, NT-proBNP), ехокардіографію.

Результати. Пацієнт із вродженою вадою серця, станом після протезування аортального клапана, анулопластики мітрального та трикуспідального клапанів, ушивання вухка лівого передсердя (15.03.2022 р.) з приводу двостулкового аортального клапана, комбінованої аортальної вади з перевагою недостатності III–IV ст., вторинною артеріальною гіпертензією III ст. СН ІІА ІІІ ФК, стадія С, зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, двокамерним електрокардіостимулятором із приводу повної АВ-блокади, пароксизмальною формою тріпотіння передсердь звернувся до кардіолога через наростання задихи та слабкості через місяць після перенесеної інфекції COVID-19 середньотяжкого перебігу. Пацієнт отримував бісопролол 5 мг, аміодарон 200 мг, спіронолактон 50 мг, периндоприл 8 мг, варфарин 5 мг; МНО ретельно контролюване, під час звернення – 3,7. Під час ехокардіографії виявлено тромб верхівки лівого шлуночка, зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) з 46 % до 38 %. До лікування додано аспірин 75 мг/добу, торасемід 10 мг/добу, дапагліфлозин 10 мг/добу, призначено метаболічну терапію. Через 1 місяць стан пацієнта покращився, тромбу в порожнині лівого шлуночка не виявлено, ФВ ЛШ зросла до 46 %.

Висновки. Наведений випадок порушує проблему ретельного контролю стану серцево-судинної системи у пацієнтів із протезованими клапанами під час та після захворювання на COVID-19, оскільки симптоми тромбозу порожнин серця чи клапанів, наростання серцевої недостатності можуть бути помилково визначені як ознаки вірусної інфекції чи дихальної недостатності.

Keywords: prosthetic valve, thrombosis, COVID-19, hypercoagulation, aortic insufficiency, heart failure.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(5):434-440

Prosthetic valve thrombosis in a patient secondary to COVID-19: a case report

L. V. Rasputina, D. V. Didenko

A well-known and dangerous complication of COVID-19 infection is the development of hypercoagulation, which leads to thrombosis of various localization. Therefore, the problem of anticoagulant therapy was widely discussed during the first months of the pandemic and continues to be relevant. At the same time, concomitant cardiac pathology is associated with a more severe course of COVID-19 and higher risks of complications and mortality. Therefore, patients who underwent cardiac surgery require special attention. Individuals with prosthetic metal heart valves must constantly receive anticoagulant therapy, however, the literature describes cases of intracardiac thrombotic complications despite anticoagulation during COVID-19 infection. Currently, there are no randomized studies on this issue, and only individual clinical cases provide this information.

The aim of the work was to describe a clinical case of thrombosis at the left ventricular apex during COVID-19 infection in a patient with a prosthetic aortic valve who received adequate warfarin therapy and to compare the tactics of patient management and therapeutic outcomes with other clinical cases.

Materials and methods. The patient was followed-up after aortic valve replacement for 2 years. During the visits, a general clinical examination, laboratory examinations – clinical blood test, blood glucose, urea, creatinine, bilirubin, INR, NT-proBNP, echocardiography were performed.

Results. The patient with a congenital heart defect, a condition after aortic valve replacement, mitral and tricuspid valve annuloplasty (15.03.2022) due to bicuspid aortic valve, combined aortic defect with predominance of stage III-IV regurgitation; stage III secondary arterial hypertension; chronic heart failure IIA, functional class III, stage C, reduced systolic left ventricular function; a two-chamber pacemaker due to complete AV blockade; paroxysmal atrial flutter presented to a cardiologist with worsening shortness of breath and weakness one month after a moderate COVID-19 infection. The patient received bisoprolol 5 mg,

amiodarone 200 mg, spironolactone 50 mg, perindopril 8 mg, warfarin 5 mg, INR was carefully controlled, at presentation – 3.7. Echocardiography revealed a left ventricular apex thrombus, a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) from 46 % to 38 %. Aspirin 75 mg/day, torasemide 10 mg/day, dapagliflozin 10 mg/day, and metabolic therapy were added to the treatment. After 1 month, the patient's condition improved, no thrombus was detected in the left ventricular cavity, LVEF increased to 46 %.

Conclusions. This case demonstrates the problem of careful cardiovascular system state monitoring in patients with prosthetic valves during and after COVID-19, since symptoms of heart cavity or valve thrombosis, worsening heart failure can be mistakenly considered as signs of a viral infection or respiratory failure.

Пандемія COVID-19 швидко поширилася країнами світу, спричинила істотне навантаження на системи охорони здоров'я та створила перешкоди для діагностики та лікування інших захворювань.

Відомо, що супутня кардіоваскулярна патологія асоційована з тяжчим перебігом COVID-19 і вищим показником смертності. До 57 % пацієнтів із симптомним перебігом COVID-19 мають артеріальну гіпертензію, до 17 % – ішемічну хворобу серця, до 7 % – серцеву недостатність. Разом із тим, інфікування COVID-19 може спричинити серцеві ускладнення, і найчастішими є порушення серцевого ритму, міокардит, інфаркт міокарда, розвиток серцевої недостатності.

Для пояснення всього спектра серцевих ускладнень хвороби пропонують використовувати термін «гострий COVID-19 кардіоваскулярний синдром» [1,2]. Автори досліджень вважають, що пошкодження міокарда відбувається різними шляхами: прямим вірусним пошкодженням кардіоміоцитів, імунною відповіддю Т-клітин, підвищеною кардіометаболічною потребою в кисні, руйнуванням атеросклеротичних бляшок під впливом активації цитокінів, цитокін-індукованим порушенням мікроциркуляції, тромботичним ураженням коронарних артерій і судин мікроциркуляторного русла. Вважають, що SARS-CoV-2 може прямо уражати кардіоміоцити, перичити та фібробласти через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту [1,2].

Особливу увагу приділяють вивченню тромбоемболічних ускладнень COVID-19. Перші аналітичні дані щодо тромбозів у разі інфікування коронавірусом одержали в період з 30 січня до 22 березня 2020 року на базі однієї з лікарень міста Ухань. До дослідження залучили 81 пацієнта з відділення інтенсивної терапії, які не отримували антикоагулянтів, 20 із них мали ускладнення – тромбоз вен нижньої кінцівки [3]. Дослідники з Університетської клініки міста Лілль з 27 лютого до 31 березня 2020 року виявили 22 пацієнтів із легеневою емболією зі 107 хворих, які перебували в реанімації. Для порівняння наведено відомості щодо кількості пацієнтів, які потрапляли до відділення інтенсивної терапії через грип за весь період 2019 року – 20 осіб, і троє з них мали тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) [4]. Масштабне дослідження здійснили в Австрії: проаналізували 66 досліджень, пов'язаних із коронавірусною інфекцією (загальна кількість пацієнтів – майже 28 000). Встановили, що тромбоз глибоких вен ускладнював захворювання у 23 % пацієнтів реанімаційного відділення й у 8 % хворих із легким і середньотяжким перебігом SARS-CoV-2. Загальний ризик виникнення тромбозу у госпіталізованих пацієнтів становив 14 % – це доволі високий показник порівняно з іншими респіраторними захворюваннями [4,5].

В аналітичному огляді 42 досліджень із загальною кількістю пацієнтів у понад 8000, що опублікований 20

листопада 2020 року командою дослідників із Каліфорнійського університету, наведено такі дані: загальна кількість тромбоемболій становить 21 %, у відділеннях інтенсивної терапії – 31 %; причиною смерті у 22 % випадків стала ТЕЛА, у 2 % обстежених виявлено тромби в артеріях, а отже шанси смерті на 74 % вищі у пацієнтів з ускладненнями, зокрема з тромбозом, ніж у хворих без нього [5].

Механізми, що спричиняють гіперкоагуляцію у хворих на інфекцію, викликану SARS-CoV-2, надзвичайно складні та багатофакторні за природою. Для розв'язання питання щодо частого виникнення тромбозу у хворих на COVID-19 потрібно звернути увагу на те, як впливає збудник інфекції на аспекти триади Вірхова. Доведено наявність РНК та інших елементів SARS-CoV-2 у клітинах ендотелію різних судин. Вірусне ураження індукує запалення, яке врешті призводить до ушкодження судинної стінки [6,7]. Ураження ендотеліоцитів спричиняє масивне вивільнення фактора Віллебранда, який є продуктом нормальних клітин інтими і головним кофактором для приєднання тромбоцита до матриксу. Фізичне ушкодження ендотелію призводить до підвищеної адгезії тромбоцитів [8]. Ушкоджений ендотелій зумовлює запалення, результатом якого є активація каскаду арахідонової кислоти та вивільнення тромбоксану A_2 , який також спричиняє адгезію тромбоцитів. Все це призводить до місцевого виснаження запасів Pgl_2 , який діє на противагу тромбоксану та підсилює антикоагуляцію [8]. Запалення індукує вивільнення клітинами прозапального медіатора інтерлейкіну-6, який відіграє провідну роль у розвитку такого важкого ускладнення, як цитокіновий штурм [8,9]. У відповідь на це гемостатична система збільшує свій потенціал у бік гіперкоагуляції та інгібує фібринолітичну систему [10].

Зниження активності фібринолітичної системи у хворих на COVID-19 підтверджено в експерименті за участі 44 пацієнтів Університетської клініки Колорадо. У результаті лабораторних досліджень виявлено, що у 25 пацієнтів абсолютно не відбувається лізис кров'яного згустка протягом 30 хвилин [11]. Окрім того, безпосереднє блокування ангіотензинперетворювального ферменту 2 та одного із його продуктів вібріоном SARS-CoV-2 призводить до посилення тромбоутворення та формування порівняно більших згустків. Це доведено експериментально на лабораторних тваринах [9].

Інші можливі механізми посиленого тромбоутворення під час COVID-19 – підвищення рівня V-фактора згортання крові – проакцелерину, збільшення утворення позаклітинних нейтрофільних пасток – NETs [12,13,14,15], аномальне збільшення білків системи комплементу в плазмі крові з відкладанням компонентів комплементу на стінках мікросудин легень [16].

За даними досліджень, гіперкоагуляція при COVID-19 лабораторно підтверджується підвищенням рівня D-димера та продуктів деградації фібрину, що асоційовані з тяжкістю перебігу захворювання [17]. На протипагу цьому, більшість пацієнтів мають нормальну тривалість протромбінового часу та нормальний чи вкорочений активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) [18].

У результаті дослідження зразків крові 24 пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби встановили середні показники системи коагуляції:

- нормальний або незначно подовжений протромбіновий час;
- збільшена чи нормальна кількість тромбоцитів (у середньому 348 000/мкл);
- підвищення рівня фібриногену (середнє значення – 680 мг/дл; діапазон – від 234 мг/дл до 1344 мг/дл);
- підвищення рівня D-димера (середнє значення – 4877 нг/мл; діапазон – від 1197 нг/мл до 16954 нг/мл);
- підвищення активності фактора VIII (в середньому 297 од./дл);
- значне підвищення антиген-фактора фон Віллебранда (середнє значення – 529; діапазон – від 210 до 863);
- скорочення часу реакції тромбоутворення у 50 % пацієнтів;
- скорочення часу згортання крові, що відповідає збільшенню продукції фібрину, – на 83 %;
- пригнічення лізису згустку через 30 хвилин у 100 % випадків [19].

Повідомлення про ризик тромбозів і тромбоемболій, що пов'язані з коронавірусним захворюванням, призвели до активного впровадження різних стратегій антикоагулянтної терапії в пацієнтів із COVID-19 й кардіоваскулярною патологією, а також без неї.

Відомості фахової літератури свідчать про необхідність профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із COVID-19, й увагу зосереджено передусім на венозній тромбоемболії. В узгоджувальних документах Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу (ISTH) та Американського коледжу кардіології (ACC) рекомендовано призначати профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів або нефракціонованого гепарину всім госпіталізованим пацієнтам [20]. Дослідники пропонують фармакологічну профілактику венозної тромбоемболії всім госпіталізованим пацієнтам із COVID-19, а для контролю – введення нефракціонованого гепарину анти-Ха, а не АЧТЧ через потенційне відхилення вихідних показників АЧТЧ у таких пацієнтів. Особам із підтвердженою венозною тромбоемболією рекомендовано повний тримісячний курс антикоагулянтної терапії [18,21].

Невирішеним залишається питання щодо регуляції гемостазу в пацієнтів, які до інфікування коронавірусом вже отримували антикоагулянти з різних причин, зокрема через фібриляцію передсердь, протезування клапанів серця, ТЕЛА, тромбоз вен нижніх кінцівок. Автори здебільшого рекомендують продовжити приймати антикоагулянти та здійснювати лабораторний контроль. Проблема курації пацієнтів із тромботичними ускладненнями та COVID-19 на фоні приймання антикоагулянтів порушена лише в окремих публікаціях, де описано клінічні випадки, та не має доказової бази [13,19,22,23,24].

Мета роботи

Описати клінічний випадок тромбозу верхівки лівого шлуночка на тлі інфікування COVID-19 у пацієнта з протезованим аортальним клапаном, котрий отримував адекватну варфаринотерапію; порівняти тактику ведення пацієнта та результат терапії з іншими клінічними випадками.

Матеріали і методи дослідження

Протягом 2 років під спостереженням перебував пацієнт після протезування аортального клапана. Під час візитів виконували загальноклінічне, лабораторне обстеження бази клінічної лабораторії КНП «Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології».

Виконували загальний аналіз крові, визначали рівні глюкози крові, сечовини, креатиніну, білірубину, МНВ, NT-proBNP. Ехокардіографію (ЕхоКГ) виконували на апараті Vivid S70 (GE Healthcare, США).

Клінічний випадок

Пацієнт Л. віком 49 років звернувся до кардіолога зі скаргами на виражену загальну слабкість, швидку втому при незначному фізичному навантаженні, задишку змішаного характеру при ходьбі на відстань до 200 м. Зі слів пацієнта та родичів, стан погіршився протягом двох тижнів.

З анамнезу та медичної документації відомо, що хворий має вроджену ваду серця – двостулковий аортальний клапан. Патологія виявлена в дитинстві, з підліткового віку пацієнт має аортальну недостатність. Хворого неодноразово консультували кардіохірурги, від запропонованого оперативного лікування відмовився. Майже 10 років пацієнт хворів на вторинну артеріальну гіпертензію, артеріальний тиск (АТ) підвищувався до 190/70 мм рт. ст.

У березні 2022 року звернувся на консультацію до кардіолога та кардіохірурга з приводу задишки, що посилювалася протягом року, коливань АТ від 150/40 до 190/70 мм рт. ст. Після обстеження підтверджено вроджену ваду серця, двостулковий аортальний клапан, аортальну недостатність III–IV ст. Виконали протезування штучним металевим клапаном, анулопластику мітрального та трикуспідального клапанів, ушивання вухка лівого передсердя. Післяопераційний період перебігав з ускладненнями, після оперативного втручання виникла повна атріовентрикулярна блокада, тому спочатку імплантовано тимчасовий, а згодом постійний двокамерний електрокардіостимулятор (ЕКС). У післяопераційному періоді виникали симптомні пароксизми тріпотіння передсердь, резистентні до медикаментозної терапії; їх купірували шляхом електроімпульсної терапії. Пароксизми тріпотіння передсердь, купірувані електричною кардіоверсією, також виникали двічі через 2 місяці після оперативного втручання на фоні терапії аміодароном.

Після оперативного лікування до часу звернення пацієнт отримував базисну терапію: біспролол 5 мг, аміодарон 200 мг, спіронолактон 50 мг, периндоприл 8 мг, варфарин 5 мг. За час погіршення стану протягом

кількох тижнів базисна терапія не змінювалась. Показник МНО пацієнт контролював ретельно, не менші ніж раз на місяць; цей показник утримувався в діапазоні від 2,0 до 3,5 протягом усього періоду лікування. Показник МНО за місяць до звернення – 3,4.

Місяць тому пацієнт захворів на COVID-19, підтверджений результатом ПЛР та ІФА. Захворювання мало середньотяжкий перебіг. Зі слів пацієнта, під час захворювання він мав такі симптоми: підвищення температури тіла до 38,5 °С протягом чотирьох діб, виражену загальну слабкість, головний біль і біль у м'язах, сухий надсадний кашель. Лікувався амбулаторно під наглядом сімейного лікаря, отримував симптоматичну терапію. На час звернення до кардіолога ПЛР-тест негативний, респіраторних симптомів немає.

Дані об'єктивного обстеження під час звернення до кардіолога: загальний стан середньої тяжкості, свідомість ясна. Будова тіла гіперстенічна. Зріст – 178 см, маса тіла – 105 кг. Шкіра бліда, чиста. Лімфатичні вузли не збільшені. Частота дихання в спокої – 18 за хвилину. Над легенями перкуторно – ясний легеневий звук, аускультативно – везикулярне дихання, хрипів немає. Пульс – 78 на хвилину, ритмічний. Артеріальний тиск – 140/80 мм рт. ст. на обох руках. Тони серця ритмічні, I тон на верхівці ослаблений, над аортою – мелодія протезованого клапана. Живіт м'який, безболісний. Край печінки – по краю правої реберної дуги, еластичний, безболісний. Помірні периферичні набряки до середини гомілок, симетричні.

ЕКГ: ритм синусовий з частотою 80 на хвилину, шлуночкові комплекси – графіка ЕКС.

Результати загального аналізу крові: гемоглобін – 135 г/л, лейкоцити – 7,0 Г/л, ШОЕ – 8 мм/год; еритроцити – 4,7 Т/л, тромбоцити – 330 Г/л. Лейкоцитарна формула: паличкоядерні нейтрофіли – 1 %, сегментоядерні нейтрофіли – 54 %, лімфоцити – 34 %, моноцити – 9 %, еозинофіли – 2 %.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза крові – 5,8 ммоль/л, білірубін загальний – 18,6 мкмоль/л, сечовина – 7,2 ммоль/л, креатинін – 95,2 ммоль/л; МНО – 3,7, NTproBNP – 340 пг/мл.

За даними ЕхоКГ пацієнта на час звернення виявили зміни порівняно з попереднім контрольним обстеженням (табл. 1). Ознаки дисфункції протеза аортального клапана не виявлені; діагностовано зниження скоротливої здатності лівого шлуночка (ЛШ) – 38 %, а попередній показник становив 46 %. Крім того, виявили округле утворення в порожнині ЛШ у ділянці верхівки, що визначили як тромб (рис. 1). Інші ехокардіографічні показники суттєво не відрізнялись від попередніх.

Враховуючи анамнестичні дані, пацієнту встановили діагноз: вроджена вада серця; стан після протезування аортального клапана, анулопластики мітрального та трикуспідального клапанів, ушивання вухка лівого передсердя (15.03.2022) з приводу двостулкового аортального клапана, комбінованої аортальної вади з перевагою недостатності III–IV ст.; вторинна артеріальна гіпертензія III ст. СН ІІА ІІІ ФК зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка; повна атріовентрикулярна блокада від 15.03.22, імплантація тимчасового ЕКС (15.03–09.04.22), імплантація двокамерного ЕКС 09.04.22, режим DDDR; пароксизмальна форма тріпотіння передсердь, елек-

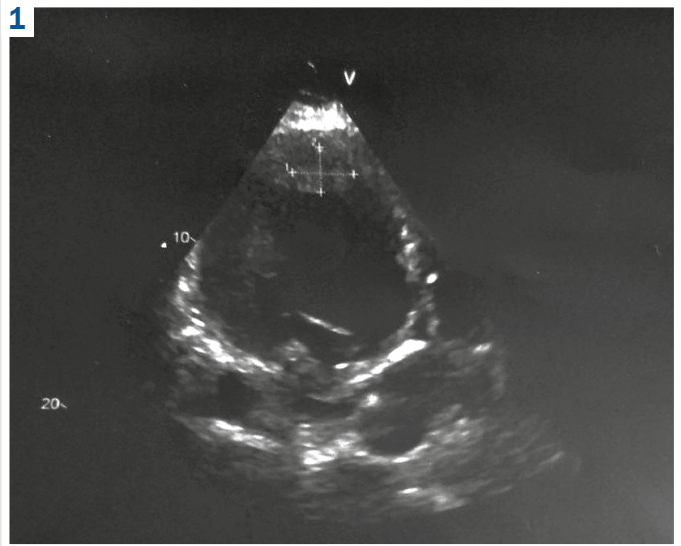


Рис. 1. Тромботичні маси в лівому шлуночку (ЕхоКГ).

трична кардіоверсія (01.04, 09.05, 13.05.22); тромб верхівки лівого шлуночка (01.10.23).

Пацієнту скорегували медикаментозну терапію. Враховуючи рекомендації Європейського кардіологічного товариства з лікування пацієнтів з вадами серця 2017 року, оскільки в пацієнта не виявлено обструкції протезу аортального клапана, для посилення анти-тромботичної терапії додано 75 мг ацетилсаліцилової кислоти щоденно. Додано також препарати діуретичної та метаболічної дії.

Загалом схема терапії пацієнта включала торасемід 10 мг/добу, периндоприл 8 мг/добу, спіронолактон 50 мг/добу, аміодарон 200 мг/добу, біспролол 5 мг/добу, варфарин 4,5 мг/добу, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу, дапагліфозин 10 мг/добу, розчин L-аргініну аспартату 5 мл тричі на добу.

Контрольний візит пацієнта до кардіолога відбувся через місяць. Пацієнт визначив покращення стану, зменшення задишки та загальної слабкості. Визначили МНО (результат становив 3,4), NTproBNP (результат – 245 пг/мл) та виконали ЕхоКГ.

За результатами ЕхоКГ, тромбу в порожнині ЛШ немає. Виявили позитивну динаміку щодо розміру порожнини серця: розмір лівого передсердя скоротився з 4,6 см до 4,4 см, правого передсердя – з 4,2 см до 4,0 см, правого шлуночка – з 2,9 см до 2,6 см. Кінцево-сistolічний розмір ЛШ (КСР ЛШ) зменшився за місяць з 6,3 см до 6,0 см, кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР ЛШ) – з 7,8 см до 7,6 см, кінцево-сistolічний об'єм ЛШ (КСО ЛШ) – з 192 мл до 178 мл, кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДО ЛШ) – з 322 мл до 304 мл. Покращилась скоротлива функція лівого шлуночка: ФВ ЛШ зросла до 46 % порівняно з попереднім значенням 38 %. Тиск у легеневій артерії зменшився в динаміці з 34 мм рт. ст. до 28 мм рт. ст. (табл. 1).

Пацієнту скасували приймання ацетилсаліцилової кислоти, зменшили дозу торасеміду до 5 мг/добу. Рекомендовано регулярний контроль МНО та ЕхоКГ.

Таблиця 1. Показники ехокардіографії в динаміці

Показник, одиниці вимірювання	До оперативного лікування (березень 2021 р.)	До захворювання на COVID-19 (серпень 2023 р.)	Під час звернення (01.10.23)	Після корекції лікування через 1 місяць
Корінь аорти, см	3,7	3,5	3,4	3,5
Аортальний клапан, розкриття стулок	двостулковий, стеноз I	протез	протез	протез
Аортальний клапан, регургітація	виражена, III	незначна параклапанна	незначна параклапанна	незначна параклапанна
РГ, аортальний клапан, мм рт. ст.	23	27	29	29
Ліве передсердя, см	5,1	4,6	4,6	4,4
Праве передсердя, см	4,0	4,1	4,2	4,0
Правий шлуночок, см	2,4	2,5	2,9	2,6
ТМШП, см	1,8	1,4	1,3	1,3
ТЗСЛШ, см	1,8	1,4	1,3	1,3
КДР ЛШ, см	9,1	7,8	7,8	7,6
КСР ЛШ, см	7,0	6,2	6,3	6,0
КДО ЛШ, мл	458	332	322	304
КСО ЛШ, мл	259	193	192	178
ФВ ЛШ, %	42	46	38	46
Е/а	1,1	1,3	1,3	1,3
Мітральний клапан, розкриття стулок	не змінено	не змінено	не змінено	не змінено
Мітральний клапан, регургітація	II	I	II	II
Трикуспідальний клапан, регургітація	II	I	I	I
Тиск в легеневій артерії, мм рт. ст.	43	27	34	28
Зони гіпо- та акінезу	дифузний	дифузний	дифузний	дифузний
Діастолічна дисфункція ЛШ	рестрикція	псевдонормалізація	рестрикція	рестрикція
Додаткові утворення в порожнинах серця	не виявлено	електрод ЕКС у ПП, ПШ	електрод ЕКС у ПП, ПШ. У порожнині ЛШ – округле утворення – тромб (розмір – до 1 см у діаметрі)	Електрод ЕКС у ПП, ПШ

Обговорення

Наведений випадок порушує проблему курації пацієнтів кардіологічного профілю у разі захворювання на COVID-19. Особливу увагу треба звертати на пацієнтів із протезованими клапанами, які вже отримують антикоагулянтну терапію та потребують її ретельного контролю.

Відомо, що дисбаланс системи коагуляції крові при коронавірусній інфекції є найнебезпечнішим проявом захворювання, але відомостей щодо можливого тромбоутворення на фоні постійного застосування антикоагулянтів вкрай мало. Автори досліджень умовно поділяють пацієнтів із COVID-19 на групи залежно від приймання антикоагулянтів: хворі, у котрих гіперкоагуляція є наслідком інфікування, та пацієнти, які вже отримують антикоагулянти з різних причин. Саме у хворих другої групи потрібно ретельно оцінювати та контролювати дозування препарату, оцінювати взаємодію з іншими медикаментами під час лікування COVID-19 [25].

За даними наукової літератури, саме в пацієнтів із механічними клапанами варфарин завжди залишається препаратом вибору [25,26,27]. У дослідженні A. Allione et al. описано клінічний випадок інтерстиціальної пневмонії при COVID-19 у пацієнта, який мав протезований клапан та приймав варфарин. Показник МНО в цього хворого перевищував цільовий, приймання препарату призупинено до повернення МНО до значень 2,5–3,5, а потім відновлено. Через кілька днів стан пацієнта погіршився, у нього діагностовано ТЕЛА. Хворий переведений на лікування низькомолекулярним гепарином. Автори наголошують, що тромботичні ускладнення можливі навіть у пацієнтів із високим значенням МНО [25].

У клінічному випадку, який ми описали, також утворився тромб у порожнині ЛШ у пацієнта з рівнем МНО

понад 3,5 і попереднім ретельним контролем цього показника.

Omidi N. et al. опублікували результати власних спостережень щодо особливостей коагуляції в госпіталізованих через COVID-19 пацієнтів із протезованими клапанами серця. Усі хворі отримували противірусну терапію (лопінавір або озельтамівір). Автори встановили, що антивірусна терапія може бути причиною неконтрольованого МНО, оскільки вони спостерігали зростання цього показника [19].

Kow C. S. et al. акцентували на алгоритмі варфаринотерапії в амбулаторних пацієнтів під час пандемії COVID-19. Зокрема, автори наголосили на доцільності самотестування за допомогою портативних коагулометрів і контролю в телефонному режимі з лікарем для зменшення навантаження на систему охорони здоров'я [28]. Відомо, що британські керівництва з тромбозу рекомендують збільшити інтервал між контролем показника МНО до восьми чи навіть десяти тижнів у пацієнтів із стабільним рівнем МНО, але відбір таких пацієнтів має бути дуже ретельним [2,19,24,27]. Ці питання залишаються дискусійними через відомі випадки малосимптомного перебігу COVID-19, при яких все ж можливі розлади системи коагуляції.

Manghat N. et al. описали власний клінічний випадок тромбозу протеза аортального клапана на 14 день післяопераційного періоду в пацієнтки, яка захворіла на COVID-19. Відомо, що хвора отримувала ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг. Діагноз тромбозу підтверджено за результатами комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії. Після цього до терапії додано гепарин внутрішньовенно під контролем АЧТЧ і варфарин до досягнення цільового

МНО 2,5–3,5. Через 11 днів виявлено повну резольцію тромботичних мас [13].

Американські дослідники здійснили огляд клінічних випадків тромбозів протезованих клапанів під час інфікування COVID-19, що передбачав аналіз усіх опублікованих досліджень щодо тромбозів і механічних, і біологічних протезів. Як найчастіші фактори ризику тромбозів автори визначили неадекватну антикоагуляцію, фібриляцію передсердь, нещодавню інфекцію, рівні фібриногену та D-димера в плазмі. Крім того, частота випадків тромбозу клапанів найвища протягом раннього післяопераційного періоду і для механічних, і біопротезних клапанів. Втім, дослідники зауважили, що група пацієнтів гетерогенна, а отже проблема потребує продовження вивчення [24].

Отже, погляди науковців щодо лабораторного контролю системи коагуляції крові та призначення антикоагулянтів у разі виникнення тромботичних ускладнень різняться.

Висновки

1. Наведений клінічний випадок підтверджує необхідність ретельного оцінювання стану пацієнта, який хворів на COVID-19 і мав кардіохірургічне втручання в анамнезі – протезування аортального клапана.

2. Приймання пероральних коагулянтів не убезпечує пацієнтів із коронавірусною інфекцією від можливих тромботичних ускладнень.

3. Лише спостереження за симптомами пацієнта, своєчасне лабораторне та ЕхоКГ обстеження дають змогу виявити й ефективно лікувати можливі ускладнення.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів коагуляції у разі захворювання на COVID-19 у пацієнтів, котрі отримують антикоагулянтну терапію з приводу серцево-судинної патології, для профілактики тромботичних ускладнень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.06.2024

Після доопрацювання / Revised: 08.07.2024

Схвалено до друку / Accepted: 17.07.2024

Відомості про авторів:

Распутіна Л. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1230-4039

Діденко Д. В., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1987-2883

Information about the authors:

Rasputina L. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Didenko D. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

References

- Hendren NS, Drazner M, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
- Ranard LS, Fried JA, Abdalla M, Anstey DE, Givens RC, Kumaraiah D, et al. Approach to Acute Cardiovascular Complications in COVID-19 Infection. *Circ Heart Fail*. 2020;13(7):e007220. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007220
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-4. doi: 10.1111/jth.14830
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Susen S. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19. *Circulation*. 2020;142(2):184-6. doi: 10.1161/circulationaha.120.047430
- Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562-9. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
- Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529-43. doi: 10.1007/s10067-020-05275-1
- Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(6):650-8. doi: 10.1055/s-0035-1556730
- Wright FL, Vogler TO, Moore EE. Fibrinolysis shutdown correlates to thromboembolic events in severe COVID-19 infection. *J Am Coll Surg*. 2020;231(2):193-203. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.0077
- Ma AC, Kubes P. Platelets, neutrophils, and neutrophil extracellular traps (NETs) in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2008;6(3):415-20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02865.x
- Manghat NE, Hamilton MCK, Joshi NV, Vohra HA. Acute postoperative thrombosis of an aortic valve prosthesis and embolic myocardial infarction in a coronavirus disease 2019 (COVID-19)-positive patient-an unrecognized complication. *JTCVS Tech*. 2020;4:111-3. doi: 10.1016/j.xjtc.2020.09.020
- Stefely JA, Christensen BB, Gogakos T, Cone Sullivan JK, Montgomery GG, Barranco JP, et al. Marked factor V activity elevation in severe COVID-19 is associated with venous thromboembolism. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1522-30. doi: 10.1002/ajh.25979
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):e138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999
- Magro C, Mulvey J, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42. doi: 10.1111/jth.14850
- Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81. doi: 10.1007/s11239-020-02138-z
- Omidi N, Forouzannia SK, Poorhosseini H, Tafti SH, Salehbeigi S, Lotfi-Tokaldany M. Prosthetic heart valves and the COVID-19 pandemic era: What should we be concerned about? *J Card Surg*. 2020;35(10):2500-5. doi: 10.1111/jocs.14707
- Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25(5):471-8. doi: 10.1177/1358863X20932640
- Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):937-48. doi: 10.1055/s-0040-1710019

22. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, Jimenez D, Burton JR, Der Nigoghossian C, et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1004-24. doi: [10.1055/s-0040-1713152](https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152)
23. Gisbert G, Urrutia V, Benita MA, Chaume A, Jofresa A, Arango A, et al. Bioprosthetic Valve Thrombosis and Obstruction Secondary to COVID-19. *Can J Cardiol.* 2021;37(6):938.e3-938.e6. doi: [10.1016/j.cjca.2020.10.008](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.10.008)
24. Trieu TK, Birkeland K, Kimchi A, Kedan I. Comprehensive collection of COVID-19 related prosthetic valve failure: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2023;55(3):474-89. doi: [10.1007/s11239-022-02746-x](https://doi.org/10.1007/s11239-022-02746-x)
25. Allione A, Giamello JD, Bernardi S, Paglietta G, Cavalot GL, Dutto LA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and prosthetic heart valve: An additional coagulative challenge. *World J Emerg Med.* 2020;11(4):258-9. doi: [10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.04.009](https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.04.009)
26. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-91. doi: [10.1093/eurheartj/ehx391](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391)
27. Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e576S-e600S. doi: [10.1378/chest.11-2305](https://doi.org/10.1378/chest.11-2305)
28. Kow C, Sunter W, Bain A, Zaidi S, Hasan S. Management of Outpatient Warfarin Therapy amid COVID-19 Pandemic: A Practical Guide. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;26:1-9. doi: [10.1007/s40256-020-00415-z](https://doi.org/10.1007/s40256-020-00415-z)