

Вплив діастолічної дисфункції на когнітивні порушення та прогноз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

О. О. Нудченко^{ID}*, А. Е., Л. І. Конопляник^{ID}*, А. Е., Н. А. Кожухарьова^{ID}*, А. Е., М. М. Долженко^{ID}*, А. С. F

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

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

Ключові слова:

діастолічна дисфункція, когнітивні порушення, тиск наповнення лівого шлуночка, ішемічна хвороба серця, кінцева точка.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 4-10

*E-mail: alnudchenko@ukr.net

Мета роботи – оцінити вплив діастолічної дисфункції лівого шлуночка на когнітивні порушення та прогноз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали та методи. На кафедрі кардіології НМАПО імені П. Л. Шупика виконали загальноклінічне обстеження та динамічне спостереження за 110 хворими, які отримували лікування у 2014–2016 рр. із приводу ішемічної хвороби серця. У всіх пацієнтів у період від 6 до 24 місяців була госпіталізація з приводу перкутанного коронарного втручання, ПІМ із чи без елевачії сегмента ST або нестабільної стенокардії. Критерії виключення з дослідження: гострі інфекційні захворювання, алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів; наявність протезованих клапанів серця, виражені ревматичні або дегенеративні зміни мітрального клапана; наявність в анамнезі чи під час ЕКГ фібриляції/тріпотіння передсердь; ГПМК в анамнезі. Пацієнтів поділили на три групи залежно від стадії діастолічної дисфункції: перша – 39 хворих на ІХС із нормальною діастолічною функцією; друга – 43 пацієнти з ІХС і діастолічною дисфункцією за типом порушення релаксації; третя – 28 осіб з ІХС і діастолічною дисфункцією за типом псевдонормалізації або рестрикції. Крім клінічного обстеження, з'ясування анамнезу, всім пацієнтам виконали ехокардіографічне дослідження, ультразвукове дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій, біохімічний аналіз крові, тестування за шкалами когнітивної функції. Статистичний аналіз результатів виконали, використовуючи програми Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Дані наведені як середнє арифметичне $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$) або у відсотках для категоріальних значень з обрахуванням χ^2 Пірсона. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Характер розподілу даних визначали розрахунковим методом Шапіро–Вілکا (гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася при значеннях $p < 0,05$). Кінцеві точки аналізували шляхом будівництва кривої Каплана–Меєра. Статистично значущі відмінності кривих виживаності оцінювали за допомогою тесту Вілкоксона–Гехана ($p < 0,05$).

Результати. За результатами однофакторного рангового дисперсного аналізу Крускала–Воліса, показник стану діастолічної функції мав вірогідний вплив на загальну кількість балів за шкалою MMSE ($p = 0,0002$). Аналіз факторів ризику виникнення когнітивної дисфункції за шкалою MMSE показав, що ймовірність розвитку когнітивної дисфункції найбільше підвищувалась у разі збільшення показника E/e' (ВШ 6,03, 95 % ДІ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), погіршення стану діастолічної функції (ВШ 3,18, 95 % ДІ 1,18–8,59, $p = 0,023$), а також при збільшенні рівня Hb1AC (ВШ 2,65, 95 % ДІ 1,08–6,48, $p = 0,033$). Ймовірність розвитку когнітивної дисфункції за шкалою MoCA підвищувалась тільки при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95 % ДІ 1,18–6,94, $p = 0,020$). За результатами прямої множинної логістичної регресії, серед таких показників, як ТНЛШ (E/e'), вік пацієнта, ступінь ГХ, стадія ГХ, стадія ХСН, ФВ ЛШ, ФК стенокардії, вік встановлення ССЗ, тривалість ССЗ, кількість років освіти, статус куріння, приймання статинів, САТ, ДАТ, рівень загального холестерину, рівень HbA1C, ІММЛШ та індекс об'єму ЛП, після виключення статистично незначущих і неінформативних тільки показник ТНЛШ вірогідно впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95 % ДІ 1,11–1,47; $p = 0,0007$). Площа під кривою AUC становила 0,76, стандартна похибка –0,05, 95 % ДІ –0,667–0,838. Чутливість і специфічність показника E/e', більшого за 10,5, щодо когнітивних порушень за шкалою MMSE дорівнювали 56,2 % і 87,2 % відповідно. Під час аналізу всіх кінцевих точок залежно від групи ДД виявили статистично вірогідні розбіжності кривих Каплана–Меєра щодо розвитку фібриляції передсердь ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,016$, $p_{2,3} = 0,002$ відповідно), а також щодо госпіталізацій з приводу СН ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,07$, $p_{2,3} = 0,006$ відповідно).

Висновки. Виявили статистично значущий вплив ДД на розвиток когнітивних порушень у пацієнтів з ІХС. Ризик розвитку когнітивних порушень за шкалою MMSE найбільше підвищувався в разі зростання показника ТНЛШ (ВШ 6,03, 95 % ДІ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), а за шкалою MoCA підвищувалась лише при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95 % ДІ 1,18–6,94, $p = 0,02$). За результатами прямої множинної логістичної регресії, серед численних факторів ризику тільки показник ТНЛШ вірогідно впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95 % ДІ 1,11–1,47; $p = 0,0007$). Аналізуючи всі кінцеві точки залежно від групи ДД, виявили статистично вірогідні розбіжності кривих Каплана–Меєра щодо розвитку фібриляції передсердь ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,016$, $p_{2,3} = 0,002$ відповідно) і госпіталізацій з приводу серцевої недостатності ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,07$, $p_{2,3} = 0,006$ відповідно), але не випадків смерті, інсульту, гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії чи ревазуляризації коронарних артерій.

Influence of diastolic dysfunction on cognitive impairment and prognosis in patients with coronary artery disease

O. O. Nudchenko, L. I. Konoplianyk, N. A. Kozhukharova, M. M. Dolzhenko

The aim of the study is to evaluate the influence of left ventricular diastolic dysfunction on cognitive impairment and prognosis in patients with coronary artery disease.

Materials and methods. A total of 110 patients, treated for coronary artery disease (CAD) between 2014–2016, underwent a general clinical examination and dynamic follow-up at the Cardiology Department of P. L. Shupyk NMAPE. All the patients had

hospitalizations for percutaneous coronary intervention, acute myocardial infarction with or without ST-segment elevation, or unstable angina within 6 months to 24 months before the examination. Exclusion criteria were acute infectious diseases, alcohol dependence, drug addiction, mental disorders; prosthetic heart valves, severe rheumatic or degenerative changes of the mitral valve; a history (or ECG recording) of atrial fibrillation / flutter or stroke. The patients were divided into three groups depending on the stage of diastolic dysfunction: the first group consisted of 39 patients with CAD and normal diastolic function; the second – 43 patients with CAD and diastolic dysfunction (DD) of the impaired relaxation type; the third – 28 patients with CAD and DD of pseudonormalization or restriction types. In addition to clinical examination and medical history taking, all the patients underwent echocardiographic examination, ultrasound examination of the brachiocephalic arteries at the extracranial level, biochemical blood analysis, as well as a testing based on cognitive function scales. Statistical analysis of the data obtained was carried out using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. The data were presented as arithmetic mean $\pm$ standard deviation ($M \pm SD$) or as a percentage for categorical values with Pearson's Chi-square (χ^2) calculation. Differences in mean values were considered statistically significant at $P < 0.05$. The normality of the data distribution was checked using the Shapiro-Wilk test (a hypothesis of the normal distribution was rejected at values of $P < 0.05$). Endpoint analysis was performed by constructing Kaplan–Meier curves. Statistically significant differences in the survival curves were assessed using the Gehan's–Wilkoxon test ($P < 0.05$).

Results. According to the results of the Kruskal–Wallis one-way analysis of variance, the state of diastolic function appeared to have a significant effect on the total score on the MMSE scale ($P = 0.0002$). Analysis of the risk factors for the onset of cognitive dysfunction, according to the MMSE scale indicators, showed that the probability of developing cognitive dysfunction greatly increased with an increase in the E/e' value (OR 6.03, 95 % CI 2.32–15.69, $P = 0.0002$), worsening of the diastolic function state (OR 3.18, 95 % CI 1.18–8.59, $P = 0.023$), as well as with an increase in the HbA1c level (OR 2.65, 95 % CI 1.08–6.48, $P = 0.033$). The probability of developing cognitive dysfunction on the MoCA scale increased only with worsening of diastolic function (OR 2.86, 95 % CI 1.18–6.94, $P = 0.020$ pectoris functional class, age of cardiovascular disease (CVD) diagnosis, CVD duration, a number of years of education, smoking status, statin intake, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, total cholesterol level, HbA1c level, left ventricular mass index (LVMI) and left atrial (LA) volume index after excluding statistically insignificant and uninformative ones, only the LVFP indicator significantly influenced the total score on the MMSE scale (OR 1.28, 95 % CI 1.11–1.47; $P = 0.0007$). The area under the AUC curve was 0.76, the standard error was 0.05, and 95 % CI was 0.667–0.838. At the same time, the sensitivity and specificity of the E/e' value above 10.5, in relation to cognitive impairments on the MMSE scale were 56.2 % and 87.2 %, respectively. When analyzing all endpoints depending on the DD group, a statistically significant difference in the Kaplan–Meier curves with respect to atrial fibrillation was revealed ($P_{1,2} = 0.55$, $P_{1,3} = 0.016$, $P_{2,3} = 0.002$, respectively). There was also a statistically significant difference in the Kaplan–Meier curves relative to hospitalizations for heart failure ($P_{1,2} = 0.55$, $P_{1,3} = 0.07$, $P_{2,3} = 0.006$, respectively).

Conclusions. A statistically significant effect of DD on the development of cognitive impairment in patients with coronary artery disease was revealed. The risk of developing cognitive impairment according to the MMSE scale increased mostly with the LVFP value increase (OR 6.03, 95 % CI 2.32–15.69, $P = 0.0002$), and according to the MoCA scale – with the stage of diastolic function worsening (OR 2.86, 95 % CI 1.18–6.94, $P = 0.02$). The results of direct multiple logistic regression found that among the numerous risk factors, only the LVFP indicator significantly influenced the MMSE total score (OR 1.28, 95 % CI 1.11–1.47; $P = 0.0007$). The analysis of all endpoints between the diastolic dysfunction groups showed that the Kaplan–Meier curves separated to become statistically significantly different in the development of atrial fibrillation ($P_{1,2} = 0.55$, $P_{1,3} = 0.016$, $P_{2,3} = 0.002$, respectively) and hospitalization for cardiac failure ($P_{1,2} = 0.55$, $P_{1,3} = 0.07$, $P_{2,3} = 0.006$, respectively), but not in all-cause-deaths, stroke, acute myocardial infarction, unstable angina or coronary revascularization.

Key words:

diastolic dysfunction, cognitive impairment, left ventricular filling pressure, ischemic heart disease, endpoint determination.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 4-10

Влияние диастолической дисфункции на когнитивные нарушения и прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца

А. О. Нудченко, Л. И. Конопляник, Н. А. Кожухарёва, М. Н. Долженко

Цель работы – оценить влияние диастолической дисфункции левого желудочка на когнитивные нарушения и прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. На кафедре кардиологии НМАПО имени П. Л. Шупика проведено общеклиническое обследование и динамическое наблюдение за 110 больными, получавшими лечение в 2014–2016 гг. по поводу ишемической болезни сердца. У всех пациентов в период от 6 месяцев до 24 месяцев была госпитализация по поводу перкутанного коронарного вмешательства, ОИМ с или без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардии. Критерии исключения из исследования: острые инфекционные заболевания, алкогольная зависимость, наркомания, наличие психических расстройств; наличие протезированных клапанов сердца, выраженные ревматические или дегенеративные изменения митрального клапана; наличие в анамнезе или при регистрации ЭКГ фибрилляции / трепетания предсердий; ОНМК в анамнезе. Пациентов поделили на три группы в зависимости от стадии диастолической дисфункции: первая – 39 больных ИБС с нормальной диастолической функцией; вторая – 43 пациентов с ИБС и диастолической дисфункцией по типу нарушения релаксации; третья – 28 больных ИБС с диастолической дисфункцией по типу псевдонормализации или рестрикции. Кроме клинического обследования, сбора анамнеза, всем пациентам выполнили эхокардиографическое исследование, ультразвуковое исследование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, биохимический анализ крови, тестирование по шкалам когнитивных функций. Статистический анализ результатов проведен с использованием программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Данные представлены как среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) или в процентах для категориальных значений с вычислением хи-квадрата (χ^2) Пирсона. Различия средних значений считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Характер распределения данных определяли расчетным методом Шапиро–Уилка (гипотеза о нормальности распределения отклонялась при значениях $p < 0,05$). Анализ конечных точек проведен путем построения кривой Каплана–Мейера. Оценку статистически значимых различий кривых выживаемости проводили с помощью теста Вилкоксона–Гехана ($p < 0,05$).

Ключевые слова:

диастолическая дисфункция, когнитивные нарушения, давление наполнения левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, конечной точки определение.

Запорожский медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 4-10

Результаты. По результатам однофакторного рангового дисперсного анализа Крускала–Уоллиса, показатель состояния диастолической функции имел достоверное влияние на общее количество баллов по шкале MMSE ($p = 0,0002$). Анализ факторов риска возникновения когнитивной дисфункции по показателям по шкале MMSE показал, что вероятность развития когнитивной дисфункции наиболее повышалась при увеличении показателя E/e' (ОШ 6,03, 95 % ДИ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), ухудшении состояния диастолической функции (ОШ 3,18, 95 % ДИ 1,18–8,59, $p = 0,023$), а также при увеличении уровня Hb1AC (ОШ 2,65, 95 % ДИ 1,08–6,48, $p = 0,033$). Вероятность развития когнитивной дисфункции по шкале MoCA повышалась только при ухудшении состояния диастолической функции (ОШ 2,86, 95 % ДИ 1,18–6,94, $p = 0,020$). По результатам прямой множественной логистической регрессии, что среди таких показателей, как ДНЛЖ (E/e'), возраст пациента, степень ГБ, стадия ГБ, стадия ХСН, ФВ ЛЖ, ФК стенокардии, возраст установления ССЗ, продолжительность ССЗ, количество лет образования, статус курения, прием статинов, САД, ДАД, уровень общего холестерина, уровень HbA1c, ИММЛЖ и индекс объема ЛП, после исключения статистически незначимых и неинформативных только показатель ДНЛЖ достоверно влиял на общее количество баллов по шкале MMSE (ОШ 1,28, 95 % ДИ 1,11–1,47; $p = 0,0007$). Площадь под кривой AUC составила 0,76, стандартная ошибка – 0,05, 95 % ДИ – 0,667–0,838. Чувствительность и специфичность показателя E/e' , превышающего 10,5, в отношении когнитивных нарушений по шкале MMSE составили 56,2 % и 87,2 % соответственно. При анализе всех конечных точек в зависимости от группы ДД установлено статистически достоверное различие кривых Каплана–Мейера относительно ФП ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,016$, $p_{2,3} = 0,002$ соответственно), а также относительно госпитализаций по поводу СН ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,07$, $p_{2,3} = 0,006$ соответственно).

Выводы. Установлено статистически значимое влияние ДД на развитие когнитивных нарушений у пациентов с ИБС. Риск развития когнитивных нарушений по шкале MMSE больше повышался при росте показателя ДНЛШ (ОШ 6,03, 95 % ДИ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), по шкале MoCA – при ухудшении стадии диастолической функции (ОШ 2,86, 95 % ДИ 1,18–6,94, $p = 0,02$). По результатам прямой множественной логистической регрессии, среди многочисленных факторов риска только показатель ДНЛШ достоверно влиял на общее количество баллов по шкале MMSE (ОШ 1,28, 95 % ДИ 1,11–1,47; $p = 0,0007$). При анализе всех конечных точек в зависимости от группы ДД отмечено статистически достоверное расхождение кривых Каплана–Мейера по развитию фибрилляции предсердий ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,016$, $p_{2,3} = 0,002$ соответственно) и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,07$, $p_{2,3} = 0,006$ соответственно), но не случаев смерти, инсульта, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или реваскуляризации коронарных артерий.

Чималу увагу приділяють вивченню діастолічної дисфункції (ДД) лівого шлуночка та її впливу на розвиток ускладнень і прогноз пацієнтів кардіологічного профілю. Поширеність ДД збільшується і нині перевищує поширеність систолічної дисфункції [1]. За даними систематичного огляду, ДД діагностують у майже 36 % пацієнтів, старших за 60 років [2]. Останніми роками вивчають взаємозв'язок між наявністю ДД і розвитком когнітивних порушень у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

У дослідженні Rotterdam Study [3] взяли участь 3291 осіб віком 59–98 років, в яких на початок дослідження не було ішемічної хвороби серця (ІХС), фібриляції передсердь (ФП), хронічної серцевої недостатності (ХСН), інсульту чи деменції в анамнезі. Виявилось, що гірша діастолічна функція асоційована з розвитком інсультів, деменції та німих інфарктів головного мозку, визначених за даними магнітно-резонансного дослідження.

У дослідженні [4] виявили, що розміри лівого передсердя (ЛП) незалежно асоційовані з когнітивною функцією. Відомо, що розміри ЛП пов'язані з діастолічною дисфункцією і тиском наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ). За результатами дослідження, діаметр ЛП асоційований зі зниженням когнітивної функції незалежно від демографічних чи клінічних показників. Не виявили вірогідний зв'язок між показником систолічної функції та когнітивними порушеннями. Ймовірний механізм розвитку когнітивних порушень у пацієнтів зі збільшеними розмірами ЛП – секреція передсердного натрійуретичного пептиду (ANP) у відповідь на підвищений тиск у ЛП. Відомо, що ANP бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів, включаючи натрійурез, діурез і вазодилатацію – фактори, що часто пов'язують із розвитком когнітивних порушень [5–8].

У дослідженні [9] оцінювали зв'язок між ехокардіографічними параметрами пацієнтів і когнітивною дисфункцією, яку визначали як кількість балів за шкалою Монреальської шкали оцінювання когнітивних функцій

(MoCA). Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз (скорегований на вік, стать та інші важливі клінічні фактори) показав: відношення шансів (ВШ) ЛКП удвічі більше за наявності когнітивних порушень порівняно з нормальними гемодинамічними показниками серця ($p = 0,03$). Предиктором легких когнітивних порушень також був ТНЛШ (скореговане ВШ 1,07 на кожне підвищення на одиницю показника E/e' , $p = 0,022$), але не структурні параметри серця.

Низка дослідників припускають, що погіршення діастолічної функції спричиняє розвиток серцевої недостатності, а також є предиктором смерті від усіх причин, хоча результати досліджень виявилися неоднорідними, і в дослідження залучали пацієнтів із різними кардіологічними патологіями. Отже, остаточно не вирішене питання щодо впливу наявності діастолічної дисфункції на розвиток когнітивних порушень, а також на прогноз у пацієнтів із доведеною ІХС.

Мета роботи

Оцінити вплив діастолічної дисфункції лівого шлуночка на когнітивні порушення і прогноз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі кардіології НМАПО імені П. Л. Шупика здійснили загальноклінічне обстеження та динамічне спостереження за 110 хворими, які отримували лікування у 2014–2016 рр. із приводу ішемічної хвороби серця. У всіх пацієнтів у період від 6 місяців до 24 місяців була госпіталізація з приводу перкутанного коронарного втручання, ГІМ з чи без елевачії сегмента ST або нестабільної стенокардії. Критерії виключення з дослідження: гострі інфекційні захворювання, алкогольна залежність,

наркоманія, наявність психічних розладів; наявність протезованих клапанів серця, виражені ревматичні або дегенеративні зміни мітрального клапана; наявність в анамнезі чи під час реєстрації ЕКГ фібриляції/тріпотіння передсердь; гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі.

Після встановлення відповідності критеріям залучення/виключення залежно від результатів ехокардіографічного дослідження, згідно з чинними рекомендаціями [10], залежно від E/e' , який показує тиск наповнення лівого шлуночка, а також показників E/A , індексованого об'єму ЛШ, швидкості ТР сформували три групи хворих:

– перша – 39 пацієнтів з ІХС із показником $E/e' < 10$, $E/A \leq 0,8$, індексованим об'ємом ЛП < 34 мл/м², що відповідає нормальному ТНЛШ і нормальній діастолічній функції ЛШ;

– друга – 43 особи з ІХС із показником $E/e' < 10$, $E/A \leq 0,8$, що відповідає низькому або нормальному ТНЛШ, ДД за типом порушення релаксації;

– третя – 28 хворих на ІХС із показником $E/e' > 10$, $E/A > 0,8$, індексованим об'ємом ЛП > 34 мл/м², що відповідає невизначеному чи підвищеному ТНЛШ, ДД за типом псевдонормалізації або рестрикції;

Крім клінічного обстеження, з'ясування анамнезу та інформації щодо препаратів, які пацієнти отримують, аналізу медичної документації, всім хворим виконали ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ), ультразвукове дослідження екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій, біохімічний аналіз крові, тестування за валідованими шкалами й опитувальниками для визначення наявності та ступеня когнітивних порушень (MMSE, MoCA).

Статистичний аналіз результатів виконали, використовуючи програми Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics v.23. Дані наведені як середнє арифметичне $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$) або у відсотках для категоріальних значень з обрахуванням χ^2 Пірсона. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Характер розподілу даних визначали розрахунковим методом Шапіро–Вілکا (гіпотеза про нормальність розподілу відхилялася при значеннях $p < 0,05$). Кінцеві точки аналізували шляхом будування кривої Каплана–Мейєра. Статистично значущі відмінності кривих виживаності оцінювали за допомогою тесту Вілкоксона–Гехана ($p < 0,05$).

Результати

Середній вік у I групі становив $57,9 \pm 8,7$ року, II – $61,4 \pm 8,9$, III – $61,4 \pm 8,5$ року, без вірогідної різниці між групами ($p_{1,2} = 0,07$; $p_{1,3} = 0,13$; $p_{2,3} = 0,89$).

За результатами офісного вимірювання артеріального тиску (АТ), рівні САТ і ДАТ у першій групі становили $135,6 \pm 15,4$ мм рт. ст. і $82,6 \pm 7,5$ мм рт. ст.; у другій групі – $140,5 \pm 22,8$ мм рт. ст. і $85,5 \pm 11,5$ мм рт. ст.; у третій – $141,2 \pm 15,5$ мм рт. ст. і $86,5 \pm 10,6$ мм рт. ст. відповідно. Різниця за рівнями САТ і ДАТ між групами невірогідна.

Підвищений АТ під час офісного вимірювання зареєстрували у 25,6 % пацієнтів I групи, 37,2 % осіб II групи, 35,7 % хворих III групи. Різниця за цими показниками між групами невірогідна ($p > 0,05$).

Різниця між поширеністю стенозуювального атеросклерозу екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій також невірогідна ($p > 0,05$).

За результатами однофакторного рангового дисперсного аналізу Крускала–Воліса, показник стану діастолічної функції мав вірогідний вплив на загальну кількість балів за шкалою MMSE ($p = 0,0002$).

Аналіз факторів ризику виникнення когнітивної дисфункції за показниками шкали MMSE показав: вірогідність розвитку когнітивної дисфункції найбільше підвищувалася в разі збільшення показника E/e' (ВШ 6,03, 95 % ДІ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), погіршення стану діастолічної функції (ВШ 3,18, 95 % ДІ 1,18–8,59, $p = 0,023$), при збільшенні рівня Hb1AC (ВШ 2,65, 95 % ДІ 1,08–6,48, $p = 0,033$). Вірогідність розвитку когнітивної дисфункції за шкалою MoCA підвищувалась тільки при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95 % ДІ 1,18–6,94, $p = 0,020$).

За результатами прямої множинної логістичної регресії, серед таких показників, як ТНЛШ (E/e'), вік пацієнта, ступінь ГХ, стадія ГХ, стадія ХСН, ФВ ЛШ, ФК стенокардії, вік встановлення ССЗ, тривалість ССЗ, кількість років освіти, статус куріння, приймання статинів, САТ, ДАТ, рівень загального холестерину, рівень HbA1C, iMMЛШ та індекс об'єму ЛП, після виключення статистично незначущих і неінформативних тільки показник ТНЛШ вірогідно впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95 % ДІ 1,11–1,47; $p = 0,0007$). Площа під кривою АUC становила 0,76, стандартна похибка – 0,05, 95 % ДІ – 0,667–0,838. Чутливість і специфічність показника E/e' , більшого за 10,5, щодо когнітивних порушень за шкалою MMSE становили 56,2 % і 87,2 % відповідно.

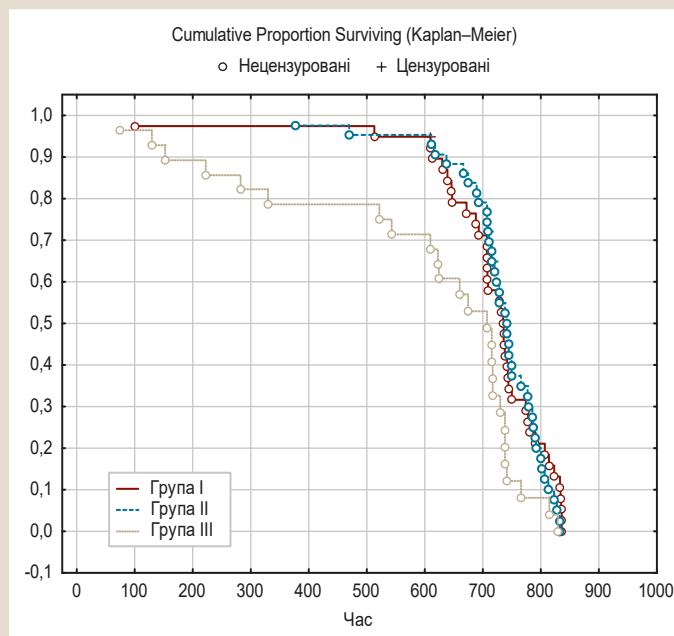
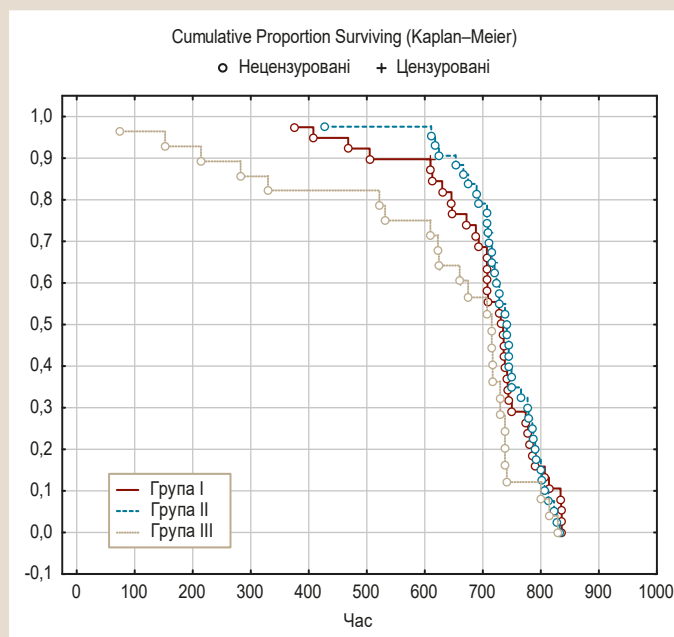
Для оцінювання прогностичного значення ДД у пацієнтів з ІХС здійснили опитування 110 осіб наприкінці періоду спостереження щодо кінцевих точок: смерть, ГІМ, НС, інсульт, розвиток ФП, госпіталізація з приводу погіршення перебігу СН, процедура реваскуляризації коронарних артерій. Середня тривалість спостереження становила $734,0 \pm 66,9$ днів в першій групі, $740,0 \pm 55,8$ днів у другій, $703,0 \pm 64,3$ днів у третій групі. Середня тривалість спостереження вірогідно не відрізнялась ($p > 0,05$).

За результатами, що наведені в таблиці 1, у першій групі зареєстрували один випадок смерті (2,6 %) та один ГІМ (2,6 %), 4 випадки госпіталізації з приводу НС (10,3 %), один випадок інсульту (2,6 %), 4 випадки госпіталізації з приводу погіршення перебігу СН (10,3 %), 4 процедури реваскуляризації коронарних артерій (10,3 %), у двох пацієнтів уперше виявили ФП (5,1 %). Відповідні показники у другій групі: 2 (4,7 %), 3 (7,0 %), 1 (2,3 %), 2 (4,7 %), 2 (4,7 %), 2 (4,7 %); у третій групі: 1 (3,6 %), 1 (3,6 %), 3 (10,7 %), 2 (7,1 %), 7 (25,0 %), 1 (3,6 %), 8 (28,6 %). Різниця між відсотком пацієнтів, які досягли кінцевої точки, виявилась вірогідною щодо випадків погіршення перебігу СН між другою та третьою групами ($\chi^2 = 6,34$, $p = 0,012$), а також щодо нових випадків ФП: вірогідно більша кількість випадків зафіксована у третій групі порівняно з першою ($\chi^2 = 7,05$, $p = 0,008$) і другою ($\chi^2 = 8,02$, $p = 0,005$).

Для визначення прогностичної значущості ДД побудували криву Каплана–Мейєра щодо смерті, випадків ГІМ,

Таблиця 1. Відсоток пацієнтів, які досягли кінцевих точок залежно від групи ДД

Подія	I група		II група		III група	
	n	%	n	%	n	%
Смерть від усіх причин	1	2,6 %	2	4,7 %	1	3,6 %
ГІМ	1	2,6 %	3	7,0 %	1	3,6 %
НС	4	10,3 %	1	2,3 %	3	10,7 %
Інсульт	1	2,6 %	2	4,7 %	2	7,1 %
СН	4	10,3 %	2	4,7 %	7	25,0 %
Реваскуляризація КА	4	10,3 %	2	4,7 %	1	3,6 %
ФП	2	5,1 %	2	4,7 %	8	28,6 %

**Рис. 1.** Крива Каплана–Меєра під час аналізу кінцевої точки (ФП) у хворих на ІХС залежно від групи ДД.**Рис. 2.** Крива Каплана–Меєра під час аналізу кінцевої точки (СН) у хворих на ІХС залежно від групи ДД.

НС, інсульту, процедури реваскуляризації коронарних артерій, розвитку ФП, госпіталізації з приводу СН.

Під час аналізу всіх кінцевих точок залежно від групи ДД виявили статистично вірогідні ($\chi^2 = 9,9$, $p = 0,007$) розбіжності кривих Каплана–Меєра щодо ФП ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,016$, $p_{2,3} = 0,002$ відповідно) (рис. 1).

Також встановили статистично вірогідні ($\chi^2 = 7,8$, $p = 0,02$) розбіжності кривих Каплана–Меєра щодо госпіталізації з приводу СН ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,07$, $p_{2,3} = 0,006$ відповідно) (рис. 2).

Не виявили вірогідні розбіжності кривих Каплана–Меєра залежно від групи ДД щодо випадків смерті, ГІМ, НС, інсульту, процедури реваскуляризації коронарних артерій ($p > 0,05$).

Обговорення

У результаті цього дослідження підтвердили отримані раніше відомості про вплив діастолічної дисфункції на розвиток когнітивних порушень.

Показник ТНЛШ виявився незалежним предиктором розвитку когнітивної дисфункції. У нещодавньому дослідженні [11] 1438 пацієнтів показано, що зі збільшенням показника ТНЛШ погіршується стан когнітивних функцій. У цьому дослідженні підтверджено також, що з погіршенням діастолічної функції підвищується гіперінтенсивність білої речовини головного мозку за результатами МРТ.

У систематичному огляді [12] показано вплив доклінічної стадії ДД на розвиток систолічної СН, а в дослідженні [13] виявлено, що ДД також впливає на ризик госпіталізації з приводу погіршення перебігу серцевої недостатності. Наші дані щодо прогностичного значення ДД у виникненні першого епізоду фібриляції передсердь підтверджені в роботі [14], хоча основним параметром, за яким визначали наявність і вираженість ДД у цьому дослідженні, був показник E/A.

У дослідженні, що здійснили, не виявили вірогідний вплив ані стану діастолічної функції, ані показника ТНЛШ на смертність, хоча в більшості досліджень показано зв'язок між ДД, MACE і/або смертністю. Це, з одного боку, можна пояснити відносно невеликим періодом спостереження. З іншого боку, на думку авторів систематичного огляду [15], – різними підходами до оцінювання діастолічної дисфункції, її градацій у статистичних аналізах.

Висновки

1. Виявили статистично значущий вплив ДД на розвиток когнітивних порушень у пацієнтів з ІХС. Ризик розвитку когнітивних порушень за шкалою MMSE найбільше підвищувався в разі зростання показника ТНЛШ (ВШ 6,03, 95 % ДІ 2,32–15,69, $p = 0,0002$), а за шкалою MoCA підвищувався тільки при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86, 95 % ДІ 1,18–6,94, $p = 0,02$).

2. За результатами прямої множинної логістичної регресії, серед численних факторів ризику тільки показник ТНЛШ вірогідно впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28, 95 % ДІ 1,11–1,47; $p = 0,0007$).

3. Аналізуючи всі кінцеві точки залежно від групи ДД, виявили статистично вірогідні розбіжності кривих Каплана–Меєра щодо розвитку фібриляції передсердь

($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,016$, $p_{2,3} = 0,002$ відповідно) і госпіталізації із приводу серцевої недостатності ($p_{1,2} = 0,55$, $p_{1,3} = 0,07$, $p_{2,3} = 0,006$ відповідно), але не випадків смерті, інсульту, гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії чи реваскуляризації коронарних артерій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.08.2020

Після доопрацювання / Revised: 06.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 16.10.2020

Відомості про авторів:

Нудченко О. О., асистент каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2438-9121](https://orcid.org/0000-0003-2438-9121)

Конопляник Л. І., канд. мед. наук, асистент каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3673-3789](https://orcid.org/0000-0002-3673-3789)

Кожухарьова Н. А., канд. мед. наук, доцент каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0356-7892](https://orcid.org/0000-0002-0356-7892)

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8559-9598](https://orcid.org/0000-0002-8559-9598)

Information about authors:

Nudchenko O. O., MD, Assistant of Cardiology Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Konoplianyk L. I., MD, PhD, Assistant of Cardiology Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Kozhukharova N. A., MD, PhD, Associate Professor of Cardiology Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Dolzhenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Cardiology Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Нудченко А. О., ассистент каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Конопляник Л. И., канд. мед. наук, ассистент каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Кожухарёва Н. А., канд. мед. наук, доцент каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Долженко М. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. кардиологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample / M. Fischer et al. *European Heart Journal*. 2003. Vol. 24. Issue 4. P. 320-328. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00428-1](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00428-1)
- [2] Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review / E. E. van Riet et al. *European Journal of Heart Failure*. 2016. Vol. 18. Issue 3. P. 242-252. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>

- [3] Subclinical cardiac dysfunction increases the risk of stroke and dementia: the Rotterdam Study / R. F. de Bruijn et al. *Neurology*. 2015. Vol. 84. Issue 8. P. 833-840. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001289>
- [4] Left atrial size is independently associated with cognitive function / M. L. Alosco et al. *International Journal of Neuroscience*. 2013. Vol. 123. Issue 8. P. 544-552. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.774396>
- [5] Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic peptide stratified subjects with mild cognitive impairment / P. Schneider et al. *Biological Psychiatry*. 2011. Vol. 70. Issue 2. P. 145-151. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.036>
- [6] Blood Vessel Function and Cognition in Elderly Patients With Atherosclerosis / D. J. Moser et al. *Stroke*. 2004. Vol. 35. Issue 11. P. e369-e372. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000145050.35039.51>
- [7] B-type natriuretic peptide as a predictor of declining cognitive function and dementia – a cohort study of an elderly general population with a 5-year follow-up / T. Kerola et al. *Annals of Medicine*. 2010. Vol. 42. Issue 3. P. 207-215. <https://doi.org/10.3109/07853891003652542>
- [8] Diuretic use is associated with better learning and memory in older adults in the Ginkgo Evaluation of Memory study / S. Yasar et al. *Alzheimer's & Dementia*. 2012. Vol. 8. Issue 3. P. 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.010>
- [9] Mild cognitive impairment is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients with chronic heart disease / J. W. Sacre et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2018. Vol. 19. Issue 3. P. 285-292. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex169>
- [10] Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016. Vol. 29. Issue 4. P. 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [11] Diastolic dysfunction and cognitive impairment / A. S. Parker et al. *Alzheimer's & Dementia*. 2020. Vol. 16. Issue S6. P. e038487. <https://doi.org/10.1002/alz.038487>
- [12] Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis / J. B. Echouffo-Tcheugui et al. *JACC: Heart Failure*. 2016. Vol. 4. Issue 4. P. 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.09.015>
- [13] Contemporary Assessment of Left Ventricular Diastolic Function in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / A. M. Shah et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135. Issue 5. P. 426-439. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825>
- [14] The Natural History of Preclinical Diastolic Dysfunction: A Population-Based Study / M. W. Vogel, J. P. Slusser, D. O. Hodge, H. H. Chen. *Circulation: Heart Failure*. 2012. Vol. 5. Issue 2. P. 144-151. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959668>
- [15] The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / R. Ladeiras-Lopes et al. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2019. Vol. 38. Issue 11. P. 789-804. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.03.007>

References

- [1] Fischer, M., Baessler, A., Hense, H. W., Hengstenberg, C., Muscholl, M., Holmer, S., Döring, A., Broeckel, U., Riegger, G., & Schunkert, H. (2003). Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *European Heart Journal*, 24(4), 320-328. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00428-1](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00428-1)
- [2] van Riet, E. E., Hoes, A. W., Wagenaar, K. P., Limburg, A., Landman, M. A., & Rutten, F. H. (2016). Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European Journal of Heart Failure*, 18(3), 242-252. <https://doi.org/10.1002/ejhf.483>
- [3] de Bruijn, R. F., Portegies, M. L., Leening, M. J., Bos, M. J., Hofman, A., van der Lugt, A., Niessen, W. J., Vernooij, M. W., Franco, O. H., Koudstaal, P. J., & Ikram, M. A. (2015). Subclinical cardiac dysfunction increases the risk of stroke and dementia: the Rotterdam Study. *Neurology*, 84(8), 833-840. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001289>
- [4] Alosco, M. L., Gunstad, J., Jerskey, B. A., Clark, U. S., Hasselstab, J. J., Xu, X., Poppas, A., Cohen, R. A., & Sweet, L. H. (2013). Left atrial size is independently associated with cognitive function. *International Journal of Neuroscience*, 123(8), 544-552. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.774396>
- [5] Schneider, P., Buerger, K., Teipel, S., Uspenskaya, O., Hartmann, O., Hansson, O., Minthon, L., Rujescu, D., Moeller, H. J., Zetterberg, H., Blennow, K., Ernst, A., Bergmann, A., & Hampel, H. (2011). Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic peptide stratified subjects with mild cognitive impairment. *Biological Psychiatry*, 70(2), 145-151. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.036>

- [6] Moser, D. J., Hoth, K. F., Robinson, R. G., Paulsen, J. S., Sinkey, C. A., Benjamin, M. L., Schultz, S. K., & Haynes, W. G. (2004). Blood Vessel Function and Cognition in Elderly Patients With Atherosclerosis. *Stroke*, 35(11), e369-e372. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000145050.35039.51>
- [7] Kerola, T., Nieminen, T., Hartikainen, S., Sulkava, R., Vuolteenaho, O., & Kettunen, R. (2010). B-type natriuretic peptide as a predictor of declining cognitive function and dementia – a cohort study of an elderly general population with a 5-year follow-up. *Annals of Medicine*, 42(3), 207-215. <https://doi.org/10.3109/07853891003652542>
- [8] Yasar, S., Lin, F. M., Fried, L. P., Kawas, C. H., Sink, K. M., De-Kosky, S. T., Carlson, M. C., & Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. (2012). Diuretic use is associated with better learning and memory in older adults in the Ginkgo Evaluation of Memory study. *Alzheimer's & Dementia*, 8(3), 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.010>
- [9] Sacre, J. W., Ball, J., Wong, C., Chan, Y. K., Stewart, S., Kingwell, B. A., & Carrington, M. J. (2018). Mild cognitive impairment is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients with chronic heart disease. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 19(3), 285-292. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex169>
- [10] Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- [11] Parker, A. S., Himali, J. J., Beiser, A. S., Short, M. I., Kautz, T., Vasan, R. S., & Seshadri, S. (2020). Diastolic dysfunction and cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S6), Article e038487. <https://doi.org/10.1002/alz.038487>
- [12] Echouffo-Tcheugui, J. B., Erqou, S., Butler, J., Yancy, C. W., & Fonarow, G. C. (2016). Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis. *JACC: Heart Failure*, 4(4), 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.09.015>
- [13] Shah, A. M., Claggett, B., Kitzman, D., Biering-Sørensen, T., Jensen, J. S., Cheng, S., Matsushita, K., Konety, S., Folsom, A. R., Mosley, T. H., Wright, J. D., Heiss, G., & Solomon, S. D. (2017). Contemporary Assessment of Left Ventricular Diastolic Function in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 135(5), 426-439. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024825>
- [14] Vogel, M. W., Slusser, J. P., Hodge, D. O., & Chen, H. H. (2012). The Natural History of Preclinical Diastolic Dysfunction: A Population-Based Study. *Circulation: Heart Failure*, 5(2), 144-151. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959668>
- [15] Ladeiras-Lopes, R., Araújo, M., Sampaio, F., Leite-Moreira, A., & Fontes-Carvalho, R. (2019). The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(11), 789-804. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.03.007>

Значення ЕКГ у періопераційному періоді в пацієнтів з ускладненими формами ішемічної хвороби серця

Л. С. Дзахоєва^{ib}*^{A-F}, О. К. Гогаєва^{ib}^{A,B,C,D}, А. В. Руденко^{ib}^{A,E,F}, В. В. Лазоришинець^{ib}^{A,E,F}

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», 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 – проаналізувати інформативність та особливості періопераційної динаміки електрокардіограми при ускладнених формах ішемічної хвороби серця (ІХС).

Матеріали та методи. Виконали ретроспективний аналіз даних ЕКГ у 100 випадкових пацієнтів високого ризику з ускладненими формами ІХС, яким здійснили оперативне втручання на базі ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» у 2009–2019 рр. Усі хворі групи дослідження мали високий ризик виникнення ускладнень і летальності – за шкалою EuroSCORE II пацієнти в середньому мали ризик 8,60 % (від 5,02 % до 39,38 %).

Результати. Постінфарктна аневризма лівого шлуночка (АЛШ) локалізувалась у передньо-перетинковій ділянці лівого шлуночка (ЛШ) у 94 (94 %) випадках, аневризма задньо-базального відділу ЛШ (ЗБАЛШ) діагностована у 6 (6 %) пацієнтів. Мітральна недостатність (МНд) виявлена у 8 (8,5 %) пацієнтів із передньою АЛШ, 2 (33,3 %) випадках ЗБАЛШ. Трикулкову недостатність (ТНд) діагностували у 4 (4,2 %) пацієнтів із передньою АЛШ, постінфарктний дефект міжшлуночкової перетинки (ДМШП) верифікували у 2 (33,3 %) хворих із ЗБАЛШ. Діагностика АЛШ передньої локалізації методом ЕКГ характеризується високою точністю, специфічністю методу – 94 %, чутливістю – 95,6 %. Інтерпретація ЕКГ після операції пов'язана з певними труднощами, оскільки часто виникають неспецифічні зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, від правильного трактування яких залежить тактика лікування. Позитивну динаміку ЕКГ, а саме поліпшення внутрішньошлуночкової провідності та появу зубця R у відведеннях I, aVL, V2–V6, визначили у 66 (66 %) пацієнтів, відсутність динаміки – в 11 (11 %), як правило, у хворих із повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса (ПБЛНПГ), сухий перикардит II–III стадії зареєстрували у 23 (23 %) осіб.

Висновки. ЕКГ зберігає своє значення, залишається інформативним і доступним методом у сучасній кардіології. Правильна інтерпретація ЕКГ до операції допомагає оцінити вихідну тяжкість стану, а в ранньому післяопераційному періоді своєчасно скорегувати терапію та тактику ведення.

Ключові слова:

ЕКГ, ускладнення, ішемічна хвороба серця, високий ризик, періопераційний період.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 11-16

*E-mail: dzakhoieva@gmail.com

The value of perioperative ECG in patients with complicated forms of coronary artery disease

L. S. Dzakhoeva, O. K. Gogayeva, A. V. Rudenko, V. V. Lazoryshynets

The aim: to analyze the informativeness and features of the perioperative electrocardiogram dynamics in complicated forms of coronary artery disease (CAD).

Material and methods: retrospective ECG analysis of 100 randomized high-risk patients with complicated forms of CAD who underwent surgery in the National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 2009 to 2019. All the patients included in the study were classified as high-risk group for complications and mortality and had an average risk of 8.60 % (from 5.02 % to 39.38 %) according to the EuroSCORE II scale.

Results. Postinfarction left ventricular aneurysm (ALV) was localized in the anteroapical region of the left ventricle (LV) in 94 (94 %) cases, and posterior-basal LV aneurysm (PBALV) was diagnosed in 6 (6 %) patients. Mitral insufficiency (MI) was detected in 8 (8.5 %) patients with anterior ALV and in 2 (33.3 %) cases of PBALV. Tricuspid valve insufficiency (TI) was diagnosed in 4 (4.2 %) patients with anterior ALV, and postinfarction defect of the interventricular septum (VSD) was verified in 2 (33.3 %) patients with PBALV. Diagnostics of anteroapical ALV using ECG is highly accurate, the specificity of the method is 94 %, and the sensitivity is 95.6 %. ECG interpretation after surgery presents with certain difficulties, since nonspecific changes of the terminal part of the ventricular complex often occur that being interpreted correctly determine further treatment tactics. Positive ECG dynamics was detected in 66 (66 %) patients in the form of improved intraventricular conduction and the appearance of the R wave in leads I, aVL, V2–V6, a lack of dynamics – in 11 (11 %), as a rule, in patients with complete left bundle branch block (LBBB), dry pericarditis of II–III stage was diagnosed in 23 (23 %) patients.

Conclusions. ECG retains its importance and remains an informative and available method in modern cardiology. The correct ECG interpretation before surgery helps to assess the initial severity of the condition and timely correct the therapy and management tactics in the early postoperative period.

Key words:

ECG, complication, myocardial ischemia, high-risk patients, perioperative period.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (1), 11-16

Значение ЭКГ в периоперационном периоде у пациентов с осложненными формами ишемической болезни сердца

Л. С. Дзахоева, Е. К. Гогаева, А. В. Руденко, В. В. Лазоришинец

Цель работы – проанализировать информативность и особенности периоперационной динамики электрокардиограммы при осложненных формах ишемической болезни сердца (ИБС).

Ключевые слова:

ЭКГ, осложнения, ишемическая болезнь сердца, пациенты высокого риска, периоперационный период.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 11-16

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных ЭКГ у 100 случайных пациентов высокого риска с осложненными формами ИБС, которым выполнено оперативное вмешательство на базе ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины» в 2009–2019 гг. Все больные исследуемой группы имели высокий риск возникновения осложнений и летальности – по шкале EuroSCORE II у пациентов в среднем отмечен риск на уровне 8,60 % (от 5,02 % до 39,38 %).

Результаты. Постинфарктная аневризма левого желудочка (АЛЖ) локализовалась в передне-перегородочной области левого желудочка (ЛЖ) в 94 (94 %) случаях, а аневризма задне-базального отдела ЛЖ (ЗБАЛЖ) диагностирована у 6 (6 %) пациентов. Митральная недостаточность (МНд) обнаружена у 8 (8,5 %) пациентов с передней АЛЖ, в 2 (33,3 %) случаях ЗБАЛЖ. Недостаточность трехстворчатого клапана (ТНд) диагностирована у 4 (4,2 %) пациентов с передней АЛЖ, постинфарктный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) верифицирован у 2 (33,3 %) больных со ЗБАЛЖ. Диагностика АЛЖ передней локализации методом ЭКГ характеризуется высокой точностью, специфичность метода – 94 %, чувствительность – 95,6 %. Интерпретация ЭКГ после операции связана с определенными трудностями, так как часто возникают неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса, от правильной трактовки которых зависит тактика лечения. Позитивная динамика ЭКГ, а именно улучшение внутрижелудочковой проводимости и появление зубца R в отведениях I, aVL, V2-V6, отмечена у 66 (66 %) пациентов, отсутствие динамики – 11 (11 %), как правило у больных с полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ), сухой перикардит II–III стадии диагностирован в 23 (23 %) случаях.

Выводы. ЭКГ сохраняет свое значение, остается информативным и доступным методом в современной кардиологии. Правильная интерпретация ЭКГ до операции помогает оценить исходную тяжесть состояния, а в раннем послеоперационном периоде своевременно откорректировать терапию и тактику ведения.

Хірургічне лікування пріоритетне у веденні пацієнтів з ускладненими формами ІХС [1–4]. Успіх цього лікування – багатфакторний процес, залежить не тільки від якості хірургічної техніки, але і від рівня періопераційної діагностики. Незважаючи на те, що з кожним роком з'являються та удосконалюються нові методи візуалізації, як-от МРТ [5], speckle-tracking EXO КГ [6] тощо [7–12], які мають суттєві переваги над традиційними методами функціональної діагностики, ЕКГ залишається найпоширенішим, надійним і доступним методом оцінювання стану міокарда [13–15].

Перший висновок, який отримає пацієнт кардіохірургічного стаціонару, – це ЕКГ-висновок, що ще до візуалізаційних та інвазійних методик допоможе діагностувати аневризму лівого шлуночка, ішемічну кардіоміопатію, гіпертензію малого кола кровообігу та інші патологічні стани. Моніторинг ЕКГ у динаміці виконують і після хірургічного втручання, бо таке дослідження дає змогу своєчасно скорегувати терапію, визначитися з тактикою лікування.

Ускладнені форми ІХС розвиваються у разі не своєчасно діагностованого трансмурального інфаркту міокарда, внаслідок чого пацієнт не отримує якісну допомогу, що передбачає реваскуляризацію міокарда в рамках терапевтичного вікна.

Мета роботи

Проаналізувати інформативність та особливості періопераційної динаміки електрокардіограми при ускладнених формах ІХС.

Матеріали і методи дослідження

Виконали ретроспективний аналіз даних ЕКГ у 100 випадкових пацієнтів високого ризику з ускладненими формами ІХС, яким здійснили оперативне втручання на базі ДУ «Национальний институт сердечно-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» у 2009–2019 рр. Усі пацієнти групи дослідження мали високий ризик виникнення ускладнень і летальності – за шкалою EuroSCORE II пацієнти в середньому мали ризик 8,60 % (від 5,02 % до 39,38 %).

Дослідження виконали у 12 стандартних відведеннях до операції, одразу після та кожної доби до часу виписування. Швидкість руху паперу – 50 мм/с. ЕКГ оцінювали за чинними критеріями. База даних пацієнтів створена в додатку Microsoft Excel 2010 версії 14.0.7252.5000 із можливістю обчислення середнього значення та похибки середньої величини. Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 10.0.228.8 (StatSoft Inc.). Розподіл ознак визначали за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Використовували t критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Ретроспективний аналіз даних 100 пацієнтів, госпіталізованих з ускладненими формами ІХС, показав: постинфарктна аневризма лівого шлуночка (АЛШ) локалізувалась у передньо-перетинковій ділянці лівого шлуночка (ЛШ) у 94 (94 %) випадках, аневризма задньо-базального відділу ЛШ (ЗБАЛШ) діагностована у 6 (6 %) хворих. Митральну недостатність (МНд) виявили у 8 (8,5 %) пацієнтів із передньою АЛШ, у 2 (33,3 %) випадках ЗБАЛШ. Тристулкову недостатність (ТНд) діагностували в 4 (4,2 %) пацієнтів із передньою АЛШ, постинфарктний дефект міжшлуночкової перетинки (ДМШП) верифікували у 2 (33,3 %) хворих зі ЗБАЛШ. Поділ пацієнтів з ускладненими формами ІХС наведено на *рис. 1*.

Доопераційну ЕКГ-діагностику виконали за стандартними критеріями з аналізом ритму, частоти, АВ-провідності, положення електричної осі серця, гіпертрофії шлуночків і передсердь, наявності порушень проведення по ніжках пучка Гіса, рубцевих змін, гіпертензії малого кола кровообігу. Основні дані ЕКГ під час надходження пацієнтів з ускладненими формами ІХС наведені в *таблиці 1*.

Діагностика АЛШ передньої локалізації методом ЕКГ характеризується високою точністю, специфічність методу – 94 %, чутливість – 95,6 %. Наявність комплексу QS із застиглою елевациєю сегмента ST свідчить

про наявність трансмурального інфаркту міокарда з аневризмою ЛШ в анамнезі (рис. 2). ЕКГ-ознаки тромбованої АЛШ (патент України на винахід № 77808 від 15.01.2007 р.) високоінформативні та підтверджуються під час операції у 89 % випадків.

За даними ЕХО КГ, під час госпіталізації середня фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) становила 37,1 % (від 24 % до 58 %), кінцево-діастолічний об'єм (КДО) ЛШ – 234 мл (від 102 мл до 430 мл). Аневризму передньо-перетинкової ділянки ЛШ діагностували у 69 (69 %) пацієнтів, із-поміж них наявність тромбозу порожнини ЛШ припустили у 36 осіб, ознаки ІКМП виявили у 3 (3 %) хворих. Аневризму задньо-базального відділу ЛШ діагностували під час ЕХО КГ у 2 (33,3 %) пацієнтів, наявність тромбозу порожнини ЛШ – у 2 (33,3 %).

За даними вентрикулографії, скоротливість ЛШ у середньому становила 36,1 %, середній тиск у легеневій артерії – 47,1 мм рт. ст.

Усі пацієнти групи дослідження мали високий ризик виникнення ускладнень та летальності. Так, за шкалою ES I add у середньому становив 8,57 бала, ES I log дорівнював 19,2 %; за шкалою ES II пацієнти в середньому мали ризик 8,60 % (від 5,02 % до 39,38 %); за американською шкалою STS середній ризик захворювання та смертності становив 13,5 %.

Внутрішньоаортальну балонну контрапульсацію встановили 4 (4 %) пацієнтам напередодні хірургічного втручання. Всі оперативні втручання виконали в умовах штучного кровообігу, у 49 (49 %) пацієнтів із кардіоплегією кустадіолом, у 51 (51 %) на фібриляції. Середній час перфузії становив 110 хвилин, час перетискання аорти – 75 хвилин. Резекцію аневризми ЛШ (РАЛШ) виконали 95 (95 %) пацієнтам, у 5 випадках, коли відсутній тромбоз порожнини ЛШ, РАЛШ не виконували у зв'язку з вираженим спайковим процесом – 1 (1 %), малим розміром верхівкової аневризми – 2 %, ішемічною кардіоміопатією – 2 %. Тромбектомію виконали 55 (55 %) пацієнтам. Середня кількість шунтів – 2,6. Протезування мітрального клапана механічним протезом St. Jude Medical виконали 8 (8 %) пацієнтам, у 2 (2 %) випадках – пластику мітрального клапана кільцем, у 4 (4 %) – шовну пластику тристулкового клапана. Тривалість штучної вентиляції легень в середньому становила 7,8 години (від 5 до 54 годин).

Інтерпретація ЕКГ після операції пов'язана з певними труднощами, оскільки часто виникають неспецифічні зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, від правильного трактування яких залежить тактика лікування, а іноді й необхідність в екстреній шунтографії. Так, причиною елевачії сегмента ST у першу добу може бути сухий перикардит I стадії чи спазм внутрішньої грудної артерії. Ознаки «оглушеного» міокарда реєструють після багатосудинного шунтування. Посилення ішемії міокарда свідчить про неповну реваскуляризацію чи перерозподіл колатерального кровообігу. Виникнення циркулярного інфаркту міокарда пов'язане зі звуженням дистального кінця анастомозу до ПМШГ ЛКА чи наявністю міокардіального «місточки» нижче за шунт. Ігнорування інтрамурального ходу вінцевої артерії – часта причина погіршення вінцевого кровообігу після шунтування. У сумнівних випадках необхідний контроль серцевих ферментів.

Таблиця 1. Дані ЕКГ пацієнтів з ускладненими формами ІХС під час надходження

Аналіз ЕКГ	АЛШ передньої локалізації, n = 94, %	ЗБАЛШ, n = 6, %
Синусовий ритм	88 (93,6 %)	6 (100 %)
Фібриляція/тріпотіння передсердь	5 (5,3 %)	0 (0 %)
Нормальна AV-провідність	87 (92,5 %)	5 (83,3 %)
Скорочена AV-провідність	1 (1,06 %)	1 (16,6 %)
Помірна ГЛШ	89 (94,6 %)	4 (66,6 %)
Виразена ГЛШ	2 (2,1 %)	0 (0 %)
Передньо-верхній лівий геміблок	7 (7,4 %)	0 (0 %)
НПБЛНПГ	3 (3,1 %)	0 (0 %)
ПБЛНПГ	5 (5,3 %)	0 (0 %)
НПБЛНПГ	1 (1,06 %)	0 (0 %)
ПБПНПГ	2 (2,1 %)	0 (0 %)
Біфасцикулярна блокада	3 (3,1 %)	0 (0 %)
ЕКГ ознаки високої легеневої гіпертензії	21 (22,3 %)	4 (66,6 %)
Постінфарктні рубцеві зміни міокарда	89 (94,6 %)	6 (100 %)
Ознаки АЛШ	87 (92,5 %)	2 (33,3 %)
Ознаки тромбозу АЛШ	45 (47,8 %)	1 (16,6 %)

НПБЛНПГ: неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса; **ПБЛНПГ:** повна блокада лівої ніжки пучка Гіса; **НПБЛНПГ:** неповна блокада правої ніжки пучка Гіса; **ПБЛНПГ:** повна блокада правої ніжки пучка Гіса.



Рис. 1. Поділ пацієнтів з ускладненими формами ІХС.

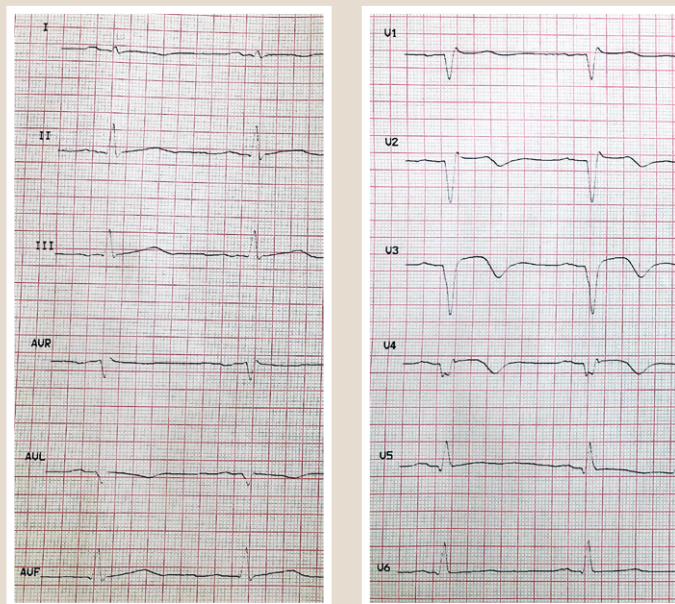


Рис. 2. ЕКГ пацієнта К. із передньо-перетинковою аневризмою лівого шлуночка.

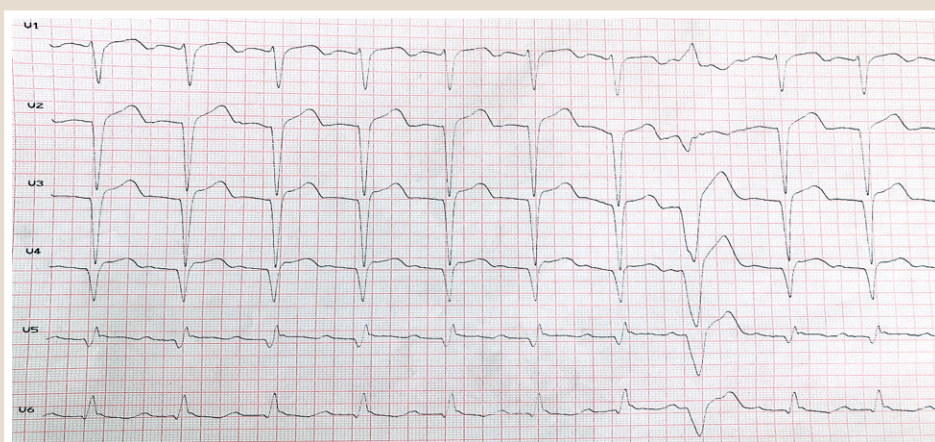


Рис. 3. ЕКГ у грудних відведеннях пацієнта Ш. після резекції аневризми лівого шлуночка з протезуванням мітрального клапана.

Таблиця 2. Головні ЕКГ висновки в першу добу після операції

Особливості ЕКГ	Кількість (%)
Позитивна динаміка ЕКГ	15 (15 %)
Відсутність динаміки ЕКГ	10 (10 %)
«Оглушений» міокард	15 (15 %)
Посилення гіпоксії міокарда	16 (16 %)
Сухий перикардит І стадії	11 (11 %)
Фібриляція/тріпотіння передсердь	19 (19 %)
Шлуночкова екстрасистолія	8 (8 %)
Аритмогенна готовність міокарда	5 (5 %)
Виникнення передньо-верхнього лівого геміблоку	5 (5 %)
Ішемія міокарда	3 (3 %)
Виникнення ПБЛНПГ	3 (3 %)
AV-блокада І ступеня	2 (2 %)
Повна AV-блокада	2 (2 %)
Транзиторна ПБЛНПГ	1 (1 %)
Транзиторна НБЛНПГ	1 (1 %)
Шлуночкова тахікардія	1 (1 %)
Циркулярний інфаркт міокарда	1 (1 %)

Таблиця 3. Діагностична цінність методів функціональної діагностики у верифікації ускладнених форм ІХС

	ЕКГ	ЕХО	Операція	Корегування АЛШ
АЛШ передньої локалізації, n = 94	87 (92,5 %)	78 (82,9 %)	94 (100 %)	90 (95,7 %)
Тромбована АЛШ передньої локалізації, n = 50	45 (90 %)	39 (78 %)	50 (100 %)	50 (100 %)
ЗБАЛШ, n = 6	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	6 (100 %)	5 (83,3 %)
Тромбована ЗБАЛШ, n = 5	1 (20 %)	2 (40 %)	5 (100 %)	5 (100 %)

Подовження інтервалу QT – важливий показник, який свідчить про аритмогенну готовність міокарда. Причиною порушень ритму серця в пацієнтів групи дослідження був не тільки електролітний дисбаланс, але й маніпуляції на клапанах серця, що викликають набряк прилеглих структур провідної системи.

Під час аналізу ЕКГ у ранньому післяопераційному періоді позитивну динаміку ЕКГ спостерігали в 15 (15 %) пацієнтів, відсутня динаміка ЕКГ у 10 (10 %) випадках, аритмогенна готовність міокарда зафіксована в 5 (5 %) хворих, «оглушений» міокард – у 15 (15 %), посилення гіпоксії міокарда – в 16 (16 %), пароксизми фібриляції/

тріпотіння передсердь виникли в 19 (19 %) осіб, в 1 (1 %) пацієнта виникла шлуночкова тахікардія, у 8 (8 %) – шлуночкова екстрасистолія (рис. 3), у 2 (2 %) – слабкість синусового вузла, у 3 (3 %) – ішемія міокарда, в 1 (1 %) – ознаки циркулярного інфаркту міокарда, в 11 (11 %) – сухий перикардит І стадії, у 3 (3 %) зареєстрували виникнення повної блокади лівої ніжки пучка Гіса, в 1 (1 %) – транзиторної ПБЛНПГ, в 1 (1 %) – транзиторної НБЛНПГ, виникнення передньо-верхнього лівого геміблоку визначили у 5 (5 %) випадках, AV-блокаду І ступеня – у 2 (2 %), повну AV-блокаду – у 2 (2 %). Головні зміни на ЕКГ у першу добу після операції наведені в таблиці 2.

Своєчасна корекція терапії та тактики ведення пацієнтів на підставі зафіксованих змін ЕКГ дає змогу суттєво поліпшити процес лікування. Середній час перебування пацієнтів з ускладненими формами ІХС у відділенні інтенсивної терапії – 3,4 доби (від 2 до 11 діб).

Під час аналізу ЕКГ перед виписуванням у 97 (97 %) пацієнтів зафіксували синусовий ритм, подовження інтервалу PQ спостерігали у 3 (3 %) випадках, вкорочення – в 1 (1 %), ФП – у 3 (3 %). Позитивну динаміку ЕКГ, а саме поліпшення внутрішньошлуночкової провідності та появу зубця R у відведеннях I, aVL, V2-V6, визначили в 66 (66 %) пацієнтів, відсутність динаміки – в 11 (11 %), як правило у хворих із ПБЛНПГ, сухий перикардит II–III стадії зареєстрували у 23 (23 %) осіб.

За даними ЕХО КГ, під час виписування середня ФВ ЛШ становила 40,3 % (від 26,0 % до 63,0 %), КДО ЛШ – 192 мл (114–336 мл).

Незважаючи на вихідну тяжкість пацієнтів і прогнозовану летальність за шкалою ES II 8,6 %, госпітальна летальність становила 0 %, усі пацієнти виписані в середньому на 8,3 доби (від 4 до 20 діб).

Обговорення

У доступних джерелах фахової літератури не виявили дослідження, які б детально висвітлювали роль ЕКГ-діагностики в періопераційному періоді кардіохірургічних утручань. Це пов'язано з появою нових сучасних методів візуалізації.

Проаналізувавши дані пацієнтів дослідної групи, зіставили точність верифікації аневризм лівого шлуночка

за допомогою ЕКГ та ЕХО на доопераційному етапі з операційними знахідками. Діагностика АЛШ передньої локалізації, а також тромбозу методом ЕКГ перевернуто ЕХО КГ, але ЗБАЛШ погано діагностується методом і ЕКГ, і ЕХО КГ, оскільки це так звана «invisible» зона. Гіпердіагностика тромбозу ЛШ методом ехокардіографії пов'язана з наявністю підвищеної трабекулярності верхівки ЛШ. Зіставлення даних ЕКГ та ЕХО з інтраопераційними знахідками в діагностиці ускладнених форм ІХС наведено в таблиці 3.

Не менш важливе динамічне електрокардіографічне спостереження за станом пацієнта в післяопераційному періоді. Незначні, на перший погляд, зміни ЕКГ істотно впливають на тактику лікування та перебіг захворювання. Ретельний аналіз динаміки ЕКГ дає змогу на початковому етапі відреагувати на патологічні зміни, які ще не мають характерних проявів під час інших неінвазивних методик, завдяки чому можна своєчасно змінити лікування та запобігти виникненню ускладнень.

Висновки

1. ЕКГ зберігає своє значення, залишається інформативним і доступним методом у сучасній кардіології.

2. Правильна інтерпретація ЕКГ до операції допомагає оцінити вихідну тяжкість стану, а в ранньому післяопераційному періоді – своєчасно скорегувати терапію та тактику ведення.

Перспективи подальших досліджень. Планується порівняльне оцінювання періопераційної динаміки ЕКГ із сучасними методами візуалізації в кардіохірургії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 26.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 02.07.2020

Відомості про авторів:

Дзакхоева Л. С., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник, зав. відділу функціональної діагностики, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-2943-8810](https://orcid.org/0000-0002-2943-8810)

Гогаєва О. К., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу хірургічного лікування ішемічної хвороби серця, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-7338-475X](https://orcid.org/0000-0002-7338-475X)

Руденко А. В., д-р мед. наук, заступник директора з наукової частини, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», член-кор. НАН України, академік НАМН України, м. Київ.
ORCID ID: [0000-0003-1099-1613](https://orcid.org/0000-0003-1099-1613)

Лазоришинець В. В., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», академік НАМН України, м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-1748-561X](https://orcid.org/0000-0002-1748-561X)

Information about authors:

Dzakhoeva L. S., MD, PhD, Leading Researcher, Head of the Department of Functional Diagnostics, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Gogayeva O. K., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Surgical Treatment of Ischemic Heart Disease, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Rudenko A. V., MD, PhD, DSc, Deputy Director for Scientific Work, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Corresponding member of the National Academy of Sciences, Academician of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Lazoryshynets V. V., MD, PhD, DSc, Director of the National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery Affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Academician of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Дзакхоева Л. С., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. отделением функциональной диагностики, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Гогаева Е. К., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела хирургического лечения ИБС, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Руденко А. В., д-р мед. наук, заместитель директора по научной части, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», член-кор. НАН Украины, академик НАМН Украины, г. Киев.

Лазоришинец В. В., д-р мед. наук, директор ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», академик НАМН Украины, г. Киев.

Список литературы

- [1] 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.-J. Neumann et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. Issue 2. P. 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- [2] Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction / R. E. Michler et al. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2013. Vol. 146. Issue 5. P. 1139-1145.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.007>
- [3] Influence of baseline left ventricular function on the clinical outcome of surgical ventricular reconstruction in patients with ischaemic cardiomyopathy / J. K. Oh et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. Issue 1. P. 39-47. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs021>
- [4] Coronary Bypass Surgery with or without Surgical Ventricular Reconstruction / R. H. Jones et al. *The New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 360. Issue 17. P. 1705-1717. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900559>
- [5] Sharma A., Kumar S. Overview of left ventricular outpouchings on cardiac magnetic resonance imaging. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2015. Vol. 5. Issue 6. P. 464-470. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.11.02>
- [6] Diagnostic value of speckle tracking echocardiography (STE) in the determination of myocardial ischemia: a pilot study / M. P. Mahjoob et al. *Polish Annals of Medicine*. 2019. Vol. 26. Issue 2. P. 126-129. <https://doi.org/10.29089/019.19.00083>
- [7] Ko S. M., Hwang S. H., Lee H. J. Role of Cardiac Computed Tomography in the Diagnosis of Left Ventricular Myocardial Diseases. *Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019. Vol. 27. Issue 2. P. 73-92. <https://doi.org/10.4250/jcvi.2019.27.e17>
- [8] Assessment of Left Ventricular Myocardial Diseases with Cardiac Computed Tomography / S. M. Ko et al. *Korean Journal of Radiology*. 2019. Vol. 20. Issue 3. P. 333-351. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0280>
- [9] Reference parameters for left ventricular wall thickness, thickening, and motion in stress myocardial perfusion CT: Global and regional assessment / Y. H. Cho et al. *Clinical Imaging*. 2019. Vol. 56. P. 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.04.002>
- [10] Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus: A Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement CMR / J. W. Weinsaft et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016. Vol. 9. Issue 5. P. 505-515. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.06.017>
- [11] Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / M. Sengeløv et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 8. Issue 12. P. 1351-1359. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.07.013>

- [12] Echocardiography-quantified myocardial strain-a marker of global and regional infarct size that stratifies likelihood of left ventricular thrombus / J. Kim et al. *Echocardiography*. 2017. Vol. 34. Issue 11. P. 1623-1632. <https://doi.org/10.1111/echo.13668>
- [13] Electrocardiographic criteria to differentiate acute anterior ST-elevation myocardial infarction from left ventricular aneurysm / L. R. Klein, G. R. Shroff, W. Beeman, S. W. Smith. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2015. Vol. 33. Issue 6. P. 786-790. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.03.044>
- [14] Prevalence and prognosis of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with post-infarction left ventricular aneurysm: Analysis of 575 cases / X. Ning et al. *Journal of Electrocardiology*. 2018. Vol. 51. Issue 4. P. 742-746. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.03.010>
- [15] Left Ventricular Aneurysm May Not Manifest as Persistent ST Elevation on Electrocardiogram / O. Ola et al. *American Journal of Case Reports*. 2017. Vol. 18. P. 410-413. <https://doi.org/10.12659/ajcr.902884>

References

- [1] Neumann, F. -J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., Byrne, R. A., Collet, J. P., Falk, V., Head, S. J., Jüni, P., Kastrati, A., Koller, A., Kristensen, S. D., Niebauer, J., Richter, D. J., Seferovic, P. M., Sibbing, D., Stefanini, G. G., Windecker, S., ... ESC Scientific Document Group. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 40(2), 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- [2] Michler, R. E., Rouleau, J. L., Al-Khalidi, H. R., Bonow, R. O., Pellikka, P. A., Pohost, G. M., Holly, T. A., Oh, J. K., Dagenais, F., Milano, C., Wrobel, K., Pirk, J., Ali, I. S., Jones, R. H., Velazquez, E. J., Lee, K. L., Di Donato, M., & STICH Trial Investigators. (2013). Insights from the STICH trial: change in left ventricular size after coronary artery bypass grafting with and without surgical ventricular reconstruction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 146(5), 1139-1145. e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.007>
- [3] Oh, J. K., Velazquez, E. J., Menicanti, L., Pohost, G. M., Bonow, R. O., Lin, G., Hellkamp, A. S., Ferrazzi, P., Wos, S., Rao, V., Berman, D., Bochenek, A., Cherniavsky, A., Rogowski, J., Rouleau, J. L., Lee, K. L., & STICH Investigators. (2013). Influence of baseline left ventricular function on the clinical outcome of surgical ventricular reconstruction in patients with ischaemic cardiomyopathy. *European Heart Journal*, 34(1), 39-47. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs021>
- [4] Jones, R. H., Velazquez, E. J., Michler, R. E., Sopko, G., Oh, J. K., O'Connor, C. M., Hill, J. A., Menicanti, L., Sadowski, Z., Desvigne-Nickens, P., Rouleau, J. L., Lee, K. L., & STICH Hypothesis 2 Investigators. (2009). Coronary Bypass Surgery with or without Surgical Ventricular Reconstruction. *The New England Journal of Medicine*, 360(17), 1705-1717. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900559>
- [5] Sharma, A., & Kumar, S. (2015). Overview of left ventricular out-pouchings on cardiac magnetic resonance imaging. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 5(6), 464-470. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-3652.2015.11.02>
- [6] Mahjoob, M. P., Piranfar, M. A., Maghami, E., Mazarei, A., Khareshi, I., & Naderian, M. (2019). Diagnostic value of speckle tracking echocardiography (STE) in the determination of myocardial ischemia: a pilot study. *Polish Annals of Medicine*, 26(2), 126-129. <https://doi.org/10.29089/019.19.00083>
- [7] Ko, S. M., Hwang, S. H., & Lee, H. J. (2019). Role of Cardiac Computed Tomography in the Diagnosis of Left Ventricular Myocardial Diseases. *Journal of Cardiovascular Imaging*, 27(2), 73-92. <https://doi.org/10.4250/jcvi.2019.27.e17>
- [8] Ko, S. M., Kim, T. H., Chun, E. J., Kim, J. Y., & Hwang, S. H. (2019). Assessment of Left Ventricular Myocardial Diseases with Cardiac Computed Tomography. *Korean Journal of Radiology*, 20(3), 333-351. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0280>
- [9] Cho, Y. H., Kang, J. W., Choi, S. H., Yang, D. H., Anh, T., Shin, E. S., & Kim, Y. H. (2019). Reference parameters for left ventricular wall thickness, thickening, and motion in stress myocardial perfusion CT: Global and regional assessment. *Clinical Imaging*, 56, 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.04.002>
- [10] Weinsaft, J. W., Kim, J., Medicherla, C. B., Ma, C. L., Codella, N. C., Kukar, N., Alaref, S., Kim, R. J., & Devereux, R. B. (2016). Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus: A Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement CMR. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 9(5), 505-515. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.06.017>
- [11] Sengeløv, M., Jørgensen, P. G., Jensen, J. S., Bruun, N. E., Olsen, F. J., Fritz-Hansen, T., Nochioka, K., & Biering-Sørensen, T. (2015). Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 8(12), 1351-1359. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.07.013>
- [12] Kim, J., Rodriguez-Diego, S., Srinivasan, A., Brown, R. M., Polle, M. P., Di Franco, A., Goldburg, S. R., Siden, J. Y., Ratcliffe, M. B., Levine, R. A., Devereux, R. B., & Weinsaft, J. W. (2017). Echocardiography-quantified myocardial strain-a marker of global and regional infarct size that stratifies likelihood of left ventricular thrombus. *Echocardiography*, 34(11), 1623-1632. <https://doi.org/10.1111/echo.13668>
- [13] Klein, L. R., Shroff, G. R., Beeman, W., & Smith, S. W. (2015). Electrocardiographic criteria to differentiate acute anterior ST-elevation myocardial infarction from left ventricular aneurysm. *The American Journal of Emergency Medicine*, 33(6), 786-790. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.03.044>
- [14] Ning, X., Ye, X., Si, Y., Yang, Z., Zhao, Y., Sun, Q., Chen, R., Tang, M., Chen, K., Zhang, X., & Zhang, S. (2018). Prevalence and prognosis of ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with post-infarction left ventricular aneurysm: Analysis of 575 cases. *Journal of Electrocardiology*, 51(4), 742-746. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.03.010>
- [15] Ola, O., Dumancas, C., Mene-Afejuku, T. O., Akinlonu, A., Al-Ju-boori, M., Visco, F., Mushiyeve, S., & Pekler, G. (2017). Left Ventricular Aneurysm May Not Manifest as Persistent ST Elevation on Electrocardiogram. *American Journal of Case Reports*, 18, 410-413. <https://doi.org/10.12659/ajcr.902884>

Особливості структурно-геометричної перебудови серця та змін діастолічного наповнення серця у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

В. А. Лисенко*

Запорізький державний медичний університет, Україна

Хронічна серцева недостатність (ХСН) лідирує серед серцево-судинних захворювань. Патологічне ремоделювання серця поєднує процеси гіпертрофії та дилатації його порожнин, є основною причиною прогресування серцевої недостатності, а отже високої кардіальної смертності, особливо у хворих на ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). Попри велику кількість досліджень, що присвячені вивченню особливостей структурно-геометричної перебудови серця, змін систолічної та діастолічної функції шлуночків у хворих на ХСН, це питання остаточно не вирішено.

Мета роботи – дослідити зміни структурно-геометричних показників і діастолічної функції серця у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ ЛШ.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 79 (49 чоловіків, 30 жінок) хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ, синусовим ритмом, II–IV стадії, II–IV ФК за NYHA (основна група). Група порівняння – 90 хворих на ІХС без ознак ХСН (40 (44,5 %) чоловіків; 20 (55,5 %) жінок). Групи зіставні за віком, статтю, зростом, вагою, площею поверхні тіла хворих. Доплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія).

Результати. У хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ переважали такі показники: КДР ЛШ на 18 % ($p = 0,001$), КДО ЛШ на 45,8 % ($p = 0,001$), індекс КДО ЛШ на 44,6 % ($p = 0,001$), КСР ЛШ на 44,9 % ($p = 0,001$), задньої стінки ЛШ на 17,7 % ($p = 0,001$), індекс маси міокарда ЛШ на 66,6 % ($p = 0,001$) за формулою Penn Convention і на 62,1 % ($p = 0,001$) за формулою ASE, збільшення порожнини правого шлуночка на 16,1 % ($p = 0,010$) без змін товщини його вільної стінки. У хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ основні типи геометрії ЛШ – ексцентрична (70 %) та концентрична (24 %) гіпертрофія ЛШ. Більшість хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ мали значущі порушення діастолічного наповнення ЛШ (25 % – «рестриктивне», 28 % – «псевдонормальне»), збільшення у 2,3 раза ($p = 0,001$) показника E/e' медіального фіброзного кільця мітрального клапана (МК), на 35 % ($p = 0,014$) індексу об'єму лівого передсердя, на 32 % ($p = 0,0001$) тиску заклинювання в легеневій артерії, в 1,5 раза ($p = 0,002$) середнього та в 1,6 раза ($p = 0,0001$) систолічного тиску в легеневій артерії.

Висновки. Структурно-геометрична перебудова лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ ЛШ відбувається шляхом збільшення маси міокарда внаслідок потовщення стінок і дилатації його порожнини (збільшення індексу КДО ЛШ на 44,6 % ($p = 0,001$) та індексу маси міокарда ЛШ на 66,6 % ($p = 0,001$)) із переважанням ексцентричної (70 %) та концентричної (24 %) гіпертрофії над рештою типів геометрії ЛШ. Порушення діастолічного наповнення ЛШ (25 % – «рестриктивне», 28 % – «псевдонормальне») зумовлене істотним зростанням кінцевого діастолічного тиску в ЛШ (збільшення у 2,3 раза ($p = 0,001$) показника E/e' медіального фіброзного кільця МК) із розвитком посткапілярної легеневої гіпертензії (збільшення в 1,5 раза ($p = 0,002$) середнього та в 1,6 раза ($p = 0,0001$) систолічного тиску в легеневій артерії).

Ключові слова:

серцева недостатність, серцевий викид, ремоделювання шлуночка серця.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 17-23

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

Features of structural and geometric remodeling of the heart and changes in heart diastolic filling in patients with chronic heart failure of ischemic genesis with reduced left ventricular ejection fraction

V. A. Lysenko

Chronic heart failure (CHF) does not lose its leading position among the problems of cardiovascular disease. Pathological cardiac remodeling combines the processes of hypertrophy and dilatation of cavities and is the main cause of heart failure progression, and consequently results in high cardiac mortality, especially in CHF patients with reduced left ventricular ejection fraction (LV EF). Despite a substantial range of studies on the features of structural and geometric remodeling of the heart, changes in systolic and diastolic function of the ventricles in CHF patients, this issue still presents a challenge and needs to be improved.

The aim of the work – to examine changes in structural and geometric parameters and diastolic function of the heart in patients with CHF of ischemic genesis with reduced LV EF.

Materials and methods. The study included 79 patients (men – $n = 49$; women – $n = 30$) with CHF of ischemic origin with reduced LV EF, sinus rhythm, stage II AB, NYHA II–IV FC (the main group), and 90 patients with coronary heart disease without signs of CHF (men – $n = 40$, 44.5 %; women – $n = 50$, 55.5 %), (the comparison group). The patient groups were age-, sex-, height-, weight-, body surface area-matched. Doppler echocardiographic examination was performed on the device Esaote MyLab Eight (Italy).

Results. In CHF patients with reduced LV EF, the following indicators prevailed: EDD LV by 18 % ($P = 0.001$), LV EDV by 45.8 % ($P = 0.001$), LV EDV index by 44.6 % ($P = 0.001$), LV ESD by 44.9 % ($P = 0.001$), PW by 17.7 % ($P = 0.001$), LV mass index by 66.6 % ($P = 0.001$) according to the Penn Convention, and by 62.1 % ($P = 0.001$) according to the ASE; 16.1 % ($P = 0.010$) increased RV cavity without changes in its wall thickness. In patients with CHF of ischemic origin with reduced LV

Key words:

heart failure, cardiac output, ventricular remodeling.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 17-23

EF, the main types of LV geometry were: eccentric (70 %) and concentric (24 %) LV hypertrophy. More than half of the CHF patients with reduced LV EF had significant disorders of LV diastolic filling (25 % – “restrictive” and 28 % “pseudonormal”), a 2.3 times increase ($P = 0.001$) in E/e' ratio, a 35 % ($P = 0.014$) increase in the left atrial volume index and 32 % ($P = 0.0001$) – in pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), increased mean and systolic pressure in the pulmonary artery by 1.5 times ($P = 0.002$) and 1.6 times ($P = 0.0001$), respectively.

Conclusions. Structural and geometric remodeling of the left ventricle in patients with CHF of ischemic origin with reduced LV EF occurs due to an increase in LV myocardial mass via thickening of its walls and cavity dilatation (44.6 % ($P = 0.001$) increase in the LV EDV index), as well as 66.6 % ($P = 0.001$) increase in LV mass index with the predominance of eccentric (70 %) and concentric hypertrophy (24 %) over other types of LV geometry. Severe disorders of LV diastolic filling (25 % – “restrictive” and 28 % “pseudonormal”) are attributable to the significant increase in end-diastolic pressure in the left ventricle (2.3 times increase ($P = 0.001$) in E/e') with the development of postcapillary pulmonary hypertension (1.5 times increase ($P = 0.002$) in the mean and 1.6 times ($P = 0.0001$) – in systolic pressure in the pulmonary artery).

Ключевые слова:
сердечная
недостаточность,
сердечный выброс,
ремоделирование
желудочка сердца.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 17-23

Особенности структурно-геометрической перестройки сердца и изменений диастолического наполнения сердца у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза со сниженной фракцией выброса левого желудочка

В. А. Лысенко

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает лидирующие позиции среди сердечно-сосудистых заболеваний. Патологическое ремоделирование сердца объединяет процессы гипертрофии и дилатации его полостей, является основной причиной прогрессирования сердечной недостаточности и, как следствие, высокой кардиальной смертности, особенно у больных ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению особенностей структурно-геометрической перестройки сердца, изменений систолической и диастолической функции желудочков у больных ХСН, этот вопрос окончательно не решен.

Цель работы – исследовать изменения структурно-геометрических показателей и диастолической функции сердца у больных ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ ЛЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 79 (49 мужчин, 30 женщин) больных ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ, синусовым ритмом, II А-Б стадии, II–IV ФК по NYHA (основная группа). Группа сравнения – 90 больных ИБС без признаков ХСН (40 (44,5 %) мужчин, 50 (55,5 %) женщин). Группы сопоставимы по возрасту, полу, росту, весу, площади поверхности тела больных. Допплер-эхокардиографическое исследование выполнено на аппарате Esaote MyLab Eight (Италия).

Результаты. У больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ преобладали такие показатели: КДР ЛЖ на 18 % ($p = 0.001$), КДО ЛЖ на 45,8 % ($p = 0.001$), индекс КДО ЛЖ на 44,6 % ($p = 0.001$), КСР ЛЖ на 44,9 % ($p = 0.001$), задней стенки ЛЖ на 17,7 % ($p = 0.001$), индекс массы миокарда ЛЖ на 66,6 % ($p = 0.001$) по формуле Penn Convention и на 62,1 % ($p = 0.001$) по формуле ASE, увеличение полости правого желудочка на 16,1 % ($p = 0.010$) без изменений толщины его свободной стенки. У больных ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ основные типы геометрии ЛЖ – эксцентрическая (70 %) и концентрическая (24 %) гипертрофия ЛЖ. У большинства больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ отмечены значительные нарушения диастолического наполнения ЛЖ (25 % – «рестриктивное», 28 % – «псевдонормальное»), увеличение в 2,3 раза ($p = 0.001$) показателя E/e' медиального фиброзного кольца митрального клапана (МК), на 35 % ($p = 0.014$) индекса объема левого предсердия, на 32 % ($p = 0.0001$) давления заклинивания в легочной артерии, в 1,5 раза ($p = 0.002$) среднего и в 1,6 раза ($p = 0.0001$) систолического давления в легочной артерии.

Выводы. Структурно-геометрическая перестройка левого желудочка у больных ХСН ишемического генеза со сниженной ФВ ЛЖ происходит за счет увеличения массы миокарда вследствие утолщения стенок и дилатации его полости (увеличение индекса КДО ЛЖ на 44,6 % ($p = 0.001$), индекса массы миокарда ЛЖ на 66,6 % ($p = 0.001$)) с преобладанием эксцентрической (70 %) и концентрической (24 %) гипертрофии над остальными типами геометрии ЛЖ. Значительные нарушения диастолического наполнения ЛЖ (25 % – «рестриктивное», 28 % – «псевдонормальное») обусловлены существенным ростом конечного диастолического давления в ЛЖ (увеличением в 2,3 раза ($p = 0.001$) показателя E/e' медиального фиброзного кольца МК) с развитием посткапиллярной легочной гипертензии (увеличение в 1,5 раза ($p = 0.002$) среднего и в 1,6 раза ($p = 0.0001$) систолического давления в легочной артерии).

Хронічна серцева недостатність (ХСН) лідує серед серцево-судинних захворювань. Показник поширеності ХСН у розвинених країнах становить 1–2 % від дорослої популяції, а в осіб віком >70 років зростає до ≥10 % [1].

Патологічне ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) – основна причина прогресування хронічної серцевої недостатності, а отже високої кардиальної смертності, особливо у хворих на ХСН зі зниженою ФВ лівого шлуночка [3]. Поділ хворих на ХСН залежно від величини ФВ ЛШ важливий з огляду на відмінності етіологічних чинників, демографічних особливостей,

супутньої патології та ефективності лікування [2]. Під терміном ремоделювання ЛШ розуміють структурно-геометричні зміни ЛШ, що поєднують процеси гіпертрофії та дилатації, внаслідок яких змінюється його геометрія та порушуються систолічна і діастолічна функції. У широкому сенсі ремоделювання серця означає процес комплексного порушення структури та функції серця у відповідь на ушкодження переважанням чи втрату частини життєздатного міокарда [4]. Хронічний серцевий недостатності ішемічного генезу притаманний широкий спектр патофізіологічних процесів – від раннього ремо-

делювання, що характеризується зниженням товщини стінок і розширенням порожнини ЛШ, до незворотного пізнього ремоделювання внаслідок розвитку фіброзу міокарда та/або рубцювання [5].

Попри велику кількість досліджень, що присвячені вивченню особливостей структурно-геометричної перебудови серця, змін систолічної та діастолічної функції шлуночків у хворих на ХСН, це питання остаточно не вирішено.

Мета роботи

Дослідити зміни структурно-геометричних показників і діастолічної функції серця у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ ЛШ.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії ЗДМУ в кардіологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 6» ЗМР (м. Запоріжжя) відповідно до стандартів належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений комітетом із біоетики Запорізького державного медичного університету.

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 79 (49 (62 %) чоловіків, 30 (38 %) жінок) хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ, синусовим ритмом, II А–Б стадії, II–IV ФК за NYHA (основна група). Група порівняння – 90 (40 (45, %) чоловіків, 50 (55,5 %) жінок) хворих на ІХС без ознак ХСН.

Групи хворих зіставні за віком ($68,81 \pm 11,19$ року проти $65,22 \pm 9,60$ року; $p = 0,021$), зростом ($169,78 \pm 9,64$ см проти $168,08 \pm 9,80$ см; $p = 0,222$), вагою ($84,19 \pm 18,52$ кг проти $83,76 \pm 16,46$ кг; $p = 0,835$), площею поверхні тіла ($1,95 \pm 0,23$ м² проти $1,93 \pm 0,21$ м²; $p = 0,587$). Діагноз ХСН ішемічного ґенезу встановлювали згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності [1,6].

Доплер-ехокардіографічне дослідження виконали на апараті Esaote MyLab Eight (Італія) за стандартною методикою з визначенням базових показників [7]: кінцево-діастолічного, кінцево-систолічного розмірів лівого шлуночка (КДР, см; КСР, см), кінцево-діастолічного, кінцево-систолічного об'ємів лівого шлуночка (КДО, см³; КСО, см³), фракції викиду (ФВ, %), індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за ASE та Penn Convention, швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка – Е (см/с) та пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка – А, їхнього співвідношення Е/А. Використали класифікацію типів геометрії ЛШ за W. H. Gaasch [8].

Статистичне опрацювання матеріалу виконали за допомогою пакета програм Statistica 13.0 (StatSoft, США), номер ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J. Нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Параметри, що мали нормальний розподіл, наведені як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$). Для показників, які мали розподіл, що відрізнявся від нормального,

дані описової статистики наведені як медіана, нижній і верхній квартилі – Ме (Q25; Q75). Кількісні показники у групах порівнювали за критеріями Стюдента (для нормального розподілу ознак), Манна–Вітні (для розподілу ознак, що відрізняються від нормального). Якісні показники порівнювали за допомогою χ^2 Пірсона. Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$. Усі тести були двобічними.

Результати

Порівняння структурно-геометричних показників серця у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ та у хворих на ІХС без ознак ХСН (табл. 1) показало вірогідне переважання КДР ЛШ на 18 % ($p = 0,001$), КДО ЛШ на 45,8 % ($p = 0,001$), індексу КДО ЛШ на 44,6 % ($p = 0,001$) у хворих з ознаками ХСН, що свідчить про вираженішу дилатацію лівого шлуночка у них.

У хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ виявили вірогідно більший (на 44,9 %, $p = 0,001$) КСР ЛШ, ніж у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН.

Хворі на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ мали на 17,7 % ($p = 0,001$) більшу товщину ЗСЛШ, МШП, ніж пацієнти з ІХС без ознак ХСН, але не встановили вірогідну різницю відносної товщини стінки ЛШ.

Переважання діастолічного розміру ЛШ і товщини міжшлуночкової перетинки і задньої стінки ЛШ у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ зумовило вірогідно більший на 66,6 % ($p = 0,001$) індекс маси міокарда ЛШ, який розраховували за формулою Penn Convention, та на 62,1 % ($p = 0,001$) за формулою ASE, ніж у хворих на ІХС без ознак ХСН.

За показниками відносної товщини стінки ЛШ, ЗСЛШ, МШП групи хворих вірогідно не розрізнялись.

У пацієнтів із ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ зареєстрували вірогідне збільшення порожнини правого шлуночка на 16,1 % ($p = 0,010$) порівняно з хворими на ІХС без ознак ХСН. За показником товщини вільної стінки правого шлуночка групи не розрізнялись ($0,27 \pm 0,08$ см проти $0,24 \pm 0,07$ см, $p = 0,088$).

Отже, у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ відбувається структурно-геометрична перебудова лівого шлуночка, що полягає у збільшенні маси міокарда внаслідок потовщення стінок і дилатації його порожнини. Ремоделювання правого шлуночка здійснюється тільки шляхом збільшення порожнини без змін товщини вільної стінки.

Оцінювання типів геометрії (табл. 2) у групі хворих на ІХС без ознак ХСН показало у 39 % пацієнтів нормальну геометрію, у 23 % – ексцентричну гіпертрофію, у 16 % – концентричну гіпертрофію, у 14 % – ексцентричне ремоделювання, у 8 % – концентричне ремоделювання.

У хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ над рештою типів ремоделювання ЛШ переважала ексцентрична (70 %) та концентрична (24 %) гіпертрофія.

У хворих на ІХС без ознак ХСН вірогідно частіше визначали нормальну геометрію (39 % проти 5 %, $p = 0,0001$), концентричне ремоделювання (8 % проти 0 %, $p = 0,0111$), ексцентричне ремоделювання ЛШ (14 % проти 1 %, $p = 0,0021$), ніж у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Концентричну гіпертрофію виявляли з

Таблиця 1. Структурно-геометричні та функціональні показники серця у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ лівого шлуночка й у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН, $M \pm SD$, Me (Q25; Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, хворі на ХСН зі зниженою ФВ, n = 79	Група порівняння, хворі на ІХС без ознак ХСН, n = 90	p level
Вік, роки	68,81 $\pm$ 11,19	65,22 $\pm$ 9,60	0,021
Зріст, см	169,78 $\pm$ 9,64	168,08 $\pm$ 9,80	0,222
Вага, кг	84,19 $\pm$ 18,52	83,76 $\pm$ 16,46	0,835
Плг, м ²	1,95 $\pm$ 0,23	1,93 $\pm$ 0,21	0,587
Аорта, см	3,46 $\pm$ 0,44	3,39 $\pm$ 0,44	0,249
РЛПД, см	5,04 $\pm$ 0,69	4,39 $\pm$ 0,59	0,001
КДР, см	6,10 $\pm$ 0,83	5,17 $\pm$ 0,70	0,002
КДО, мл	191,35 $\pm$ 58,20	130,99 $\pm$ 41,89	0,003
іКДО, мл/м ²	97,90 $\pm$ 26,76	67,72 $\pm$ 18,94	0,001
КСР, см	4,65 $\pm$ 1,03	3,21 $\pm$ 0,53	0,003
ФВЛШ, %	46,90 $\pm$ 17,06	67,19 $\pm$ 7,17	0,003
ТМШПД, см	1,13 $\pm$ 0,31	0,96 $\pm$ 0,23	0,001
ТЗСЛШ, см	1,13 $\pm$ 0,33	0,95 $\pm$ 0,21	0,002
ВТСЛШ, см	0,38 $\pm$ 0,13	0,38 $\pm$ 0,10	0,786
ВТМЖП, см	0,38 $\pm$ 0,13	0,38 $\pm$ 0,12	0,869
ВТЗСЛШ, см	0,38 $\pm$ 0,14	0,37 $\pm$ 0,10	0,822
ІММЛШ Penn, г/м ²	185,36 $\pm$ 56,42	111,12 $\pm$ 37,63	0,001
ІММЛШ ASE, г/м ²	154,62 $\pm$ 44,74	95,27 $\pm$ 30,28	0,001
Діаметр ПШ, см	2,31 $\pm$ 0,81	1,99 $\pm$ 0,65	0,010
Вільна стінка ПШ, см	0,27 $\pm$ 0,08	0,24 $\pm$ 0,07	0,088
НПВ, мм	22,00 $\pm$ 5,84	17,05 $\pm$ 3,25	0,002
VE МК, см/с	64,49 $\pm$ 24,47	56,12 $\pm$ 18,42	0,031
GE МК, мм рт. ст.	1,90 $\pm$ 1,40	1,39 $\pm$ 0,96	0,027
E/A, ум. од.	1,58 $\pm$ 1,27	0,89 $\pm$ 0,35	0,003
dP/dt, мм рт. ст./с	721,16 $\pm$ 253,53	2256,82 $\pm$ 245,20	0,003
V Ao, см/с	131 (100; 169)	142 (119; 161)	0,077
G Ao, мм рт. ст.	6,9 (4,0; 11,9)	8,0 (5,7; 10,5)	0,076
VE ТК, см/с	41,29 $\pm$ 12,13	41,01 $\pm$ 9,90	0,827
GE ТК, мм рт. ст.	0,74 $\pm$ 0,49	0,72 $\pm$ 0,36	0,772
V AP, см/с	81,31 $\pm$ 24,58	87,31 $\pm$ 20,19	0,050
G AP, мм рт. ст.	4,13 $\pm$ 11,31	3,21 $\pm$ 1,47	0,064
Середній ТЛА, мм рт. ст.	20,76 $\pm$ 9,25	14,03 $\pm$ 7,30	0,002
Систолічний ТЛА, мм рт. ст.	52,52 $\pm$ 16,88	32,05 $\pm$ 10,25	0,002
E/e' мед, ум. од.	10,12 (7,16; 16,2)	5,85 (4,3; 6,85)	0,001
E/e' лат, ум. од.	8,49 $\pm$ 4,23	5,02 $\pm$ 1,64	0,004
E/e' ср., ум. од.	9,66 $\pm$ 4,93	5,24 $\pm$ 1,43	0,001
e' мед, см/с	5,99 $\pm$ 2,32	10,43 $\pm$ 3,15	0,002
e' лат, см/с	8,48 $\pm$ 3,09	11,53 $\pm$ 3,00	0,001
e' ТК, см/с	11,13 $\pm$ 4,50	14,38 $\pm$ 3,23	0,001
A, см/с	7,74 $\pm$ 3,94	12,69 $\pm$ 3,28	0,003
S, см/с	5,64 $\pm$ 2,36	9,99 $\pm$ 2,61	0,001
S lat, см/с	6,36 $\pm$ 1,90	9,65 $\pm$ 2,00	0,001
S VT, см/с	11,93 $\pm$ 4,88	14,99 $\pm$ 3,28	0,003
TEI LV, ум. од.	0,65 $\pm$ 0,23	0,42 $\pm$ 0,09	0,002
TEI RV, ум. од.	0,57 $\pm$ 0,18	0,43 $\pm$ 0,11	0,001
TAPSE, см	19,31 $\pm$ 5,21	23,27 $\pm$ 4,51	0,004
ТЗЛК, мм рт. ст.	11,56 $\pm$ 3,96	8,76 $\pm$ 1,82	0,001
ТПП, мм рт. ст.	6,87 $\pm$ 1,70	5,68 $\pm$ 1,66	0,003
ФВ ПШ, %	76,07 $\pm$ 12,31	72,86 $\pm$ 13,21	0,383
MAPSE med, см	10,36 $\pm$ 3,10	13,35 $\pm$ 2,81	0,016
ЮЛП, см ³	47,58 $\pm$ 11,99	35,27 $\pm$ 8,98	0,014
Довга вісь ЛП, см	5,61 $\pm$ 0,80	5,73 $\pm$ 0,57	0,849

однаковою частотою в обох групах хворих (24 % і 16 %, $p = 0,1941$). Проте у групі хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ істотно переважали випадки ексцентричної гіпертрофії (70 % проти 23 %, $p = 0,0001$).

Отже, типовою структурно-геометричною перебудовою ЛШ у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ слід вважати ексцентричну гіпертрофію.

Наявність у 70 % хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ ексцентричної гіпертрофії супроводжувалась закономірними змінами діастолічного наповнення його порожнини. Поділ хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ залежно від профілю діастолічного наповнення ЛШ наведено в таблиці 3.

Кожний четвертий хворий на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ мав ознаки «рестриктивного» діастолічного наповнення ЛШ, яке не притаманне пацієнтам з ІХС без ознак ХСН ($p = 0,0001$). За питомою вагою «псевдонормального» наповнення ЛШ хворі на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ утричі переважали пацієнтів з ІХС без ознак ХСН (28 % проти 9 %, $p = 0,0016$). Тільки в 47 % випадків виявили тип «порушення релаксації», що в 1,6 раза ($p = 0,001$) менше, ніж питома вага І типу діастолічної дисфункції у хворих на ІХС без ознак ХСН. У жодному випадку не встановили нормальний профіль наповнення ЛШ у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ.

Підтвердженням більшого ступеня порушень діастолічного наповнення ЛШ у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, ніж у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН стало переважання в 1,8 раза ($p = 0,003$) відношення E/A трансмітрального потоку внаслідок збільшення на 15 % ($p = 0,031$) швидкості та на 37 % ($p = 0,027$) градієнту тиску раннього наповнення ЛШ.

Отже, 53 % хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ мали значущі порушення діастолічного наповнення ЛШ (25 % – «рестриктивне», 28 % – «псевдонормальне») внаслідок суттєвого зростання кінцевого діастолічного тиску в ЛШ. Кінцевий діастолічний тиск у ЛШ у хворих на ХСН зі зниженою ФВ вірогідно вищий, ніж у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН; про це свідчить значуще переважання у 2,3 раза ($p = 0,001$) показника E/e' медіального фіброзного кільця МК, в 1,7 раза ($p = 0,001$) показника E/e' латерального фіброзного кільця МК, в 1,8 раза ($p = 0,001$) середнього E/e'.

Також у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ визначили на 32 % ($p = 0,0001$) вищий тиск заклинювання в легеневій артерії, на 35 % ($p = 0,014$) більший індекс об'єму лівого передсердя порівняно з відповідними показниками пацієнтів з ІХС без ознак ХСН.

У хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ зареєстрували вищі в 1,5 раза ($p = 0,002$) середній і в 1,6 раза ($p = 0,0001$) систолічний тиск у легеневій артерії порівняно з показниками пацієнтів з ІХС без ознак ХСН.

Аналіз показників тканинної доплерографії дав додаткові докази діастолічної дисфункції обох шлуночків у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Виявили значуще зниження e' медіального фіброзного кільця на 43 % ($5,99 \pm 2,32$ см/с проти $10,43 \pm 3,15$ см/с, $p = 0,0001$), e' латерального фіброзного кільця на 26 % ($8,48 \pm 3,09$ см/с проти $11,53 \pm 3,00$ см/с, $p = 0,0001$), e' тристулкового клапана на 23 % ($11,13 \pm 4,50$ см/с проти $14,38 \pm 3,23$ см/с, $p = 0,0001$) у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ щодо відповідних показників пацієнтів з ІХС без ознак ХСН.

Отже, суттєве переважання питомої ваги «рестриктивного» та «псевдонормального» наповнення ЛШ, кінцевого діастолічного тиску ЛШ, індексу об'єму лівого

передсердя, тиску заклинювання в легеневій артерії, середнього та систолічного тиску в легеневій артерії свідчить про істотніші порушення діастолі у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, ніж в осіб з ІХС без ознак ХСН.

Обговорення

Вивчаючи показники структурно-функціонального стану міокарда хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ із помірною та слабкою дисфункцією нирок порівняно з контрольною групою, встановили суттєве переважання розміру ЛП у діастолу (на 26,7 %, $p < 0,05$ і на 25,0 %, $p < 0,05$), об'єму (на 63,1 %, $p < 0,05$ і на 57,3 %, $p < 0,05$) та індексу ОЛП (на 56,4 %, $p < 0,05$ і на 50,7 %, $p < 0,05$), кінцево-діастолічного (на 43,3 %, $p < 0,05$ і на 37,8 %, $p < 0,05$) і кінцево-систолічного об'ємів ЛШ (у 3,3 раза, $p < 0,05$ і у 2,8 раза, $p < 0,05$), систолічного тиску в легеневій артерії (у 2,1 раза, $p < 0,05$ і в 1,7 раза, $p < 0,05$), але менші показники ударного об'єму (на 33,9 %, $p < 0,05$ і на 27,7 %, $p < 0,05$) і фракції викиду ЛШ (в 1,9 раза, $p < 0,05$ і в 1,8 раза, $p < 0,05$).

За результатами ЕхоКГ дослідження, у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ порівняно з контрольною групою встановили вірогідне збільшення розмірів ЛП, КСР, КДР, індексу КСО, індексу КДО, ударного об'єму, товщини задньої стінки лівого шлуночка, товщини міжшлуночкової перетинки, індексу ММЛШ ($p < 0,01$).

Порівнюючи структурно-геометричні показники серця у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ та у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН, виявили вірогідне переважання КДР, КДО, індексу КДО ЛШ в осіб з ознаками ХСН; це свідчить про більш виражену дилатацію лівого шлуночка у них. У хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ визначили також вірогідно більший КСР ЛШ, ніж у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН.

За даними фахової літератури, при ексцентричному ремоделюванні ФВ ЛШ і КСР показують зниження скорочувальної функції ЛШ, яке супроводжує прогресування ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [11].

Під час аналізу морфологічних показників міокарда ЛШ у дослідженні [9] у хворих із помірною та слабкою ДН порівняно з контрольною групою виявлено вірогідне переважання товщини міжшлуночкової перетинки в діастолу (на 42,8 %, $p < 0,05$ і на 43,3 %, $p < 0,05$), задньої стінки ЛШД (на 31,9 %, $p < 0,05$ і на 30,7 %, $p < 0,05$) та індексу маси міокарда ЛШ (у 2,3 раза, $p < 0,05$ і у 2,1 раза, $p < 0,05$).

За нашими даними, пацієнти з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ мали на 17,7 % ($p = 0,001$) більшу товщину ЗСЛШ і МШП, ніж хворі на ІХС без ознак ХСН. Не виявили вірогідні відмінності за відносною товщиною стінки ЛШ.

Переважання діастолічного розміру ЛШ і товщини міжшлуночкової перетинки і задньої стінки ЛШ у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ зумовило збільшення на 66,6 % ($p = 0,001$) індексу маси міокарда ЛШ, який розраховували за формулою Penn Convention, та на 62,1 % ($p = 0,001$) за формулою ASE, ніж у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН.

На підґрунті відомостей багатьох метааналізів, встановили, що ремоделювання лівого шлуночка – один із найважливіших патофізіологічних процесів при серцевій недостатності.

Таблиця 2. Поділ хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ і пацієнтів з ІХС без ознак ХСН за типами геометрії лівого шлуночка, % (n)

Типи геометрії ЛШ	ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ, n = 79	ІХС без ознак ХСН, n = 90	p
Нормальна геометрія	5 % (4)	39 % (35)	0,0001
Концентрична гіпертрофія	24 % (19)	16 % (14)	0,1941
Ексцентрична гіпертрофія	70 % (55)	23 % (21)	0,0001
Ексцентричне ремоделювання	1 % (1)	14 % (13)	0,0021
Концентричне ремоделювання	0 % (0)	8 % (7)	0,0111

Таблиця 3. Поділ хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ залежно від профілю діастолічного наповнення ЛШ, % (n)

Тип діастолічного наповнення ЛШ	Хворі на ХСН із зниженою ФВ ЛШ, n = 79	Хворі на ІХС без ознак ХСН, n = 90	p
I тип	47 % (37)	73 % (66)	0,0007
II тип	28 % (22)	9 % (8)	0,0016
III тип	25 % (20)	0 % (0)	0,0001
Відсутні порушення	0 % (0)	18 % (16)	0,0003

Нині розрізняють чотири основні типи змін геометрії лівого шлуночка: нормальна геометрія, концентричне ремоделювання, концентрична гіпертрофія та ексцентрична гіпертрофія. Сучасні рекомендації щодо кількісного оцінювання камер ЛШ базуються на класифікації геометрії ЛШ за допомогою ехокардіографічно визначеного індексу маси ЛШ (LVMI) та відносної товщини стінки ЛШ (RWT) [12].

За даними J. F. Nauta, найпоширенішим типом ремоделювання ЛШ у разі серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду є ексцентрична гіпертрофія. Однак у небагатьох пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ наявна концентрична гіпертрофія [13].

Результатами дослідження BIOSTAT-CHF (2016) підтверджується, що у 86 % хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ превалювала ексцентрична гіпертрофія ЛШ.

У дослідженні, яке виконали, у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ встановили переважання ексцентричної (70 %) та концентричної (24 %) гіпертрофії над іншими типами ремоделювання ЛШ. Ці результати відповідають даним фахової літератури останніх років.

Аналогічні результати отримано в дослідженні [9]. Ремоделювання ЛШ у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ при слабкій і помірній дисфункції нирок спрямоване на розвиток прогностично несприятливих типів геометрії: ексцентричної (71,4 % і 78,4 % відповідно) та концентричної (27,5 % і 21,6 % відповідно) гіпертрофії [9].

Музика Н. О. і співавт. (2018) довели: ексцентричне ремоделювання вірогідно частіше реєструють за наявності ХСН зі зниженою ФВ ЛШ порівняно з хворими на ХСН зі збереженою ФВ ЛШ ($p < 0,05$) [10]. За іншими даними, ексцентричний тип гіпертрофії лівого шлуночка визначили у 64 %, концентричний – у 28 %.

Результати наших спостережень свідчать, що наявність у 70 % хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ ексцентричної гіпертрофії супроводжувалась закономірними змінами діастолічного наповнення його порожнини. На думку F. R. Heinzel, гіпертрофія ЛШ із часом стає неадаптивною і спричиняє розвиток діастолічної

дисфункції ЛШ [14]. Ми встановили, що 53 % хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ мали значущі порушення діастолічного наповнення ЛШ (25 % – «рестриктивне», 28 % – «псевдонормальне») внаслідок суттєвого зростання кінцевого діастолічного тиску у ЛШ. Кінцевий діастолічний тиск у ЛШ хворих на ХСН зі зниженою ФВ вірогідно вищий, ніж у пацієнтів з ІХС без ознак ХСН. Про це свідчить вірогідне переважання у 2,3 раза ($p = 0,001$) показника E/e' медіального фіброзного кільця МК, в 1,7 раза ($p = 0,001$) показника E/e' латерального фіброзного кільця МК, в 1,8 раза ($p = 0,001$) середнього E/e' .

У хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ також виявили більший на 32 % ($p = 0,0001$) тиск заклинювання в легеневій артерії, на 35 % ($p = 0,014$) індекс об'єму лівого передсердя порівняно з відповідними показниками пацієнтів з ІХС без ознак ХСН. У хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ переважали в 1,5 раза ($p = 0,002$) середній і в 1,6 раза ($p = 0,0001$) систолічний тиск у легеневій артерії щодо показників пацієнтів з ІХС без ознак ХСН.

Результати, які отримали впродовж дослідження, збігаються з даними інших авторів [10]. У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного ґенезу зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка переважно реєстрували рестриктивний (36 %) і псевдонормальний (40 %) тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка, тип сповільненої релаксації – у 24 % випадків.

Під час детального аналізу показників тканинної доплерографії отримали додаткові докази діастолічної дисфункції обох шлуночків у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. Встановили значуще зниження швидкості медіального фіброзного кільця e' на 43 % ($p = 0,0001$), e' латерального фіброзного кільця на 26 % ($p = 0,0001$), e' тристулкового клапана на 23 % ($p = 0,0001$) у хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ порівняно з відповідними показниками пацієнтів з ІХС без ознак ХСН. Подібні результати отримано в роботі [9]. Аналізуючи діастолічну функцію, автор виявив вірогідне зниження показника Eaпп на тлі поступового погіршення діастолічної функції у вигляді збільшення питомої ваги псевдонормального (30,8 % і 32,5 %) і рестриктивного (13,2 % і 29,7 %, $p < 0,05$) типів трансмітрального кровотоку [9].

Висновки

1. Структурно-геометрична перебудова лівого шлуночка у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі зниженою ФВ ЛШ відбувається шляхом збільшення маси міокарда внаслідок потовщення стінок і дилатації його порожнини (збільшення індексу КДО ЛШ на 44,6 % ($p = 0,001$) та індексу маси міокарда ЛШ на 66,6 % ($p = 0,001$)) із переважанням ексцентричної (70 %) та концентричної (24 %) гіпертрофії над рештою типів геометрії ЛШ.

2. Порушення діастолічного наповнення ЛШ (25 % – «рестриктивне», 28 % – «псевдонормальне») зумовлене істотним зростанням кінцевого діастолічного тиску в ЛШ (збільшенням у 2,3 раза ($p = 0,001$) показника E/e' медіального фіброзного кільця МК) із розвитком посткапілярної легеневої гіпертензії (збільшення в 1,5 раза ($p = 0,002$) середнього та в 1,6 раза ($p = 0,0001$) систолічного тиску в легеневій артерії).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні структурно-геометричних і функціональних особливостей перебудови серця у хворих на ХСН ішемічного ґенезу зі збереженою ФВЛШ.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Запорізького державного медичного університету: «Діагностика, лікування та прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби на тлі факторів додаткового кардіо-васкулярного ризику (надмірна вага, дисліпопroteinемія, субклінічний гіпотиреоз, порушення мозкового кровообігу)», № держреєстрації 0117U006959.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.08.2020

Після доопрацювання / Revised: 29.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 05.10.2020

Відомості про автора:

Лисенко В. А., PhD-аспірант каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about author:

Lysenko V. A., MD, PhD-student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Лысенко В. А., PhD-аспирант каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. Issue 27. P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [2] Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Current State and Future Directions / J. Butler et al. *JACC: Heart Failure*. 2014. Vol. 2. Issue 2. P. 97-112. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.10.006>
- [3] Cokkinos D. V., Belogiannas C. Left Ventricular Remodelling: A Problem in Search of Solutions. *European Cardiology Review*. 2016. Vol. 11. Issue 1. P. 29-35. <https://doi.org/10.15420/scr.2015.9.3>
- [4] Денесюк В. І., Денесюк О. В., Музика Н. О. Ремоделивання лівого шлуночка у хворих на стабільну стенокардію, ускладнену серцевою недостатністю, зі зниженою і збереженою фракцією викиду. *Львівський клінічний вісник*. 2016. № 2-3. С. 8-13.
- [5] Myocardial phenotypes and dysfunction in HFpEF and HFrEF assessed by echocardiography and cardiac magnetic resonance / B. Berlot, C. Bucciarelli-Ducci, A. Palazzuoli, P. Marino. *Heart Failure Reviews*. 2020. Vol. 25. Issue 1. P. 75-84. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09880-4>
- [6] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков та ін. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1. Додаток 1. С. 1-66.
- [7] 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C. W. Yancy et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134. Issue 13. P. e282-e293. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000435>

- [8] Gaasch W. H., Zile M. R. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease: With Special Emphasis on Volume, Mass, and Geometry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. Vol. 58. Issue 17. P. 1733-1740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.022>
- [9] Лашкул Д. А. Клініко-патогенетичні аспекти діагностики, лікування та прогнозування хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих з дисфункцією нирок : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.11 / Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2017. 43 с.
- [10] Музика Н. О. Ендотеліальна дисфункція і ремоделювання лівого шлуночка при серцевій недостатності у хворих з ІХС та ефективність різних методів лікування : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Івано-Франків. нац. мед. ун-т. 2018. 20 с.
- [11] Structural and Functional Phenotyping of the Failing Heart: Is the Left Ventricular Ejection Fraction Obsolete? / M. R. Bristow et al. *JACC: Heart Failure*. 2017. Vol. 5. Issue 11. P. 772-781. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.009>
- [12] Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. Vol. 28. Issue 1. P. 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [13] Concentric vs. eccentric remodelling in heart failure with reduced ejection fraction: clinical characteristics, pathophysiology and response to treatment / J. F. Nauta et al. *European Journal of Heart Failure*. 2020. Vol. 22. Issue 7. P. 1147-1155. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1632>
- [14] Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction / F. R. Heinzel et al. *Journal of Applied Physiology*. 2015. Vol. 119. Issue 10. P. 1233-1242. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00374.2015>
- References**
- [1] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [2] Butler, J., Fonarow, G. C., Zile, M. R., Lam, C. S., Roessig, L., Schelbert, E. B., Shah, S. J., Ahmed, A., Bonow, R. O., Cleland, J. G., Cody, R. J., Chioncel, O., Collins, S. P., Dunnmon, P., Filippatos, G., Lefkowitz, M. P., Marti, C. N., McMurray, J. J., Misselwitz, F., Nodari, S., ... Gheorghiade, M. (2014). Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Current State and Future Directions. *JACC: Heart Failure*, 2(2), 97-112. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.10.006>
- [3] Cokkinos, D. V., & Belogiannas, C. (2016). Left Ventricular Remodeling: A Problem in Search of Solutions. *European Cardiology Review*, 11(1), 29-35. <https://doi.org/10.15420/ecr.2015.9.3>
- [4] Denesyuk, V., Denesyuk, O., & Muzyka, N. 2016. Remodeluvannya liivo shlunochka u khvorykh na stabilnu stenokardiiu, uskladnenu sertsevoi nedostatnistiu, zi znyzhenoi i zberezhenoi fraktsiiei vykydu [Left Ventricular Remodeling in Patients with Stable Angina Complicated by Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction]. *Lvivskiy klinichnyi visnyk*, (2-3), 8-13. [in Ukrainian].
- [5] Berlot, B., Bucciarelli-Ducci, C., Palazzuoli, A., & Marino, P. (2020). Myocardial phenotypes and dysfunction in HFpEF and HFrEF assessed by echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Heart Failure Reviews*, 25(1), 75-84. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09880-4>
- [6] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Sychoy, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (1, dodatok 1), 1-66. [in Ukrainian].
- [7] Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W., & Westlake, C. (2016). 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 134(13), e282-e293. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000435>
- [8] Gaasch, W. H., & Zile, M. R. (2011). Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease: With Special Emphasis on Volume, Mass, and Geometry. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), 1733-1740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.022>
- [9] Lashkul, D. A. (2017). *Kliniko-patohenetychni aspekty diahnozyky, likuvannya ta prohnozuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti ishemichnoho henezu u khvorykh z dysfunktsiiei nyrok*. (Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk). [Clinical and pathogenetic aspects of diagnosis, treatment and prediction of ischemic chronic heart failure in patients with renal dysfunction]. (Extended abstract of doctoral thesis). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
- [10] Muzyka, N. O. *Endotelialna dysfunktsiia i remodeluvannya liivo shlunochka pry sertsevi nedostatnosti u khvorykh z IKhS ta efektyvnist riznykh metodiv likuvannya*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Endothelial dysfunction and left ventricular remodeling in coronary artery disease patients with heart failure and the efficacy of various treatments]. (Extended abstract of candidate's thesis). Ivano-Frankivsk. [in Ukrainian].
- [11] Bristow, M. R., Kao, D. P., Breathett, K. K., Altman, N. L., Gorcsan, J., 3rd, Gill, E. A., Lowes, B. D., Gilbert, E. M., Quaife, R. A., & Mann, D. L. (2017). Structural and Functional Phenotyping of the Failing Heart: Is the Left Ventricular Ejection Fraction Obsolete? *JACC: Heart Failure*, 5(11), 772-781. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.009>
- [12] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [13] Nauta, J. F., Hummel, Y. M., Tromp, J., Ouwerkerk, W., van der Meer, P., Jin, X., Lam, C., Bax, J. J., Metra, M., Samani, N. J., Ponikowski, P., Dickstein, K., Anker, S. D., Lang, C. C., Ng, L. L., Zannad, F., Filippatos, G. S., van Veldhuisen, D. J., van Melle, J. P., & Voors, A. A. (2020). Concentric vs. eccentric remodelling in heart failure with reduced ejection fraction: clinical characteristics, pathophysiology and response to treatment. *European Journal of Heart Failure*, 22(7), 1147-1155. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1632>
- [14] Heinzel, F. R., Hohendanner, F., Jin, G., Sedej, S., & Edelmann, F. (2015). Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Applied Physiology*, 119(10), 1233-1242. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00374.2015>

Пентоксифілін: можливості зменшення проявів хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка в похилому віці

В. Б. Шатило^{id A,E,F}, Л. А. Бодрецька^{id *A,B,C,D,E}, І. С. Шаповаленко^{id B,C,D},
Г. П. Войнаровська^{id B,C}, Ж. С. Бутинець^{B,C}

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

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

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, пентоксифілін, діастолічна дисфункція, якість життя, похилий вік.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 24-31

*E-mail:
lbodretska@gmail.com

Мета роботи – вивчення впливу додаткового лікування пентоксифіліном на показники структурно-функціонального стану серця, функцію ендотелію, якість життя та фізичні можливості пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Матеріали та методи. Ретроспективно за 67 історіями хвороб проаналізували показники структурно-функціонального стану серця, функцію ендотелію, якість життя та фізичні можливості пацієнтів старших за 60 років, які перебували під спостереженням у відділенні кардіології ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», 37 із них додатково до базисної терапії отримували пентоксифілін. Статистично результати опрацювали, застосувавши пакети прикладних програм SPSS v. 22, Statistica 7.0, MedCalc statistical software v. 11.5.0.0. Вірогідність оцінювали за t-критерієм Стьюдента для непов'язаних і пов'язаних величин із поправкою Бонферроні, виконали кореляційний і двофакторний дисперсійний аналіз.

Результати. Під час проби з реактивною гіперемією виявили вірогідний додатковий вплив лікування пентоксифіліном на показники максимального кровотоку в мікросудинах передпліччя, що характеризують здатність ендотелію мікросудин до синтезу факторів релаксації. У хворих, які додатково отримували пентоксифілін, встановили вірогідно кращі показники розслаблення міокарда лівого шлуночка та зменшення гіпертрофії, ніж на стандартній терапії. Зареєстрували вірогідне збільшення дистанції ходьби на третьому році лікування у групі пацієнтів, котрі додатково приймали пентоксифілін. Не визначили різниці за впливом на якість життя хворих.

Висновки. Додавання пентоксифіліну до стандартної терапії хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою скоротливою здатністю лівого шлуночка сприяє вірогідному зменшенню гіпертрофії міокарда, поліпшенню діастолічного розслаблення, збільшенню об'ємної швидкості кровотоку в мікросудинах під час реактивної гіперемії; це, можливо, має додатковий вплив на стабілізацію клінічного перебігу захворювання та фізичні можливості хворих, як-от збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби. Результати є додатковим підтвердженням патогенетично обґрунтованої терапії пентоксифіліном пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою скоротливою здатністю лівого шлуночка, а отже цей препарат можна вважати потенційно перспективним для постійного лікування таких хворих.

Key words:

chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, pentoxifylline, diastolic dysfunction, quality of life, aged.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (1), 24-31

Pentoxifylline: possibilities to reduce manifestations of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in elderly

V. B. Shatylo, L. A. Bodretska, I. S. Shapovalenko, H. P. Voinarovska, Zh. S. Butynets

The aim: to study the effect of add-on pentoxifylline therapy on the structural and functional indicators of the heart state, endothelial function, quality of life and physical abilities in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction.

Materials and methods. The indicators of the structural and functional state of the heart, endothelial function, quality of life and physical abilities of patients older than 60 years, who were followed-up in the Department of Cardiology of the State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", based on 67 case histories, 37 of them were prescribed pentoxifylline as add-on therapy to the standard therapeutic regimen. Statistical data were calculated using modern application packages, in particular SPSS v.22, Statistica 7.0, MedCalc statistical software v.11.5.0.0. The significance level was assessed using paired and unpaired Student's t-test with Bonferroni corrections, and the correlation and two-way analysis of variance were performed.

Results. A significant additional effect of pentoxifylline treatment on the indicators of maximum blood flow in the forearm microvessels in response to the reactive hyperemia test, which characterizes the ability of the microvessel endothelium to synthesize relaxation factors, was detected. Patients who additionally received pentoxifylline showed significantly better indicators of left ventricular myocardial relaxation and reduction of hypertrophy than those on the standard therapy. There was a significant increase in walking distance in the third year of treatment in the patients who additionally received pentoxifylline. There was no difference in the impact on the quality of life of the patients.

Conclusions. The addition of pentoxifylline to the standard therapy in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction significantly reduces myocardial hypertrophy, improves diastolic relaxation, increases volumetric blood flow velocity in microvessels mediating reactive hyperemia, which may contribute to further stabilizing the clinical course of the disease and increasing 6-minute walking distance. The presented data are an additional evidence of pathogenetically reasonable therapy with pentoxifylline in patients with chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, which allows us to consider this drug as potentially promising for the routine treatment of such patients.

Пентоксифиллин: возможности уменьшения проявлений хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в пожилом возрасте

В. Б. Шатило, Л. А. Бодрецкая, И. С. Шаповаленко, Г. П. Войнаровская, Ж. С. Бутынец

Цель работы – изучение влияния дополнительного лечения пентоксифиллином на показатели структурно-функционального состояния сердца, функцию эндотелия, качество жизни и физические способности больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Материалы и методы. Ретроспективно по 67 историям болезней проанализировали показатели структурно-функционального состояния сердца, функцию эндотелия, качество жизни и физические способности пациентов старше 60 лет, которые были под наблюдением в отделении кардиологии ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», 37 из них в дополнение к базисной терапии принимали пентоксифиллин. Статистически результаты обработаны с применением прикладных программ SPSS v. 22, Statistica 7.0, MedCalc statistical software v. 11.5.0.0. Вероятность оценивали по t-критерию Стьюдента для несвязанных и связанных величин с поправкой Бонферрони, проведен корреляционный и двухфакторный дисперсионный анализ.

Результаты. Во время пробы с реактивной гиперемией установили вероятное дополнительное влияние лечения пентоксифиллином на показатели максимального кровотока в микрососудах предплечья, характеризующие способность эндотелия микрососудов к синтезу факторов релаксации. У больных, которые дополнительно принимали пентоксифиллин, зарегистрировали достоверно лучшие показатели расслабления миокарда левого желудочка и уменьшение гипертрофии, чем на стандартной терапии. Отмечено достоверное увеличение дистанции ходьбы на третьем году лечения в группе пациентов, дополнительно получавших пентоксифиллин. Не установлена разница влияния на качество жизни больных.

Выводы. Добавление пентоксифиллина к стандартной терапии больным хронической сердечной недостаточностью с сохраненной сократительной способностью левого желудочка приводит к достоверному уменьшению гипертрофии миокарда, улучшению диастолического расслабления, увеличению объемной скорости кровотока в микрососудах при создании реактивной гиперемии; это, возможно, имеет дополнительное влияние на стабилизацию клинического течения заболевания, увеличение дистанции 6-минутной ходьбы. Представленные данные – дополнительное подтверждение патогенетически обоснованной терапии пентоксифиллином больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной сократительной способностью левого желудочка, что позволяет считать этот препарат потенциально перспективным для постоянного лечения таких пациентов.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, пентоксифиллин, диастолическая дисфункция, качество жизни, пожилой возраст.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 24-31

Захворювання серцево-судинної системи (ССС), як-от хронічна серцева недостатність (ХСН), залишаються серед провідних причин смерті та зниження якості життя людей унаслідок високого ризику зменшення фізичних можливостей і фінансових витрат людей у світі. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН становить 1,5–5,5 % у загальній популяції, тобто від 3 до 15 млн людей у світі [2,10,16]. Як показало дослідження ЕПОХА-О-ХСН, в європейській частині Російської Федерації поширеність ХСН у дорослого населення становить 5 %, якщо екстраполювати ці дані на Україну, то кількість пацієнтів із маніфестованою ХСН наближається до 2 млн осіб [2,16].

За даними національного дослідження UNIVERS (2011 р.), у 86,1 % пацієнтів віком понад 60 років ХСН поєднувалася з артеріальною гіпертензією (АГ), у 86,2 % – ішемічною хворобою серця (ІХС), у 24,7 % – атеросклеротичним ураженням периферичних артерій, у 25,2 % – цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, у 86,6 % – ожирінням [2].

За даними епідеміологічних досліджень, у світі збільшується поширеність і кількість хворих на ХСН зі збереженими значеннями фракції викиду лівого шлуночка (ХСН з ФВ ЛШ) у загальній структурі патології. Це можна пояснити старінням населення, зростанням поширеності захворювань, що зумовлюють розвиток гіпертрофії та дифузного фіброзу в міокарді, хронічного асептичного запалення та мікроциркуляторні зміни кровотоку, а також поліпшенням методів діагностики захворювання [3,12,13].

Важливе значення має поширеність у популяції АГ, ЦД 2 типу, ожиріння, атеросклерозу, тобто захворювань,

що мають спільні з ХСН з ФВ ЛШ патогенетичні механізми виникнення та прогресування [1,4,12]. Так, у дослідженнях, що здійснені в 1990–2000 рр. (Helsinki Again Study, 1997; Strong Heart Study, 2000; Cardiovascular Heart Study, 2001; EPICA, 2002), виявляли від 40 % до 52 % випадків ХСН з ФВ ЛШ, а в пізніших (ЕПОХА-О-ХСН, 2014) – до 78 % [3,16]. У національному дослідженні UNIVERS виявлено, що 67 % обстежених мали ХСН з ФВ ЛШ [2].

Нині вважають, що ХСН з ФВ ЛШ – поширений стан, який має важливе медико-соціальне значення через збільшення частоти госпіталізацій і смертності хворих із приводу її декомпенсації. Причиною цього є відсутність препаратів для лікування захворювання, бо чинні рекомендації передбачають лікування основного захворювання без ефективної патогенетичної терапії контролю прогресування ХСН [2,3,8]. Важливим, безумовно, є вік хворих, оскільки поява порушень діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) характерна для осіб віком понад 60 років. Це підтверджено в багатьох дослідженнях, зокрема під час вивчення особливостей гемодинаміки при негоспітальних пневмоніях [4,6].

Розвиток ХСН під час цих захворювань зумовлений спільними патогенетичними механізмами, що призводять до розвитку фіброзу міокарда, а отже й до підвищення жорсткості з розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка [7,14]. Насамперед має значення розвиток хронічного асептичного внутрішньосудинного запалення з підвищенням рівня інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) та фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), який здебільшого реалізується в мікросудинному руслі, зумовлюючи мікроциркуляторні порушення, ендотеліальну дисфункцію.

Опубліковано роботи, в яких показано: ФНП- α відповідальний за активність внутрішньосудинного запалення, роз'єднання β -адренорецепторів та аденілатциклази, посилення апоптозу міокардіоцитів, ендотеліальну дисфункцію, збільшення продукції індукційної NO-синтази, підвищення активності ендотеліну-1, зниження кровотоку у скелетних м'язах, інсулінорезистентність [9,11]. Є також роботи, в яких встановили порушення функціонування внутрішньоклітинних сигнальних платформ через блокаду передавання сигналів циклічним гуанозинмонофосфатом (цГМФ), що призводить до порушення реалізації ефектів оксиду азоту (зменшення його біодоступності), передсердного та мозкового натрійуретичних пептидів [5,12].

Пентоксифілін має велику доказову базу для лікування перфузійних розладів у хворих із комплексною кардіоваскулярною патологією. Дія препарату різна: збільшення синтезу простагліну, зменшення утворення тромбосану А2 в ендотеліальних клітинах, зниження концентрації фібриногену у плазмі крові, блокада фосфодіестерази (збільшує концентрацію циклічного аденозинмонофосфату у тромбоцитах), блокада аденозинових рецепторів (підвищує еластичність еритроцитів шляхом активації процесів гліколізу та збільшення вмісту аденозинтрифосфату в мембранах, що особливо важливо для капілярного кровотоку, де діаметр судини менший за діаметр еритроцита) [5,15].

Відомо, що пентоксифілін здатен інгібувати продукцію ФНП- α шляхом пригнічення транскрипції на рівні гена *in vitro* та *in vivo*, запобігаючи надмірному синтезу цитокіну. Підвищення рівня ФНП- α відбувається під час захворювань, у патогенезі яких важливу роль відіграє хронічне стерильне внутрішньосудинне запалення, характерне для вік-залежних патологій (цукровий діабет 2 типу, атеросклероз і його клінічні прояви, ІХС і ХСН). Прямий зв'язок між ХСН і продукцією ФНП- α встановлений у дослідженні В. Levine. Під час вивчення рівнів ФНП- α в сироватці крові пацієнтів із ХСН і ФВЛШ менше ніж 35 % автори встановили такі показники: 115 ± 25 од./мл, у групі контролю – 9 ± 3 од./мл, $p < 0,001$ [11].

Ефективність пентоксифіліну у хворих на ХСН вивчали в низці досліджень. Так, призначення цього препарату в дозі 1200 мг/добу пацієнтам із ДКМП призводило до зниження рівня ФНП- α у плазмі, збільшення ФВЛШ (від 26,8 % до 38,7 %, $p < 0,04$) і регресу клінічних симптомів ХСН. Отже, можна припустити, що лікування пентоксифіліном може блокувати патогенетичні механізми розвитку ХСН з ФВЛШ.

Безумовно, патогенез ХСН з ФВЛШ принципово відрізняється від механізмів розвитку ХСН зі зниженою систолічною функцією ЛШ і потребує продовження вивчення патфізіологічних основ розвитку діастолічної дисфункції ЛШ, своєчасної діагностики, профілактики та лікування супутніх захворювань, що є основою розвитку цієї патології, важливим є також пошук нових класів лікарських препаратів, спрямованих на профілактику та лікування ХСН з ФВЛШ.

Мета роботи

Вивчення впливу додаткового лікування пентоксифіліном на показники структурно-функціонального стану

серця, функцію ендотелію, якість життя та фізичні здатності пацієнтів із ХСН з ФВЛШ.

Матеріали і методи дослідження

Ретроспективно проаналізували 67 історій хвороб пацієнтів (29 чоловіків і 38 жінок) віком понад 60 років із діагнозами ІХС, дифузний та/або післяінфарктний кардіосклероз, ХСН з ФВЛШ Іа–ІІб ст., NYHA II–III, ГХ І–II ст., ЦД 2 типу, атеросклероз периферичних артерій. Пацієнти перебували під спостереженням у відділенні кардіології ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України» у 2012–2019 рр. і були обстежені за цей період мінімум тричі.

Обрали 37 історій хвороб пацієнтів, які додатково до базисної терапії отримували пентоксифілін (у період госпіталізації – латрен в/в крапельно 100 мг/добу, курс 10 днів; надалі протягом 3 місяців – пентоксифілін *per os* 800–1200 мг/добу) через наявність у них порушень периферичного кровообігу на тлі наявних захворювань, а також 30 історій хвороб пацієнтів на стандартній терапії (бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, статини, антитромботичні препарати, цукрознижувальна терапія). З аналізу виключали хворих із вадами серцевих клапанів, запальними ураженнями серця, клінічно значущою неврологічною патологією (гострі порушення мозкового кровообігу, дисциркуляторна енцефалопатія III ст., деменція різного ґенезу), онкологічними захворюваннями, гострими й іншими важкими хронічними патологіями, що могли б вплинути на результати дослідження; не залучали в дослідження також пацієнтів, нехильних до постійної терапії, що визначали за опитуванням Моріскі–Гріна.

Усіх пацієнтів під час кожної госпіталізації комплексно обстежували, визначаючи наявність чи відсутність порушень гемодинаміки, структурно-функціональних змін серця, ендотеліальної дисфункції. Критерій діагнозу ХСН з ФВЛШ – виявлення порушення розслаблення та ознаки гіпертрофії ЛШ, збільшення розмірів лівого передсердя (ЛП) при нормальній систолічній функції ЛШ (ФВЛШ >50 %), а також клінічні ознаки серцевої недостатності та зменшення дистанції ходьби за 6 хв менше ніж 550 метрів.

Параметри центральної гемодинаміки, систолічної та діастолічної функції, структурно-функціональних особливостей лівого шлуночка та маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) оцінювали, використовуючи двовимірну ехокардіографію з доплерографічним дослідженням на апараті Xario SSA-660A (Toshiba, Японія) за стандартною методикою з використанням датчика PST-30BT 3,0 МГц.

Вивчали такі показники: кінцево-сistolічний, кінцево-діастолічний розмір та об'єм лівого шлуночка (КСР, КДР, КСО, КДО), товщина міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) у діастолу; розраховували відносну товщину стінок ЛШ. Величину КСО, КДО, ударного об'єму (УО) і фракцію викиду ЛШ розраховували за методом Сімпсона (у двох взаємно перпендикулярних проєкціях), масу міокарда лівого шлуночка – за формулою Penn-convention (R. B. Devereux, N. Reichek). Для оцінювання діастолічної функції серця використовували рекомендації Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC, 2019 р.),

Таблиця 1. Рівень об'ємної швидкості кровотоку під час створення реактивної гіперемії на тлі терапії пентоксифіліном ($\bar{X} \pm m$)

Показник, одиниці вимірювання	Базисна терапія (n = 30)				Базисна терапія + пентоксифілін (n = 37)			
	До лікування	На тлі терапії			До лікування	На тлі терапії		
		1 рік	3 роки	$P_{1,2}; P_{1,3}$		1 рік	3 роки	$P_{1,2}; P_{1,3}$
ПМ вих., пф. од.	4,31 $\pm$ 0,16	4,33 $\pm$ 0,16	4,35 $\pm$ 0,14	0,048 0,000	4,32 $\pm$ 0,02	4,33 $\pm$ 0,01	4,35 $\pm$ 0,01	0,079 0,008
ПМ max, пф. од.	5,86 $\pm$ 0,32	5,99 $\pm$ 0,30	5,97 $\pm$ 0,03	0,000 0,000	5,89 $\pm$ 0,04	6,04 $\pm$ 0,03	6,10 $\pm$ 0,03	0,000 0,000
РКК	136,01 $\pm$ 0,99	138,56 $\pm$ 0,94	137,28 $\pm$ 0,88	0,000 0,003	136,32 $\pm$ 0,97	139,58 $\pm$ 0,81	140,14 $\pm$ 0,82	0,000 0,000

РКК: резерв капілярного кровотоку; **ПМ:** показник мікроциркуляції.

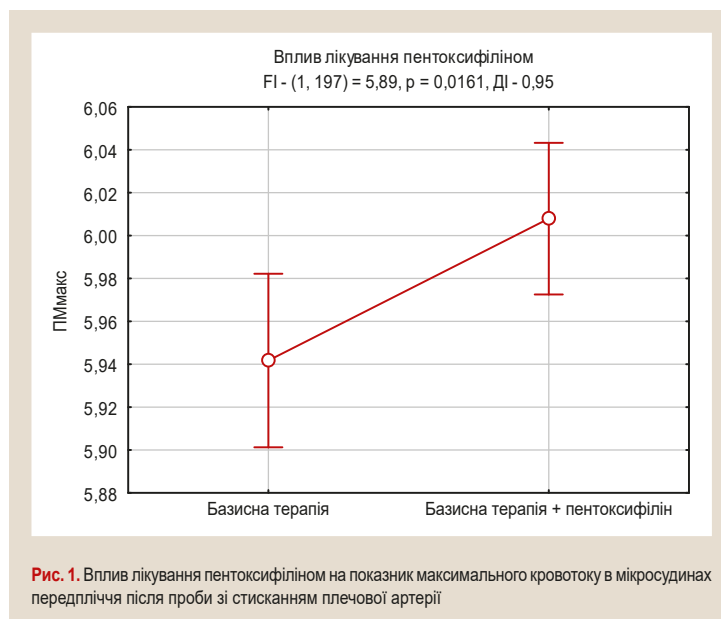
вивчали показники трансмітрального кровотоку (ТМК): максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього передсердного (А) наповнення ЛШ, їхнє співвідношення (Е/А), рух фіброзного кільця мітрального клапана (імпульсний тканинний доплер (TDI). Визначали швидкість раннього (e') та пізнього (a') діастолічного руху латерального та септального сегмента, розраховували співвідношення Е/е' для визначення кінцево-діастолічного тиску у ЛШ [7]. Тиск у легеневій артерії розраховували за швидкістю максимальної регургітації на трикуспідальному клапані за формулою Бернуллі, враховуючи центральний венозний тиск, що визначається за діаметром і ступенем колабування нижньої порожнистої вени. Вимірювання індексували до площі поверхні тіла, яку розраховували за формулою Дюбуа.

Судинну функцію ендотелію визначали методом лазерної доплерівської флоуметрії на апараті Transonik (США) за розробленою нами методикою (патент № 2001074868). Оцінювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя у спокої, а також після функціональної проби зі створенням реактивної гіперемії, що характеризує здатність ендотелію до синтезу ендотеліальних факторів релаксації. Реактивну гіперемію створювали шляхом стискання судин плеча протягом 3 хв із тиском у манжеті, що на 50 мм рт. ст. перевищує рівень систолічного артеріального тиску. Оцінювали показник мікроциркуляції (ПМ) до стискання плечової артерії, максимальної об'ємної швидкості кровотоку на піку реактивної гіперемії, розраховували резерв капілярного кровотоку за формулою:

$$РКК = \text{ПМ макс} / \text{ПМ вих} \times 100 \text{ \%}.$$

Переносність фізичного навантаження вивчали за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою. Самопочуття оцінювали за результатами Міннесотського опитувальника якості життя, в якому окремо враховували бали за 4 критеріями: фізичні можливості хворого, емоційні, загальні, медичні фактори.

Статистично результати дослідження опрацювали, застосовувавши прикладні програми SPSS v. 22, Statistica 7.0, MedCalc statistical software v. 11.5.0.0. Під час аналізу враховували характер розподілу даних. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою Office Excel 2007, Microsoft. Вірогідність міжгрупових різниць оцінювали за t-критерієм Стюдента для непов'язаних величин, вірогідність відмінностей показників, що отримані під час повторних вимірювань, – за допомогою t-критерію Стюдента для пов'язаних величин, вірогідність множинних порівнянь оцінювали Post Hoc критерієм із поправкою Бонферроні. Виконали ко-



реляційний аналіз. Для об'єктивного порівняння впливу лікування пентоксифіліном на функціональні можливості хворих на ХСН зі ЗФВ ЛШ і визначення механізмів цього впливу виконали двофакторний дисперсійний аналіз, як фактор I взяли додаткове лікування пентоксифіліном, як фактор II – повторні вимірювання (фактор впливу тривалої базисної терапії).

Результати

Виявили вірогідний вплив на характеристики мікросудинного кровотоку і тривалої базисної терапії, та додаткової терапії пентоксифіліном (табл. 1). За даними двофакторного дисперсійного аналізу визначили вірогідний додатковий вплив пентоксифіліну на показник максимального кровотоку під час проби зі стисканням плечової артерії (рис. 1).

Вивчили показники діастолічної функції ЛШ до та на тлі періодичного лікування пентоксифіліном. Виявили, що в пацієнтів із ХСН на тлі лікування поліпшуються показники, котрі характеризують діастолічну функцію міокарда ЛШ: вірогідно збільшується швидкість раннього розслаблення септального й латерального сегмента фіброзного кільця мітрального клапана, вірогідно зменшується відношення швидкості ТМК до швидкості розслаблення мітрального кільця (Е/е'), що опосередковано свідчить про зниження кінцевого діастолічного

Таблица 2. Показники діастолічної функції міокарда ЛШ у хворих на ХСН з ФВ ЛШ на тлі лікування пентоксифіліном ($\bar{X} \pm t$)

Показник, одиниці вимірювання	Базисна терапія (n = 30), М				Базисна терапія + пентоксифілін (n = 37)			
	До лікування	На тлі терапії			До лікування	На тлі терапії		
		1 рік	3 роки	$P_{1,2}; P_{1,3}$		1 рік	3 роки	$P_{1,2}; P_{1,3}$
E, м/с	0,71 $\pm$ 0,37	0,69 $\pm$ 0,31	0,68 $\pm$ 0,03	0,133 0,057	0,69 $\pm$ 0,35	0,68 $\pm$ 0,29	0,67 $\pm$ 0,37	0,108 0,019
A, м/с	0,82 $\pm$ 0,38	0,81 $\pm$ 0,31	0,82 $\pm$ 0,03	0,545 0,674	0,82 $\pm$ 0,29	0,82 $\pm$ 0,29	0,82 $\pm$ 0,28	0,771 0,724
E/A	0,88 $\pm$ 0,05	0,87 $\pm$ 0,04	0,86 $\pm$ 0,04	0,572 0,157	0,89 $\pm$ 0,07	0,87 $\pm$ 0,06	0,85 $\pm$ 0,54	0,316 0,129
E' sept., см/с	5,60 $\pm$ 0,28	5,65 $\pm$ 0,26	5,67 $\pm$ 0,28	0,338 0,091	5,66 $\pm$ 0,27	5,94 $\pm$ 0,23	6,14 $\pm$ 0,25	0,000 0,000
E' lat., м/с	7,33 $\pm$ 0,57	7,34 $\pm$ 0,53	7,31 $\pm$ 0,48	0,806 0,861	8,48 $\pm$ 0,44	8,53 $\pm$ 0,39	8,68 $\pm$ 0,41	0,648 0,049
E/e'	10,64 $\pm$ 0,75	10,37 $\pm$ 0,64	10,23 $\pm$ 0,63	0,149 0,044	8,79 $\pm$ 0,59	8,41 $\pm$ 0,45	8,17 $\pm$ 0,25	0,044 0,000

Таблица 3. Показники морфофункціонального стану міокарда ЛШ у хворих на ХСН з ФВ ЛШ на тлі лікування пентоксифіліном ($\bar{X} \pm t$)

Показник, одиниці вимірювання	Базисна терапія (n = 30)				Базисна терапія + пентоксифілін (n = 37)			
	До лікування	На тлі терапії			До лікування	На тлі терапії		
		1 рік	3 роки	$P_{1,2}; P_{1,3}$		1 рік	3 роки	$P_{1,2}; P_{1,3}$
ІЛП, см/м ²	2,26 $\pm$ 0,06	2,28 $\pm$ 0,05	2,35 $\pm$ 0,05	0,285 0,008	2,22 $\pm$ 0,04	2,22 $\pm$ 0,03	2,17 $\pm$ 0,07	0,988 0,374
МШП, см	1,32 $\pm$ 0,04	1,27 $\pm$ 0,04	1,25 $\pm$ 0,04	0,000 0,000	1,29 $\pm$ 0,04	1,23 $\pm$ 0,03	1,21 $\pm$ 0,03	0,000 0,000
ЗСПШ, см	1,19 $\pm$ 0,03	1,15 $\pm$ 0,03	1,19 $\pm$ 0,03	0,000 0,914	1,18 $\pm$ 0,03	1,16 $\pm$ 0,02	1,15 $\pm$ 0,02	0,017 0,002
ВТС	0,53 $\pm$ 0,02	0,51 $\pm$ 0,01	0,52 $\pm$ 0,02	0,000 0,322	0,47 $\pm$ 0,01	0,47 $\pm$ 0,01	0,46 $\pm$ 0,01	0,039 0,012
КСО, м	44,12 $\pm$ 2,27	40,41 $\pm$ 1,86	38,56 $\pm$ 1,67	0,002 0,000	43,67 $\pm$ 2,05	39,47 $\pm$ 1,71	35,54 $\pm$ 1,65	0,000 0,000
КДО, мл	99,93 $\pm$ 4,51	95,87 $\pm$ 3,73	94,90 $\pm$ 3,53	0,004 0,002	99,94 $\pm$ 4,06	96,61 $\pm$ 3,28	94,44 $\pm$ 1,65	0,002 0,001
СІ, мл/м ²	30,14 $\pm$ 1,28	29,92 $\pm$ 1,10	30,42 $\pm$ 1,10	0,709 0,643	29,04 $\pm$ 1,13	29,49 $\pm$ 1,03	30,43 $\pm$ 0,97	0,359 0,021
ФВ, %	57,73 $\pm$ 3,98	64,11 $\pm$ 3,88	64,62 $\pm$ 3,67	0,018 0,000	60,11 $\pm$ 2,57	65,18 $\pm$ 2,27	64,53 $\pm$ 1,17	0,000 0,000
ІММЛЖ, г/м ²	157,51 $\pm$ 10,11	146,06 $\pm$ 8,29	144,87 $\pm$ 7,44	0,000 0,013	163,78 $\pm$ 7,11	151,05 $\pm$ 5,45	146,06 $\pm$ 5,04	0,000 0,000
Швидкість ТР, м/с	2,41 $\pm$ 0,09	2,23 $\pm$ 0,94	2,19 $\pm$ 0,09	0,298 0,199	2,29 $\pm$ 0,08	2,24 $\pm$ 0,08	2,12 $\pm$ 0,07	0,552 0,066
Тиск в ЛА, мм рт. ст.	29,27 $\pm$ 1,83	26,62 $\pm$ 1,68	25,28 $\pm$ 1,67	0,380 0,195	27,00 $\pm$ 1,49	25,34 $\pm$ 1,21	24,21 $\pm$ 1,16	0,263 0,059

тиску в ЛШ (табл. 2). Щоб розділити вплив факторів лікування пентоксифіліном і базисної терапії на процеси розслаблення міокарда ЛШ, виконали двофакторний дисперсійний аналіз. Встановили вірогідний вплив фактора 1 (лікування пентоксифіліном) незалежно від базисної терапії на швидкість розслаблення латеральної стінки ЛШ, співвідношення E/e' (рис. 2).

Під час аналізу результатів ЕхоКГ виявили: пацієнти, які отримували і базисну терапію, і додатково пентоксифілін протягом кількох місяців щорічно у зв'язку з порушеннями периферичного кровообігу, мали вірогідне зменшення об'ємів, покращення скоротливої здатності, зменшення гіпертрофії ЛШ порівняно з початковим етапом обстеження (табл. 3). Тільки у групі, пацієнти якої отримували пентоксифілін, виявили вірогідне збільшення СІ на третьому році лікування. За даними двофакторного дисперсійного аналізу визначили вірогідний вплив лікування пентоксифіліном на ВТС ЛШ.

Результат терапії – вірогідне збільшення дистанції ходьби, за даними тесту з 6-хвилинною ходьбою, з 258,52 $\pm$ 9,05 м до 266,32 $\pm$ 0,78 м ($p = 0,009$) за три роки лікування у групі пентоксифіліну та з 259,45 $\pm$ 9,56 м до 258,07 $\pm$ 9,69 м ($p = 0,305$) у групі стандартної терапії. Визначили також зменшення оцінки самопочуття за результатами Мінесотського опитувальника якості життя з 74,86 $\pm$ 0,47 бала до 71,31 $\pm$ 0,78 бала ($p = 0,000$) за три роки лікування у групі пентоксифіліну та з 74,71 $\pm$ 1,4 бала до 71,90 $\pm$ 0,57 бала ($p = 0,001$) у групі стандартної терапії; оцінка якості життя пацієнтами не відрізнялася у групах дослідження.

Обговорення

Відомо, що хворі на ХСН з ФВ ЛШ мають ознаки ендотеліальної дисфункції, яку нині вважають однією головних причин погіршення переносності навантаження. Це пов'язано зі зменшенням вазодилатаційного резерву

дрібних артерій та артеріол. Так, під час фізичного навантаження в нормі збільшується кровотік через м'язи, які працюють. Це відбувається внаслідок розширення мікросудинного русла, що забезпечується ендотеліальною вазодилатацією у відповідь на збільшення активності NO-синтази, і виділення оксиду азоту (NO), що викликає розслаблення.

У багатьох дослідженнях показано, що пентоксифілін поліпшує функцію ендотелію при ХСН шляхом реалізації кількох механізмів: підвищення синтезу простагліну – підтримка NO-незалежного механізму ендотеліопroteкції, зниження синтезу тромбоксану, зниження активності внутрішньосудинного запалення внаслідок блокади синтезу фактора некрозу пухлин, поліпшення плинності та рідинних характеристик формених елементів крові, що є основною причиною можливого зниження об'ємної швидкості кровотоку та порушення перфузії органів і тканин [15]. У нашому дослідженні показано: лікування пентоксифіліном збільшує реакцію судин на пробу з реактивною гіперемією, що фактично є експериментальною моделлю короточасної ішемії. Саме показник максимального кровотоку під час проби з реактивною гіперемією характеризує здатність мікроциркуляторного русла реагувати на ішемічні події шляхом збільшення синтезу факторів релаксації.

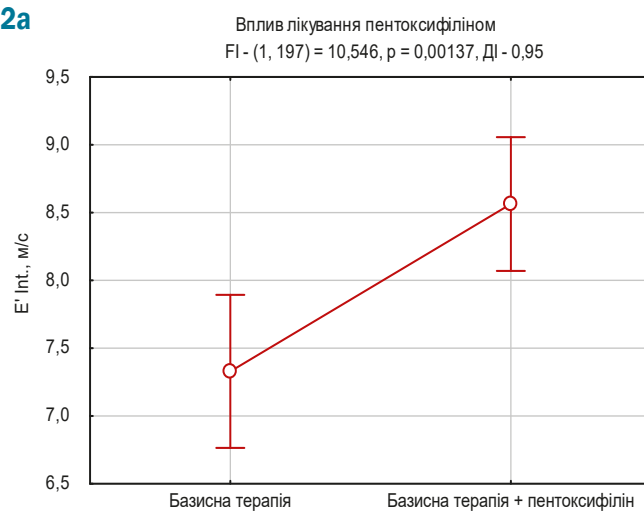
Відомо, що процес розслаблення міокарда визначається швидкістю актинміозинової дисоціації (активна, енергозалежна частина релаксації) та розтягуванням еластичних структур міокарда, що стиснені під час систоли (пасивна, енергонезалежна частина релаксації). Очевидно, при мікросудинній недостатності наявна тканинна гіпоксія, що зумовлює істотне зниження метаболічного резерву міокарда, призводить до порушення енергозалежного процесу розслаблення міокарда та розвитку діастолічної дисфункції. У разі ендотеліальної дисфункції м'язи, що працюють, не отримують достатнього об'єму крові. Це призводить до підвищення опору кровотоку, збільшуючи навантаження на ЛШ, зумовлюючи прогресування гіпертрофії та підвищення жорсткості міокарда, а отже спричиняє ще більше уповільнення розслаблення ЛШ і підвищення тиску його наповнення. Чим важча ендотеліальна дисфункція, тим вираженіші симптоми поганої стерпності навантаження, тому препарат із доведеним впливом на функцію ендотелію може мати вплив на фізичні можливості хворих.

У нашому дослідженні показано, що додавання пентоксифіліну до базисної терапії сприяє поліпшенню процесів релаксації міокарда та зменшенню ознак гіпертрофії ЛШ, вірогідний вплив лікування пентоксифіліном визначили також на показник ВТС ЛШ, який інформативніше характеризує геометричні зміни гіпертрофованого міокарда шлуночка. Підтвердженням позитивного впливу на стан хворих на ХСН з ФВ ЛШ є вірогідне збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби у групі пацієнтів, які додатково отримували пентоксифілін.

Висновки

1. Додавання пентоксифіліну до стандартної терапії хворих на хронічну серцеву недостатність зі

2a



26

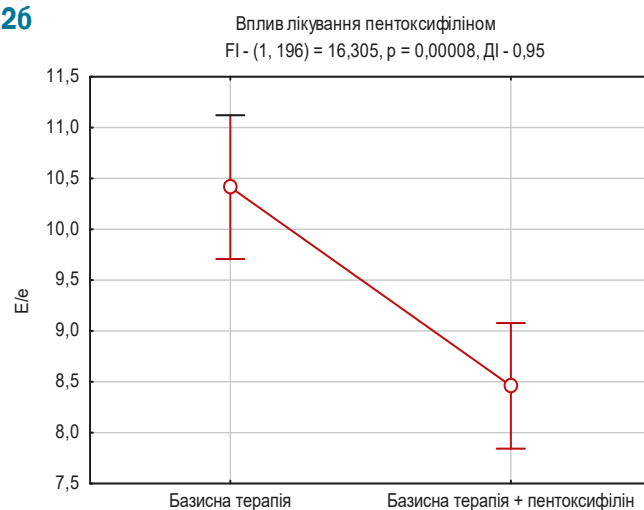


Рис. 2. Вплив лікування пентоксифіліном на швидкість розслаблення латеральної стінки лівого шлуночка в зоні мітрального кільця у фазу ранньої діастолі (а) та співвідношення швидкості ТМК до швидкості розслаблення мітрального кільця (б).

3

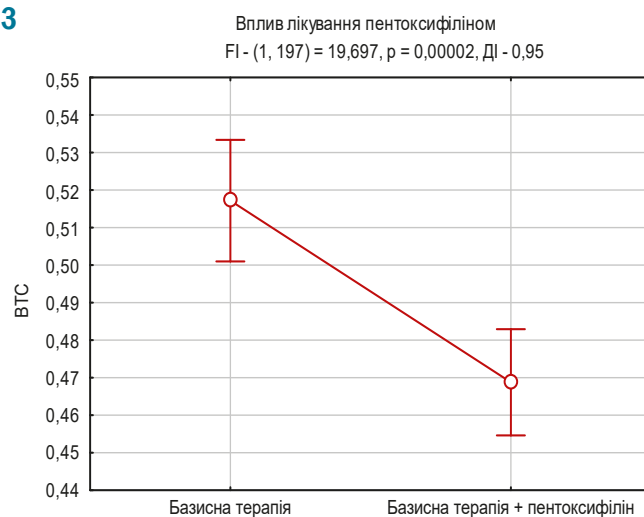


Рис. 3. Вплив лікування пентоксифіліном на відносну товщину стінок ЛШ.

збереженою скоротливою здатністю лівого шлуночка сприяє вірогідному зменшенню гіпертрофії міокарда, поліпшенню діастолічного розслаблення, збільшенню об'ємної швидкості кровотоку в мікросудинах під час реактивної гіперемії; це, можливо, має додатковий вплив на стабілізацію клінічного перебігу захворювання та фізичні можливості хворих, як-от збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби.

2. Результати є додатковим підтвердженням патогенетично обґрунтованої терапії пентоксифіліном пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою скоротливою здатністю лівого шлуночка, а отже цей препарат можна вважати потенційно перспективним для постійного лікування таких хворих.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні тривалого призначення пентоксифіліну хворим на хронічну серцеву недостатність зі збереженими значеннями скоротливої здатності лівого шлуночка для визначення ефективності та безпечності терапії.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України»: «Визначення міжпоколінних відмінностей факторів доживання та характеру перебігу серцево-судинних захворювань у осіб, які пережили соціально-гуманітарні кризи», № держреєстрації 0118U100313.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 05.08.2020

Після доопрацювання / Revised: 07.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 24.09.2020

Відомості про авторів:

Шатило В. Б., д-р мед. наук, професор, заст. директора з наукової та лікувально-організаційної роботи, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0001-6420-000X](https://orcid.org/0000-0001-6420-000X)

Бодрецька Л. А., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник, відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-2154-9655](https://orcid.org/0000-0002-2154-9655)

Шаповаленко І. С., канд. мед. наук, науковий співробітник, відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0003-4872-2021](https://orcid.org/0000-0003-4872-2021)

Войнаровська Г. П., молодший науковий співробітник, відділ клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-1953-0314](https://orcid.org/0000-0002-1953-0314)

Бутинець Ж. С., канд. мед. наук, зав. відділення кардіології, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Shatylo V. B., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific, Medical and Organizational Work, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Boдрetska L. A., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Shapovalenko I. S., MD, PhD, Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Voynarovska H. P., Junior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Butynets Zh. S., MD, PhD, Head of the Cardiology Department, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Шатило В. Б., д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной и лечебно-организационной работе, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Бодрецкая Л. А., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Шаповаленко И. С., канд. мед. наук, научный сотрудник, отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Войнаровская Г. П., младший научный сотрудник, отдел клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Бутинец Ж. С., канд. мед. наук, зав. отделением кардиологии, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Воронков Л. Г. Коррекция дисфункции эндотелия как ключевое звено в кардиоваскулярной и цереброваскулярной фармакотерапии: актуальность новых подходов. *Кардиология: от науки к практике*. 2017. № 3. С. 33-47.
- [2] Воронков Л. Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS. *Серцева недостатність*. 2012. № 1. С. 8-12.
- [3] Гаврюшина С. В., Агеев Ф. Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018. Т. 58. № 4S. С. 55-64. <https://doi.org/10.18087/cardio.2467>
- [4] Єна Л. М., Ярош В. О. Ендотеліальна дисфункція і її взаємозв'язок із морфофункціональним станом серця та артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, ускладненою хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Серце і судини*. 2016. № 3. С. 71-76.
- [5] Влияние пентоксифиллина на показатели гемоваскулярного гомеостаза, центральной гемодинамики, уровень маркеров воспаления и выраженность апоптоза у пациентов пожилого возраста с ИБС / О. В. Коркушко и др. *Кровообіг та гемостаз*. 2013. № 3-4. С. 22-27.
- [6] Сиволап В. В., Курілець Л. О. Особливості діастолічної функції лівого шлуночка у хворих на негоспітальну пневмонію. *Запорозький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 32-35. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25322>
- [7] How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. Issue 40. P. 3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- [8] Lifetime Analysis of Hospitalizations and Survival of Patients Newly Admitted With Heart Failure / S. Chun et al. *Circulation: Heart Failure*. 2012. Vol. 5. Issue 4. P. 414-421. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964791>
- [9] Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / C. Franssen et al. *JACC: Heart failure*. 2016. Vol. 4. Issue 4. P. 312-324. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.007>
- [10] Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C. S. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer, R. S. Vasan. *European Journal of Heart Failure*. 2011. Vol. 13. Issue 1. P. 18-28. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq121>
- [11] Elevated Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart Failure / B. Levine et al. *The New England Journal of Medicine*. 1990. Vol. 323. Issue 4. P. 236-241. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007263230405>

- [12] Paulus W. J., Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 62. Issue 4. P. 263-271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
- [13] Shah R. V., Desai A. S., Givertz M. M. The Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Mortality and Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*. 2010. Vol. 16. Issue 3. P. 260-267. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.11.007>
- [14] Ul-Haq M. A., Wong C., Hare D. L. Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2015. Vol. 16. Issue 1. P. 20-27. <https://doi.org/10.3909/ricm0725>
- [15] McCarty M. F., O'Keefe J. H., DiNicolantonio J. J. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart*. 2016. Vol. 3. Issue 1. P. e000365. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000365>
- [16] Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю. Н. Беленков и др. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011. № 2. 63-68.
- References**
- [1] Voronkov, L. G. (2017). Korrektsiya disfunktsii endotelii kak klyuchevoe zveno v kardiovaskulyarnoi i tserebrovaskulyarnoi farmakoterapii: aktual'nost' novykh podkhodov [Treatment of endothelial dysfunction as a key link in a cardiovascular and cerebrovascular pharmacotherapy: the urgency of new approaches]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, (3), 33-47. [in Russian].
- [2] Voronkov, L. G. (2012). Patsient iz KhSN v Ukraini: analiz usiiei populiatsii patsientiv, obstezhenykh u ramkakh pershoho natsionalnogo zrizovoho doslidzhennia UNIVER [A patient with CHF in Ukraine: an analysis of all population of patients examined in the first national cross-sectional study UNIVER]. *Sertseva nedostatnist*, (1), 8-12. [in Ukrainian].
- [3] Gavryushina, S. V., & Ageyev, F. T. (2018). Serdechnaya nedostatochnost' s sokhranenoii fraktsiei vybrosa levogo zheludochka: epidemiologiya, «portret» bol'nogo, klinika, diagnostika [Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic and diagnostics]. *Kardiologiya*, 58(4S), 55-64. <https://doi.org/10.18087/cardio.2467> [in Russian].
- [4] Yena, L. M., & Yarosh, V. A. (2016). Endotelialna dysfunktsiia i yii vzaimozv'iazok iz morfofunktsionalnym stanom sertsia ta arterii u patsientiv z hipertoničnoiu khvoroboiu, uskladnenoiu khroničnoiu sertsevoi nedostatnistiu zi zberezhenoiu fraktsiei vykydu livooho shlunochka [Endothelial dysfunction and its relationship with morpho-functional characteristics of arteries and heart in hypertensive patients with complicated chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Sertse i sudyny*, (3), 71-76. [in Ukrainian].
- [5] Korkushko, O. V., Zharinova, V. Yu., Bodretskaya, L. A., Igrunova, K. N., Yakovlev, B. P., Samots, I. A., & Mazaev, Yu. A. (2013). Vliyanie pentoksifillina na pokazateli gemovaskulyarnogo gomeostaza, tsentral'noi gemodinamiki, uroven' markerov vospaleniya i vyrazhennost' apoptoza u patsientov pozhilogo vozrasta s IBS [Effects of pentoxifylline on hemovascular homeostasis, central hemodynamic, level of inflammation markers and apoptosis in elderly patients with IHD]. *Krovoobih ta hemostaz*, (3-4), 22-27. [in Russian].
- [6] Syvolap, V. V., & Kurilets, L. O. (2014). Osoblyvosti diastolichnoi funktsii livooho shlunochka u khvorykh na nehospitalnu pnevmonii [Features of the left ventricle diastolic function in patients with community acquired pneumonia]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 32-35. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25322> [in Ukrainian].
- [7] Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R. A., Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C., Lancellotti, P., Melenovsky, V., Morris, D. A., Nagel, E., Pieske-Kraigher, E., Ponikowski, P., Solomon, S. D., Vasan, R. S., Rutten, F. H., Voors, A. A., ... Filippatos, G. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 40(40), 3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- [8] Chun, S., Tu, J. V., Wijesundera, H. C., Austin, P. C., Wang, X., Levy, D., & Lee, D. S. (2012). Lifetime Analysis of Hospitalizations and Survival of Patients Newly Admitted With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*, 5(4), 414-421. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964791>
- [9] Franssen, C., Chen, S., Unger, A., Korkmaz, H. I., De Keulenaer, G. W., Tschöpe, C., Leite-Moreira, A. F., Musters, R., Niessen, H. W., Linke, W. A., Paulus, W. J., & Hamdani, N. (2016). Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart failure*, 4(4), 312-324. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.007>
- [10] Lam, C. S., Donal, E., Kraigher-Krainer, E., & Vasan, R. S. (2011). Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 13(1), 18-28. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq121>
- [11] Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., Fillit, H. M., & Packer, M. (1990). Elevated Circulating Levels of Tumor Necrosis Factor in Severe Chronic Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, 323(4), 236-241. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007263230405>
- [12] Paulus, W. J., & Tschöpe, C. (2013). A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(4), 263-271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
- [13] Shah, R. V., Desai, A. S., & Givertz, M. M. (2010). The Effect of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Mortality and Heart Failure Hospitalization in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiac Failure*, 16(3), 260-267. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.11.007>
- [14] Ul-Haq, M. A., Wong, C., & Hare, D. L. (2015). Heart failure with preserved ejection fraction: an insight into its prevalence, predictors, and implications of early detection. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 16(1), 20-27. <https://doi.org/10.3909/ricm0725>
- [15] McCarty, M. F., O'Keefe, J. H., & DiNicolantonio, J. J. (2016). Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart*, 3(1), Article e000365. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000365>
- [16] Belenkov, Yu. N., Mareev, V. Yu., Ageev, F. T., Fomin, I. V., Badin, Yu. V., Polyakov, D. S., Danielyan, M. O., Artem'eva, E. G., Malenkova, V. Yu., Poroshina, E. A., Tarlovskaya, E. I., Smirnova, E. A., Yakushin, S. S., & Shcherbinina, E. V. (2011). Istinnaya rasprostranennost' KhSN v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii (issledovanie EPOKHA, gosital'nyi etap) [Veritable prevalence of CHF in the European part of Russian Federation (EPOCHA trial, hospital stage)]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*, (2), 63-68. [in Russian].

Н-тип артеріальної гіпертензії та зв'язок із жорсткістю судин (пілотне дослідження)

Ю. М. Сіренко^{ID 1,A,C,E,F}, О. Л. Рековець^{ID *1,A,B,C,D}, О. О. Торбас^{ID 1,B,C}, С. М. Кушнір^{ID 1,B},
О. Ю. Сіренко^{ID 2,C}

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, ²Військово-медичний госпіталь, м. Київ, Україна

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

Ключові слова:
гомоцистеїн,
Н-тип артеріальної
гіпертензії,
жорсткість артерій.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 32-41

*E-mail:
rekovets@ukr.net

Підвищена жорсткість артерій – важливий фактор, що визначає серцево-судинний ризик. Підвищений вміст загального гомоцистеїну (ГЦ) виявився незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Клінічні дослідження для оцінювання зв'язку між ГЦ і швидкістю поширення пульсової хвилі (ШППХ) показують суперечливі результати.

Мета роботи – оцінити поширеність гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) серед пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією (АГ) і вплив ГГЦ на жорсткість судинної стінки.

Матеріали та методи. Робота виконана в рамках дослідження ХІПСТЕР в Україні. У дослідження залучили 40 пацієнтів із I і II ступенем АГ (середній рівень офісного систолічного (САТ)/діастолічного (ДАТ) артеріального тиску – 155,88/92,60 ± 1,63/1,43 мм рт. ст.), ЧСС – 71,40 ± 1,29 уд/хв. Середній вік хворих становив 55,85 ± 2,09 (26–74) року. Осіб із рівнем ГЦ ≥10 мкмоль/л визначали як пацієнтів із ГГЦ (Н-тип АГ). Жорсткість судин визначали за ШППХ.

Результати. На початку дослідження 75 % (30 пацієнтів із м'якою та помірною АГ) осіб мали Н-тип АГ із підвищеним рівнем ГЦ. Пацієнти з Н-типом АГ (ГГЦ) та АГ без ГГЦ не відрізнялися за віком, тривалістю АГ, але мали більшу масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ). Офісний САТ у пацієнтів із Н-типом АГ на початку та через 6 місяців лікування вищий порівняно з хворими без ГГЦ: 156,45 ± 1,04 мм рт. ст. проти 152,55 ± 1,41 мм рт. ст. на початку (p < 0,05) і 130,65 ± 0,96 мм рт. ст. проти 126,97 ± 1,08 мм рт. ст. через 6 місяців (p < 0,05). ІМТ на початку дослідження в пацієнтів із Н-типом АГ становив 30,72 ± 0,39 кг/м² проти 28,34 ± 0,69 кг/м² у хворих без ГГЦ (p < 0,05). Пацієнти з Н-типом АГ гірше досягали цільових рівнів АТ на тлі лікування та мали високі показники артеріального тиску на початку. Пацієнти з Н-типом АГ порівняно з хворими без ГГЦ мали вираженішу інсулінорезистентність (за рівнем індексу НОМА), меншу ШКФ на початку та наприкінці лікування. За даними ДМАТ, до початку лікування пацієнти з Н-типом АГ порівняно з хворими на АГ без ГГЦ мали вірогідно вищий рівень САД. Після регресійного аналізу рівень гомоцистеїну асоціювався зі ШППХ незалежно від ступеня зниження АТ (ШППХел (6 місяців), м/с, β = 0,307, p = 0,001).

Висновки. У 75 % пацієнтів з АГ діагностована гіпергомоцистеїнемія. Рівень гомоцистеїну асоційований із жорсткістю судин незалежно від рівня зниження артеріального тиску.

Key words:
homocysteine,
hypertension,
arterial stiffness.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (1), 32-41

Association between H-type arterial hypertension and vascular stiffness (a pilot study)

Yu. M. Sirenko, O. L. Rekovets, O. O. Torbas, S. M. Kushnir, O. Yu. Sirenko

Increased arterial stiffness is an important determinant of cardiovascular risk. Elevated total homocysteine (HC) levels appeared to be an independent risk factor for cardiovascular disease (CVD). To date, clinical studies on the relationship between HC and pulse wave velocity (PWV) assessment have shown conflicting results.

Aim. To estimate the prevalence of hyperhomocystinemia (HHc) among patients with mild to moderate arterial hypertension and the effect of HHc on the vascular wall stiffness.

Materials and methods. Our study was carried out as a part of the HYPSTER study in Ukraine. The study included 40 patients with I and II degree of arterial hypertension (AH) (average office systolic blood pressure (SBP)/diastolic (DBP) – 155.88/92.60 ± 1.63/1.43 mm Hg), heart rate – 71.40 ± 1.29 beats/min. The average age of the patients was 55.85 ± 2.09 (26–74) years. Patients with HC levels ≥10 μmol/l were defined as patients with H-type AH (HHc). Arterial stiffness was determined by PWV.

Results. We found that at the beginning of the study, 75 % (30 patients with mild and moderate hypertension) had H-type hypertension with an increased level of HC. Patients with H-type AH and AH patients without HHc did not differ in age and AH duration. At the same time, patients with H-type AH had higher body weights and BMI. Office SBP in patients with H-type hypertension was higher compared to patients without HHc (156.45 ± 1.04 mm Hg vs. 152.55 ± 1.41 mm Hg at the beginning (P < 0.05) and 130.65 ± 0.96 mm Hg vs. 126.97 ± 1.08 mm Hg after 6 months (P < 0.05)) of treatment, respectively. BMI in H-type AH was 30.72 ± 0.39 kg/m² vs. 28.34 ± 0.69 kg/m² without HHc (P < 0.05) at the beginning of the study. It was difficult to achieve target levels of BP in the patients with H-type hypertension during the treatment and they had high initial blood pressure values. In contrast to the patients without HHc, H-type AH patients had a more pronounced degree of insulin resistance (according to the HOMA index), lower GFR both at the beginning and at the end of the treatment. According to ambulatory BP monitoring, H-type AH patients presented with a significantly higher SBP level before starting the treatment compared to those with AH without HHc. The regression analysis revealed an association between HC and PWV, regardless of the degree of BP reduction (PWV (6 months), m/s, β = 0.307, P = 0.001).

Conclusions. Hyperhomocystinemia was observed in 75 % of patients with arterial hypertension. Homocysteine levels were associated with vascular stiffness, regardless of the reduction in blood pressure level.

Н-тип артериальной гипертензии и связь с жёсткостью сосудов (пилотное исследование)

Ю. Н. Сиренко, О. Л. Рековец, Е. А. Торбас, С. Н. Кушнир, А. Ю. Сиренко

Повышенная жёсткость артерий – важный фактор, определяющий сердечно-сосудистый риск. Повышенное содержание общего гомоцистеина (ГЦ) оказалось независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Клинические исследования для оценки связи между ГЦ и скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) показывают противоречивые результаты.

Цель работы – оценить распространенность гипергомоцистеинемии (ГГЦ) у пациентов с мягкой и умеренной АГ и влияние ГГЦ на жёсткость сосудистой стенки.

Материалы и методы. Исследование выполнено в рамках исследования ХИПСТЕР в Украине. В исследование включены 40 пациентов с I и II степенью АГ (средний уровень офисного систолического (САД)/диастолического (ДАД) АД – 155,88/92,60 ± 1,63/1,43 мм рт. ст.), ЧСС – 71,40 ± 1,29 уд/мин. Средний возраст больных составил 55,85 ± 2,09 (26–74) года. Пациентов с уровнем ГЦ ≥ 10 мкмоль/л определяли как больных с ГГЦ (Н-тип АГ). Жёсткость сосудов определяли по СРПВ.

Результаты. В начале исследования у 75 % (30 пациентов с мягкой и умеренной АГ) больных диагностирован Н-тип АГ с повышенным уровнем ГЦ. Пациенты с Н-типом АГ (ГГЦ) и АГ без ГГЦ не отличались по возрасту, длительности АГ, но имели большую массу тела, индекс массы тела (ИМТ). Офисное САД у пациентов с Н-типом АГ в начале и через 6 месяцев лечения выше по сравнению с больными без ГГЦ: 156,45 ± 1,04 мм рт. ст. против 152,55 ± 1,41 мм рт. ст. в начале ($p < 0,05$) и 130,65 ± 0,96 мм рт. ст. против 126,97 ± 1,08 мм рт. ст. через 6 месяцев ($p < 0,05$). ИМТ в начале исследования у пациентов с Н-типом АГ составлял 30,72 ± 0,39 кг/м² против 28,34 ± 0,69 кг/м² у больных без ГГЦ ($p < 0,05$). Пациенты с Н-типом АГ хуже достигали целевых уровней АД на фоне лечения и изначально имели высокие показатели АД. Пациенты с Н-типом АГ по сравнению с пациентами без ГГЦ имели более выраженную степень инсулинорезистентности (по уровню индекса НОМА), меньшую СКФ и в начале, и в конце лечения. По данным СМАД, до начала лечения у пациентов с Н-типом АГ по сравнению с больными без ГГЦ зарегистрирован достоверно более высокий уровень САД. После регрессионного анализа уровень гомоцистеина ассоциировался со СРПВ независимо от степени снижения АД (СРПВэл (6 месяцев), м/с, $\beta = 0,307$, $p = 0,001$).

Выводы. У 75 % пациентов с АГ отмечена гипергомоцистеинемия. Уровень гомоцистеина ассоциирован с жёсткостью сосудов независимо от уровня снижения артериального давления.

Ключевые слова: гомоцистеин, Н-тип артериальной гипертензии, жёсткость артерий.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 32-41

Поширеність артеріальної гіпертензії призводить до тяжких наслідків або ускладнень, як-от порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, серцева недостатність. Через сукупність факторів ризику, що пов'язані зі способом життя, та супутніх захворювань ризик ускладнень істотно зростає.

Підвищена жорсткість артерій – важливий фактор, що визначає серцево-судинний ризик [1]. Жорсткість артерій можна виміряти за допомогою швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), яку вважають показником серцево-судинного (СС) ризику, вона включена в Європейські рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії [2]. Попередні дослідження показали: ШППХ – фактор розвитку серцево-судинних подій [3]. Підвищений вміст загального гомоцистеїну (ГЦ) виявився незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4]. Оpubліковано чимало клінічних досліджень щодо оцінювання зв'язку між ГЦ і ШППХ, але ці попередні дослідження дали суперечливі результати [5–7].

Як відомо, в Україні найбільша смертність від серцево-судинних подій пов'язана саме з порушенням мозкового кровообігу. Останнім часом усе більше уваги приділяють асоціації між біохімічними показниками крові та розвитком ішемічного інсульту. Дослідження китайських учених показали, що 75 % пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) мали підвищений рівень гомоцистеїну в сироватці крові [8]. Вони назвали таку гіпертензію Н-тип АГ. У дослідженнях виявили зв'язок Н-типу АГ і розвитку повторних ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Вважають, що пацієнти з АГ і гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ) частіше мали ССЗ та цереброваскулярні захворювання, однак механізми взаємодії між артері-

альним тиском (АТ) і рівнем ГЦ при ССЗ залишаються незрозумілими. Мало хто з дослідників оцінював зв'язок досягнення цільового рівня АТ і рівень ГЦ залежно від жорсткості судинної стінки.

Мета роботи

Оцінити поширеність гіпергомоцистеїнемії серед пацієнтів із м'якою та помірною АГ і вплив гіпергомоцистеїнемії на жорсткість судинної стінки.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали в рамках багатоцентрового дослідження ХИПСТЕР в Україні (Відкрите клінічне дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного препарату телмісартан (ХіПотел) або комбінації з амлодіпіном (Семлопін) чи гідрохлортиазидом у ТЕРапії пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією) [9,10].

У дослідження залучили 40 пацієнтів із I та II ступенем АГ (середній рівень офісного систолічного (САТ)/діастолічного (ДАТ) АТ – 155,88/92,60 ± 1,63/1,43 мм рт. ст.), ЧСС – 71,40 ± 1,29 уд/хв. Середній вік хворих – 55,85 ± 2,09 (26–74) року.

Критерії залучення в дослідження: чоловіки та жінки віком від 18 до 75 років; I та II ступінь АГ згідно з класифікацією 2018-ESH/ESC за умови, що наприкінці семиденного періоду скасування всіх антигіпертензивних препаратів середні значення артеріального тиску, виміряного в першій половині дня в положенні сидячи становили: офісний систолічний артеріальний тиск – САТ ≥ 140 мм рт. ст.,

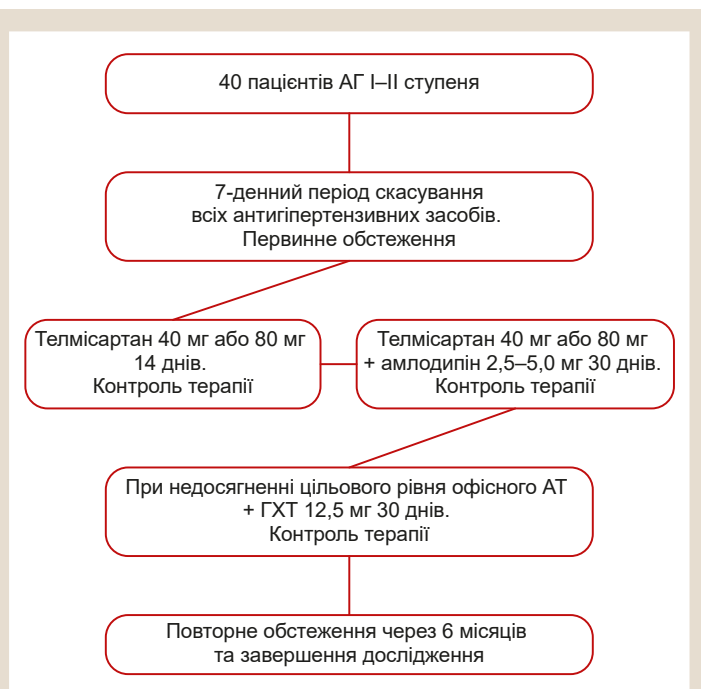


Рис. 1. Дизайн дослідження ХІПСТЕР.

але <180 мм рт. ст., діастолічний артеріальний тиск – ДАТ ≥90 мм рт. ст., але <110 мм рт. ст.; відсутність критеріїв виключення.

Критерії виключення: ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія (>5,5 ммоль/л) або гіпокаліємія (<3,5 ммоль/л), гостра серцева недостатність, порушення серцевого ритму (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизмальні шлуночкові або надшлуночкові тахікардії, персистуюча синусова тахікардія (ЧСС понад 100 уд/хв), атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, синусова брадикардія або синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, злоякісний перебіг артеріальної гіпертензії, вторинна АГ, виражена артеріальна гіпотензія (САТ нижче ніж 90 мм рт. ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень АСТ або АЛТ утричі вищі за верхню межу норми), гостра або хронічна ниркова недостатність (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою CKD-EPI <30 мл/хв/1,72 м²), серцева недостатність II і вище функціонального класу (згідно з Нью-Йоркською класифікацією), інфаркт міокарда в анамнезі строком менше ніж 6 місяців до моменту залучення в дослідження, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, наявність стенокардії напруження III–IV функціонального класу (за Канадською класифікацією) або вазоспастичної стенокардії, інфекційні й онкологічні захворювання, цукровий діабет, морбідне ожиріння (ІМТ >40 кг/м²), виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше ніж 1 місяць), приймання стероїдних і нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значущі психічні розлади, неможливість скасувати попередню антигіпертензивну терапію, участь в іншому дослідженні.

Після семиденного періоду скасування всіх медикаментозних засобів пацієнти проходили початкове обстеження, методом сліпих конвертів їх поділяли на групи за призначенням антигіпертензивної терапії. В кінці періоду скасування повторно оцінювали критерії залучення в дослідження. Якщо пацієнт їм відповідав, його залучали в дослідження. Дизайн дослідження наведений на рис. 1.

Усім пацієнтам на початку дослідження та через 6 місяців наприкінці періоду лікування виконували клінічні, лабораторні та функціонально-діагностичні обстеження: фізикальне обстеження, вимірювання маси тіла та зросту, розрахунок індексу маси тіла. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2$, кг/м². Діагноз надлишкової ваги тіла або ожиріння оцінювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997): надлишкову масу тіла встановлювали при значенні ІМТ 25,0–29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – 30,0–34,9 кг/м², ожиріння II ступеня – 35,0–39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ понад 40,0 кг/м².

Офісний САТ і ДАТ вимірювали на початку дослідження, після семиденного (в разі потреби) скасування всіх антигіпертензивних препаратів і наприкінці лікування. АТ вимірювали в кабінеті лікаря в положенні пацієнта сидячи тричі з інтервалом 1–2 хвилини за допомогою апарата Omron HEM 7051T (OmronHealth Care). ЧСС визначали після другого вимірювання. Проводили добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) за допомогою апаратів ABPM-04M (Meditech, Угорщина) або BP-Lab, (BPLab GmbH, ФРН). Вивчали показники: середньодобовий, денний, нічний систолічний АТ (САТ), середньодобовий, денний, нічний діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС. Аналізуючи ДМАТ для САТ і ДАТ за допомогою програмного забезпечення, обраховували добовий індекс (ДІ) – відсоток зниження нічного АТ порівняно з денним. Крім того, розраховували індекс часу (ІЧ), що характеризує часове перевантаження тиском протягом доби та визначається як відсоток вимірювань АТ, що перевищує 140/90 мм рт. ст. удень і 120/80 мм рт. ст. уночі. Визначали індекс навантаження тиском (ІП), що є площею між кривою підвищеного АТ і лінією межі норми, а також індекс варіабельності (СВ), який обчислювали як стандартне відхилення величини АТ. Моніторування проводили в такому режимі: вдень – кожні 15 хвилин, уночі (з 22:00 до 6:00 год) – кожні 30 хвилин. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні та психоемоційні навантаження, заповнювали щоденник.

Біохімічні аналізи виконували в сертифікованій в Україні лабораторії СІНЕВО. Венозну кров у пацієнтів брали натще після 8–10 годин голоду. Кров центрифугували. Визначали рівень гомоцистеїну, креатиніну, електролітів (калію, натрію), глюкози, загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), за стандартною методикою розраховували вміст ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) у сироватці крові. Кліренс креатиніну, що показує ШКФ, визначали розрахунково за формулою CKD-EPI, яка затверджена рекомендаціями Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 [11].

Рівень гомоцистеїну в сироватці крові визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії

(ВЕРХ). Пацієнтів зі збільшенням рівня гомоцистеїну ($\text{ГЦ} \geq 10 \text{ мкмоль/л}$) визначали як осіб із гіпергомоцистеїнемією (Н-тип АГ). Це обмеження обрали на рівні 10 мкмоль/л згідно з результатами попередніх досліджень [4,6]. Осіб, які не мали високого артеріального тиску та високого рівня гомоцистеїну, визначили як групу контролю ($n = 10$).

Рівень С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу високої чутливості для кількісного визначення в сироватці крові. Відомо про підвищення рівня СРП за наявності артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, ішемічного інсульту [8,25].

Швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) та центральний АТ визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), що з'єднаний із персональним комп'ютером; це дає змогу аналізувати форми пульсової хвилі та визначати ШППХел і ШППХм. П'єзодатчики встановлювали на загальній правій, стегновій і радіальній артеріях правого передпліччя під візуальним (на моніторі) та автоматичним контролем якості, що здійснений за допомогою відповідної програми приладу. Час запізнення пульсової хвилі та швидкість поширення пульсової хвилі, центральний АТ визначали автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу після введення величини відстані між датчиками, котру вимірювали сантиметровою стрічкою. Для оцінювання пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХ визначали на сегменті сонна – стегова артерія, для оцінювання пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу встановлювали на сегменті сонна – радіальна артерія. Крім ШППХ, визначали центральний АТ за допомогою програмного забезпечення приладу на основі артеріального тиску на плечовій артерії та форми отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником, проведена стандартизація для інтрааортального вимірювання артеріального тиску). ШППХ вища в разі більшої жорсткості стінки артерій, більшої їхньої товщини, менших густини крові та радіусі артерій. Для визначення ШППХ пульсову хвилю реєструють на проксимальній (спільна сонна) та дистальній (стегова та променева) артеріях. За допомогою сантиметрової стрічки через поверхню тіла вимірюють відстань між місцями реєстрації пульсової хвилі (d), а прилад визначає час спізнення (t) появи пульсової хвилі в дистальній точці. Час спізнення визначається під час синхронізації з електрокардіограмою. ШППХ розраховується за формулою: $\text{ШППХ} = \Delta d / \Delta t$.

ШППХ на сегменті спільна сонна – стегова артерія показує швидкість поширення пульсової хвилі по артеріях еластичного типу, на сегменті спільна сонна – променева артерія – по артеріях м'язового типу.

Аортальну ШППХ зазвичай вимірюють між сонною та стеговою артеріями. Нормальні показники у здорових людей середнього віку становлять 4 м/с у низхідній аорті, 5 м/с – у черевній аорті та сонних артеріях, 7 м/с – у плечових артеріях, 8 м/с – у здухвинних артеріях.

Отже, використання методики апланацийної тонометрії дає змогу оцінити ураження судин та інших органів-мішеней і в загальній популяції, й у хворих на АГ зокрема.

Найважливішими прогностичними факторами контролю за ефективністю антигіпертензивної терапії вважають показники центрального пульсового АТ (цПАТ) і центрального систолічного АТ (цСАТ). Як показали клінічні дослідження, саме вони більше визначають прогноз, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії. Так, у дослідженні CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) рівень цПАТ незалежно від інших факторів ризику асоціювався з гіршим перебігом. Аналіз відмінностей між групами, в яких серцево-судинні ускладнення виникли чи не виникли, в дослідженні SHS (Strong Heart Study) показав: цПАТ $>50 \text{ мм рт. ст.}$, але не ПАТ, виміряний на плечовій артерії, – незалежний предиктор виникнення кардіоваскулярних подій. Супутні захворювання (ІХС, цукровий діабет, синдром обструктивного апноє) та стани (дисліпідемія, куріння) супроводжуються збільшеним центральним АТ. Крім судинних ускладнень, цПАТ і цСАТ асоціюються з ураженням органів-мішеней (гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), товщиною комплексу інтима-медіа, діастолічною дисфункцією ЛШ, збільшенням розміру лівого передсердя (ЛП)) і прогресуванням атеросклерозу.

ЕхоКГ виконували за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція) в М- і В-режимі за стандартним протоколом. Визначали розмір аорти, ЛП, кінцево-діастолічний розмір (КДР) і кінцево-систолічний розмір (КСР) ЛШ, кінцево-систолічний (КСО) та кінцево-діастолічний (КДО) об'єми ЛШ і фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії (American Society of Echocardiography), використання якої рекомендоване Європейським товариством гіпертензії (European Society of Hypertension) та Європейським товариством кардіологів (European Society of Cardiology).

Ефективність лікування оцінювали шляхом порівняння динаміки клініко-лабораторних і функціонально-діагностичних показників у хворих на початку та наприкінці лікування. Первинна кінцева точка – зниження та досягнення цільового рівня АТ (офісного – $<140/90 \text{ мм рт. ст.}$, під час добового моніторування – $<130/80 \text{ мм рт. ст.}$). Вторинна кінцева точка – вплив терапії на рівень глюкози крові та ступінь інсулінорезистентності, рівень центрального САТ і ШППХ, виявлення пацієнтів з АГ та гіпергомоцистеїнемією, переносність і розвиток побічних ефектів.

Після створення баз даних у Microsoft Excel результати статистично опрацювали за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 21. Оскільки вибірка відповідала нормальному розподілу, для аналізу даних використовували стандартні методи описової статистики з розрахунком таких показників: M – середня арифметична величина, m – похибка стандартного відхилення від середньої арифметичної величини, мода, медіана, розмах вибірки, максимальне та мінімальне значення величини, p – коефіцієнт вірогідності. Вірогідність результатів визначили за допомогою парного двовибіркового тесту з використанням t -критерію Стюдента для середніх величин, кореляційний аналіз – для незалежних варіантів, виконали парний факторний кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції за Спірменом (r), багатофакторний

Таблиця 1. Порівняльна характеристика пацієнтів груп з АГ і гіпергомоцистеїнемією та без гіпергомоцистеїнемії

Показники, одиниці вимірювання	Пацієнти з АГ, гомотеїстєїн ≥ 10 мкмоль/л, (n = 30)	Пацієнти з АГ, гомотеїстєїн < 10 мкмоль/л, (n = 10)	p між групами
Вік, роки	54,38 $\pm$ 1,31	55,55 $\pm$ 2,41	НД
Маса тіла_до, кг	91,87 $\pm$ 1,92	85,41 $\pm$ 2,50	p < 0,05
ІМТ_до, кг/м ²	30,72 $\pm$ 0,39	28,34 $\pm$ 0,69	p = 0,004
Тривалість АГ, роки	5,84 $\pm$ 0,60	4,72 $\pm$ 1,24	НД
Шкала SCORE_до	2,72 $\pm$ 0,39	1,66 $\pm$ 0,31	p < 0,05
Шкала SCORE_після	2,45 $\pm$ 0,47	1,05 $\pm$ 0,33	p = 0,017
офСАТ_до, мм рт. ст.	156,45 $\pm$ 1,04	152,55 $\pm$ 1,41	p = 0,03
офДАТ_до, мм рт. ст.	93,34 $\pm$ 0,86	94,11 $\pm$ 1,23	НД
офЧСС_до, уд/хв	69,69 $\pm$ 0,99	70,41 $\pm$ 1,35	НД
офСАТ_після, мм рт. ст.	130,65 $\pm$ 0,96	126,97 $\pm$ 1,08	p < 0,05
офДАТ_після, мм рт. ст.	80,68 $\pm$ 0,71	81,24 $\pm$ 1,94	НД
офЧСС_після, уд/хв	65,86 $\pm$ 0,84	69,44 $\pm$ 1,11	p = 0,013
СРП_до, г/л	2,56 $\pm$ 0,32	2,02 $\pm$ 0,15	НД
СРП_після, г/л	3,58 $\pm$ 0,39	2,05 $\pm$ 0,48	p = 0,017
Креатинін_до, мкмоль/л	85,74 $\pm$ 1,96	75,11 $\pm$ 3,41	p = 0,015
Креатинін_після, мкмоль/л	84,22 $\pm$ 2,18	73,61 $\pm$ 2,45	p = 0,002
ШКФ_до, мл/хв/1,72 м ²	92,39 $\pm$ 1,14	100,66 $\pm$ 2,83	p = 0,018
ШКФ_після, мл/хв/1,72 м ²	90,66 $\pm$ 1,30	94,87 $\pm$ 1,32	p = 0,026
Глюкоза до, ммоль/л	6,07 $\pm$ 0,09	5,61 $\pm$ 0,13	p = 0,004
Інсулін_до, мкОд/мл	15,46 $\pm$ 0,54	12,53 $\pm$ 0,74	p = 0,002
НОМА_до, ум. од.	4,27 $\pm$ 0,18	3,20 $\pm$ 0,24	p = 0,001
Глюкоза_після, ммоль/л	6,03 $\pm$ 0,07	5,51 $\pm$ 0,11	p = 0,0001
Інсулін_після, мкОд/мл	17,27 $\pm$ 1,06	13,48 $\pm$ 1,04	p = 0,012
НОМА_після, ум. од.	4,74 $\pm$ 0,33	3,33 $\pm$ 0,26	p = 0,001

регресійний аналіз, використали критерій χ^2 (хі-квадрат). Вірогідною вважали різницю між двома варіантами при значенні p < 0,05.

Результати

Середній вік хворих, яких залучили в дослідження, – 55,85 $\pm$ 2,09 року. Середня маса тіла становила 87,3 $\pm$ 2,77 кг. Середній ІМТ – 29,41 $\pm$ 0,63 кг/м². Середні показники офісного САТ і ДАТ на початку дослідження дорівнювали 155,88 $\pm$ 1,63 мм рт. ст. і 92,60 $\pm$ 1,43 мм рт. ст. відповідно. Середня офісна ЧСС – 71,40 $\pm$ 1,29 уд/хв. Середні рівні АТ під час амбулаторного моніторингу становили для САТ 139,37 $\pm$ 1,49 мм рт. ст., для ДАТ – 82,47 $\pm$ 1,84 мм рт. ст. Середня добова ЧСС – 71,38 $\pm$ 1,32 уд/хв.

Під час аналізу структури призначеної терапії з'ясували: на початку 95 % пацієнтів отримували монотерапію телмісартаном 40 мг чи 80 мг один раз на добу, згідно з дизайном дослідження (рис. 1). Через 24 тижні тільки 35 % пацієнтів залишилися на монотерапії (тобто вони на тлі монотерапії досягли цільового рівня АТ). Інші 65 % хворих отримували подвійну комбіновану терапію телмісартаном 40–80 мг з амлодипіном 2,5–5,0 мг або потрібну комбіновану терапію з додаванням гідрохлортиазиду (ГХТЗ) 12,5 мг один раз на добу (необхідність у подвійній або потрібній комбінації залежно від ступеня підвищення АТ для досягнення його цільового рівня визначав лікар). Основні результати дослідження ХІПСТЕР опубліковано раніше [9,10].

На тлі монотерапії телмісартаном або подвійної (телмісартан + амлодипін) чи потрібної комбінації (тел-

місартан + амлодипін + ГХТЗ) зниження офісного АТ на етапах 14 днів, 4 тижні, 8 тижнів та 24 тижні становило -14,0/7,7 мм рт. ст., -22,0/10,7 мм рт. ст., -25,5/13,5 мм рт. ст., -26,8/12,3 мм рт. ст. відповідно (p < 0,05 щодо початкових значень для всіх показників). Зниження артеріального тиску під час добового моніторингу на тлі лікування з використанням монотерапії телмісартаном, подвійної (телмісартан + амлодипін) чи потрібної (телмісартан + амлодипін + ГХТЗ) комбінації через 24 тижні становило за весь період -15,7/9,3 мм рт. ст., за денний період – -15,3/9,2 мм рт. ст., за нічний період – -15,4/8,7 мм рт. ст. (p < 0,05 порівняно з початковими значеннями для всіх показників). ЧСС у кабінеті лікаря та середня за добу вірогідно не змінилася.

Досягнення цільового рівня АТ під час офісного вимірювання становило загалом у групі 80 %. У разі монотерапії телмісартаном цільового рівня АТ під час офісного вимірювання досягли 100 % пацієнтів, на комбінованій терапії – тільки 72 %. Під час добового моніторингу досягнення цільового АТ зареєстрували в 90 %, у разі монотерапії телмісартаном – 93 %, комбінованої терапії – 80 % пацієнтів. Такі дані отримали згідно з дизайном дослідження, оскільки пацієнт залишався на монотерапії, якщо досягнуто цільового рівня АТ на її тлі. Подвійну та потрібну комбінації призначали пацієнтам, яким не вдавалося досягти цільового рівня АТ на монотерапії. За даними фахової літератури, тільки 30 % пацієнтів з АГ потребують монотерапії, а 70 % для досягнення цільового рівня АТ потрібна комбінована подвійна або потрібна антигіпертензивна терапія. Це підтверджено в дослідженні, яке виконали.

Виявили, що на початку дослідження 75 % (30 пацієнтів із м'якою та помірною АГ) осіб мали підвищений рівень гомотеїстєїну крові (ГЦ ≥ 10 мкмоль/л) – так званий Н-тип АГ.

Порівняли початкові й кінцеві клінічні, лабораторні характеристики пацієнтів із нормальним рівнем гомотеїстєїну та з гіпергомоцистеїнемією. Для отримання вірогідних результатів показники стандартизовані за початковим рівнем НОМА, результати наведені в таблиці 1.

За даними, що наведені, пацієнти з Н-типом АГ (гіпергомоцистеїнемія) та АГ без гіпергомоцистеїнемії не відрізнялися за віком, тривалістю АГ, але хворі на АГ із гіпергомоцистеїнемією мали вірогідно вищі показники САТ під час офісного вимірювання на початку дослідження, більшу масу тіла, ІМТ. Так, офісний САТ у пацієнтів із ГЦ на початку дослідження становив 156,45 $\pm$ 1,04 мм рт. ст. проти 152,55 $\pm$ 1,41 мм рт. ст. у пацієнтів без ГЦ (p < 0,05). У кінці дослідження через 6 місяців лікування офісний САТ також вірогідно вищий у пацієнтів із ГЦ і становив 130,65 $\pm$ 0,96 проти 126,97 $\pm$ 1,08 мм рт. ст. порівняно з пацієнтами без ГЦ (p < 0,05). ІМТ дорівнював 30,72 $\pm$ 0,39 кг/м² проти 28,34 $\pm$ 0,69 кг/м² відповідно. Отже, пацієнти з ГЦ гірше досягали цільових рівнів АТ на тлі лікування, у них початково були вищі показники АТ.

За оцінюванням серцево-судинного ризику за шкалою SCORE, пацієнти з Н-типу АГ також мали вищі показники і на початку, і наприкінці дослідження, навіть у разі вірогідного зниження АТ і досягнення цільових рівнів

АТ у більшості хворих. Пацієнти з Н-типом АГ порівняно з хворими без гіпергомоцистемії мали вираженіший ступінь інсулінорезистентності (за рівнем індексу НОМА) і на початку, і наприкінці лікування. Зміни цього показника відбувалися внаслідок підвищення рівня інсуліну та вмісту глюкози в сироватці крові. Рівень креатиніну також вищий у пацієнтів із Н-типом АГ на початку дослідження та після 6 місяців лікування. Відповідно, вони мали менший рівень розрахункової ШКФ, хоча її величини в обох групах відповідали нормальним показникам. Не виявили вірогідну різницю за рівнем СРП на початку дослідження між пацієнтами з і без ГГЦ ($2,56 \pm 0,32$ г/л проти $2,02 \pm 0,15$ г/л відповідно). Пацієнти, яких залучили в дослідження, не мали супутньої патології, цукрового діабету, серцевої недостатності, тому, на нашу думку, мали невисокі показники СРП і на початку, і наприкінці лікування, групи вірогідно не розрізнялись.

Порівняли результати добового моніторування АТ у групах пацієнтів із підвищеним і нормальним рівнем гомотистеїну до та через 6 місяців лікування (табл. 2).

За даними добового моніторування, до початку лікування пацієнти з Н-типом АГ мали вірогідно вищий рівень САТ і за весь час моніторування, і за денний і нічний періоди порівняно з групою хворих на АГ без гіпергомоцистемії.

Виконали кореляційний аналіз зв'язку вмісту гомотистеїну в сироватці з клінічними та біохімічними показниками на початку та наприкінці лікування. Результати наведені в таблиці 3.

За даними, що наведені, вміст гомотистеїну в загальній групі хворих на АГ до лікування корелював із чоловічою статтю, ІМТ, офісним САТ, ДАТ, ШППХ, ССАТ, рівнем глюкози, креатиніну, ШКФ крові, розмірами МШП і ЗСЛШ. Рівень гомотистеїну до лікування вищий у чоловіків, пацієнтів із більшим ІМТ і вищим рівнем офісного АТ. У пацієнтів із меншою ЧСС до та після лікування визначили вищий рівень гомотистеїну. Чим вищий останній показник, тим вища ШППХ по артеріях еластичного та м'язового типів, менша ШКФ до та після лікування. Чим вищий рівень гомотистеїну після лікування, тим вищий рівень центрального САТ після лікування.

Під час регресійного аналізу рівень гомотистеїну в сироватці крові асоціювався з ШППХ незалежно від зниження АТ на тлі терапії. Отже, рівень гомотистеїну виявився фактором, що пов'язаний із жорсткістю судин незалежно від зниження АТ на тлі лікування. Результати наведені в таблиці 4.

Обговорення

Під час дослідження виявили: 75 % осіб із-поміж хворих на АГ I та II ступенів мають гіпергомоцистемію, так званий Н-тип АГ. Аналогічні відомості щодо поширеності гіпергомоцистемії в популяції пацієнтів із підвищеним рівнем АТ наведені в дослідженні китайських вчених [8], за даними яких 75 % хворих на АГ також мали гіпергомоцистемію.

У дослідженні Qing Zhang et al. [8] у понад третини пацієнтів із повторними ішемічними інсультами зареєстрували підвищений рівень СРП, майже в усіх хворих із повторними ішемічними інсультами діагностована гіпергомоцистемія. Рівень СРП і наявність гіпертоніч-

Таблиця 2. Порівняння показників ДМАТ у пацієнтів із Н-типом АГ та АГ без ГГЦ

Показники, одиниці вимірювання	Пацієнти з АГ, гомотистеїн ≥ 10 мкмоль/л, (n = 30)	Пацієнти з АГ, гомотистеїн < 10 мкмоль/л, (n = 10)	p між групами
CAT24_до, мм рт. ст.	140,30 $\pm$ 0,90	134,31 $\pm$ 1,55	p = 0,002
DAT24_до, мм рт. ст.	83,28 $\pm$ 1,08	80,24 $\pm$ 2,03	НД
PAT24_до, мм рт. ст.	57,14 $\pm$ 0,94	54,43 $\pm$ 1,53	НД
ЧСС24_до, уд/хв	69,93 $\pm$ 0,79	74,13 $\pm$ 0,99	p = 0,01
денСАТ_до, мм рт. ст.	144,80 $\pm$ 0,87	139,69 $\pm$ 1,88	p = 0,019
денДАТ_до, мм рт. ст.	87,20 $\pm$ 1,10	84,26 $\pm$ 2,39	НД
денЧСС_до, уд/хв	73,95 $\pm$ 0,84	79,31 $\pm$ 1,15	p = 0,0001
нічСАТ_до, мм рт. ст.	130,15 $\pm$ 1,33	123,62 $\pm$ 1,37	p = 0,001
нічДАТ_до, мм рт. ст.	74,37 $\pm$ 1,26	71,50 $\pm$ 1,61	НД
нічЧСС_до, уд/хв	60,82 $\pm$ 0,85	63,69 $\pm$ 1,49	НД
CAT24_після, мм рт. ст.	125,67 $\pm$ 1,05	121,46 $\pm$ 2,14	НД
DAT24_після, мм рт. ст.	73,27 $\pm$ 0,81	74,70 $\pm$ 1,72	НД
ЧСС24_після, уд/хв	69,44 $\pm$ 0,76	73,29 $\pm$ 0,73	p = 0,0001
деньСАТ_після, мм рт. ст.	131,66 $\pm$ 1,24	126,05 $\pm$ 2,25	p = 0,036
деньДАТ_після, мм рт. ст.	77,81 $\pm$ 0,91	78,40 $\pm$ 1,77	НД
деньЧСС_після, уд/хв	73,60 $\pm$ 0,73	78,37 $\pm$ 0,79	p = 0,0001
нічСАТ_після, мм рт. ст.	113,59 $\pm$ 0,89	111,08 $\pm$ 2,21	НД
нічДАТ_після, мм рт. ст.	64,21 $\pm$ 0,75	66,83 $\pm$ 2,06	НД
нічЧСС_після, уд/хв	61,22 $\pm$ 0,84	62,81 $\pm$ 0,72	НД

Таблиця 3. Зв'язок вмісту гомотистеїну в сироватці до та після лікування з клінічними та біохімічними показниками

Показники, одиниці вимірювання	Гомотистеїн до лікування		Гомотистеїн після лікування	
	Коефіцієнт кореляції	Вірогідність	Коефіцієнт кореляції	Вірогідність
Стать, (чоловіча/жіноча)	r = 0,247	p < 0,001		
ІМТ, кг/м ² , до	r = 0,285	p < 0,001		
SCORE до	r = 0,265	p < 0,001		
Офісна ЧСС, уд/хв, до	r = -0,281	p < 0,001	r = -0,382	p < 0,001
Офісний САТ, мм рт. ст., після	r = 0,285	p < 0,001		
Офісний ДАТ, мм рт. ст., після	r = 0,281	p < 0,001		
Офісна ЧСС, уд/хв, після	r = -0,240	p < 0,001	r = -0,208	p < 0,001
МШП, мм, до	r = 0,226	p < 0,01		
АО, мм, до	r = 0,308	p < 0,001		
ЗСЛШ, мм, до			r = 0,204	p < 0,01
ШППХ ел, м/с, до			r = 0,297	p < 0,001
ШППХ м, м/с, до			r = -0,306	p < 0,01
цСАТ, мм рт. ст., до			r = 0,266	p < 0,01
ШППХ ел, м/с, після	r = 0,304	p < 0,001	r = 0,640	p < 0,001
ШППХ м, м/с, після	r = 0,305	p < 0,01	r = 0,395	p < 0,001
Креатинін, мкмоль/л, до	r = 0,518	p < 0,001		
ШКФ, мл/хв/1,72 м ² , до	r = -0,640	p < 0,001	r = -0,550	p < 0,001
Креатинін, мкмоль/л, після	r = 0,267	p < 0,001	r = 0,273	p < 0,001
ШКФ, мл/хв/1,72 м ² , після	r = -0,383	p < 0,001	r = -0,600	p < 0,001
Глюкоза, ммоль/л, до			r = -0,287	p < 0,001
Глюкоза, ммоль/л, після			r = -0,199	p < 0,01
24САТ, мм рт. ст., до			r = -0,191	p < 0,01

МШП: міжшлуночкова перетинка за даними ЕХО КГ, **АО:** аорта; **ЗСЛШ:** задня стінка лівого шлуночка; **ШППХ:** швидкість поширення пульсової хвилі; **ШКФ:** швидкість клубочкової фільтрації; **24САТ:** САТ під час добового моніторування.

ної хвороби типу Н у хворих із повторними ішемічними інсультами істотно вищі, ніж у пацієнтів із первинним ішемічним інсультом. Ці результати свідчать, що СРП і гіпертензія типу Н – незалежні фактори ризику для повторних ішемічних інсультів. Дещо несподівано в

Таблиця 4. Асоціативні зв'язки вмісту гомоцистеїну в сироватці крові з клінічними та біохімічними показниками в пацієнтів із м'якою та помірною АГ

Показники, одиниці вимірювання	Гомоцистеїн	
ШППХ ел, м/с, після	$\beta = 0,307$	$p = 0,001$
ШППХ м, м/с, після	$\beta = -0,733$	$p = 0,001$
Офісний САТ, мм рт. ст., після	$\beta = 0,423$	$p < 0,001$
Офісний ДАТ, мм рт. ст., після	$\beta = -0,675$	$p = 0,001$
НОМА, ум./од., до	$\beta = -0,256$	$p = 0,032$
НОМА, ум./од., після	$\beta = 0,385$	$p \leq 0,001$
ШКФ мл/хв/1,72 м ² , після	$\beta = -0,342$	$p = 0,005$
Креатинін, мкмоль/л, до	$\beta = -0,411$	$p = 0,003$
Креатинін, мкмоль/л, після	$\beta = 0,572$	$p = 0,011$
ІМТ, кг/м ² , після	$\beta = 0,227$	$p = 0,026$
SCORE після	$\beta = -0,815$	$p = 0,001$
SCORE до	$\beta = 1,223$	$p < 0,001$

цьому дослідженні рівень гомоцистеїну не мав суттєвого впливу на розвиток повторних ішемічних інсультів, коли його основною причиною було значуще підвищення АТ. Автори також показали, що гіпертензія типу Н і рівень СРП підвищували ризик виникнення повторних ішемічних інсультів, що, ймовірно, може бути пов'язано з розвитком системного запалення. Зробили висновок про необхідність наступного дослідження для вивчення причинно-наслідкового зв'язку між СРП, Н-типом гіпертензії та розвитком повторних ішемічних інсультів, визначених у цьому дослідженні [8].

Попередні дослідження показали, що АГ і гіпергомоцистеїнемія – два найважливіші фактори ризику розвитку інсульту [11,12] та пов'язані з розвитком повторних ішемічних інсультів [13–15]. У дослідженні RESQUE Study виявили, що АГ мала кореляційний зв'язок із розвитком повторних ішемічних інсультів, але не підтверджено зв'язок між гіпергомоцистеїнемією та розвитком повторних ішемічних інсультів, хоча середній рівень гомоцистеїну в пацієнтів після ішемічного інсульту був вищим за норму (10 мкмоль/л) [16].

В останні роки Н-тип АГ викликає посилений науковий інтерес у світі. Так, Graham et al. встановили, що гіпергомоцистеїнемія та АГ мали синергічну дію у виникненні серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань, а частота серцево-судинних подій у пацієнтів із Н-типом АГ майже вп'ятеро більша, ніж у хворих із високим артеріальним тиском без підвищеного рівня гомоцистеїну [17].

Mi et al. встановили синергічний ефект АГ і гіпергомоцистеїнемії при повторному інсульті в людей похилого віку [18]. У цьому дослідженні встановлено, що Н-тип АГ (OR = 2,988, 95 % ДІ: 1,162–7,686) – незалежний фактор ризику для розвитку повторних порушень мозкового кровообігу; це пов'язано передусім із суттєвим впливом АГ (OR = 3,263, 95 % ДІ: 1,067–9,980) на виникнення повторного ішемічного порушення мозкового кровообігу.

У дослідженні [19] оцінювали зв'язок між рівнем ГЦ, стадіями АГ і ШППХ у сільській популяції. Основні результати дослідження показали: концентрація ГЦ незалежна та вірогідно пов'язана з ШППХ в осіб із високим нормальним АТ та АГ 1 ступеня.

Towfighi A. et al. [20] визначали, чи впливає підвищений рівень гомоцистеїну на розвиток інсульту після поправки на широкий спектр відповідних коваріатів і чи підсилюють певні судинні фактори ризику вплив високого гомоцистеїну на розвиток інсульту.

Незалежний та інтерактивний вплив підвищеного рівня гомоцистеїну на ймовірність розвитку інсульту оцінювали в National Health and Nutrition Examination Survey, що здійснене в 1999–2004 рр. у США ($n = 12683$). Автори виявили, що після коригування для 17 коваріативних захворювань у пацієнтів, у котрих підвищений рівень гомоцистеїну, частіше реєстрували інсульт порівняно з хворими, які не мали підвищеного рівня гомоцистеїну (OR 1,52, 95 % CI 1,01–2,29; $p = 0,045$). Хворі з поєднанням підвищеного рівня гомоцистеїну та АГ мали більшу ймовірність розвитку інсульту порівняно з особами без будь-якого захворювання (OR 12,02, 95 % CI 6,36–22,73 для чоловіків, OR 17,34, 95 % CI 10,49–28,64 для жінок). Асоціація гіпергомоцистеїнемії з розвитком інсульту найсильніша в молодих людей, лінійно знижувалась зі збільшенням віку. Автори роблять висновок, що підвищений рівень гомоцистеїну самостійно збільшує шанси розвитку інсульту. Молодші особи та хворі на АГ можуть отримати особливу користь від зниження рівня гомоцистеїну.

Jia Zhang et al. [21] досліджували зв'язок між АГ Н-типу та поширеністю безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій. У дослідження залучили 2330 пацієнтів. На початку в 608 пацієнтів діагностували АГ типу Н. Протягом 2 років спостереження у 250 (10,73 %) хворих встановили безсимптомний стеноз екстракраніальних судин. Автори виявили, що гіпертензія Н-типу – незалежний фактор ризику безсимптомного стенозу екстракраніальних артерій, а ізолювана АГ, ізолювана гіпергомоцистеїнемія та АГ Н-типу були пов'язані з частотою безсимптомних стенозів екстракраніальних судин, особливо АГ Н-типу.

Geng Qian et al. [22] вивчали зв'язок між рівнем загального гомоцистеїну в плазмі, артеріального тиску та швидкістю поширення пульсової хвилі в населення китайської сільської громади. У дослідження залучили 2148 осіб, нормотоніків і з легкою АГ. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що ШППХ вірогідно та незалежно корелювала з гіпергомоцистеїнемією ($\beta = 5,32$, $p < 0,001$) у всій популяції, що дослідили. ШППХ показала істотне збільшення з підвищенням рівня гомоцистеїну у плазмі крові пацієнтів із високим нормальним АТ та АГ 1 ступеня ($p < 0,05$). Гіпергомоцистеїнемія незалежно корелювала з ШППХ в осіб із високим нормальним АТ та АГ 1 ступеня. Автори підсумували, що високий нормальний АТ та АГ 1 ступеня може погіршити вплив гіпергомоцистеїнемії на артеріальну жорсткість у населення китайської сільської громади.

Lulu Chen et al. [23] вивчали взаємозв'язок гомоцистеїнемії з ШППХ і визначали можливі способи модифікації ефекту в дорослих. Дослідження здійснювали з липня до вересня 2016 р. у провінції Цзянсу, КНР. Загалом до остаточного аналізу залучили 16 644 особи. Підвищену артеріальну жорсткість визначали як ШППХел ≥ 10 м/с. Це дослідження показало, що концентрація гомоцистеїну в сироватці крові позитивно асоціювалася з ШППХ і підвищеною жорсткістю артерій. Результати дослідження дають змогу припустити, що серцево-судинні ефекти гомоцистеїну можуть частково опосередковуватися через жорсткість артерій.

Артеріальна жорсткість і гомоцистеїн – потужні предиктори серцево-судинних захворювань, особливо в людей старшого віку. Song Zhang et al. [24] вивчали

зв'язок гомоцистеїну з артеріальною жорсткістю в осіб похилого віку, які живуть у китайській громаді. Автори порівнювали рівень гомоцистеїну в сироватці крові з показниками жорсткості артерій (ШППХел і ШППХм) у 780 учасників (46,3 % чоловіків, середній вік – 71,9 (65–96 років) року) від двох громад Пекіна. Автори виявили, що в обстежених рівень гомоцистеїну в сироватці крові асоціювався зі змінами жорсткості аорти.

Підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові та високочутливий рівень С-реактивного білка – незалежні фактори ризику серцево-судинних захворювань. Кеке Wang et al. [25] вивчали зв'язок гомоцистеїну та СРП з артеріальною жорсткістю в китайських дорослих середнього віку протягом 12 років. У дослідження залучили включили 220 осіб, термін спостереження – 2005–2017 рр. Середній вік обстежених – 41,83 ± 3,10 року. Рівні ШППХел показали лінійну тенденцію до зростання зі збільшенням СРП ($p < 0,01$). Зробили висновок, що комбінація підвищеного рівня гомоцистеїну та СРП у сироватці крові може зумовлювати збільшення ризику артеріальної жорсткості.

У нашому дослідженні вперше в Україні досліджено рівень гомоцистеїну в пацієнтів із I та II ступенем АГ та його динаміку на тлі монотерапії, лікування подвійними та потрійними комбінаціями АГ-препаратів. Підвищений рівень гомоцистеїну виявили в 75 % пацієнтів із м'якою та помірною АГ. Уперше встановили асоціативні зв'язки вмісту гомоцистеїну з чоловічою статтю, ІМТ, ШКФ і на початку, і через 6 місяців лікування, рівнем глюкози в сироватці крові, показниками офісного та центрального АТ. Пацієнти з гіпергомоцистеїнемією мали вірогідно вищий рівень НОМА, показник інсулінорезистентності. Можливо, такий зв'язок зумовлений тим, що пацієнти з Н-типом АГ мали вищий ІМТ. Уперше в Україні виявили щільний зв'язок гомоцистеїну з жорсткістю судинної стінки на тлі лікування в динаміці, й асоціація незалежна від зниження АТ на тлі терапії. Такий зв'язок може пояснити патогенетичний механізм, чому гомоцистеїн у фаховій літературі вважають незалежним фактором ризику розвитку повторних ішемічних інсультів у пацієнтів із АГ – його вплив асоційований зі збільшенням жорсткості артерій.

Під час дослідження не виявили вірогідні асоціації гіпергомоцистеїнемії та рівня СРП, а також зв'язок вмісту гомоцистеїну з курінням чи тривалістю АГ. Можливо, це пов'язано з тим, що в дослідженнях, де був такий зв'язок, пацієнти були тяжчими, з інсультом в анамнезі та іншим рівнем серцево-судинного ризику.

Обмеження дослідження. Не вивчали асоціацію Н-типу АГ і синдрому нічного апное сну, що може бути раціональним надалі, оскільки під час дослідження гіпергомоцистеїнемію виявляли в пацієнтів із більшим ІМТ, а отже в них можлива наявність порушень дихання під час сну. Пілотне дослідження, яке здійснили, – одноцентрове, тому включало невелику кількість пацієнтів.

Висновки

1. Гіпергомоцистеїнемію виявили в 75 % пацієнтів із I та II ступенем артеріальної гіпертензії.

2. Пацієнти з Н-типом артеріальної гіпертензії мали вірогідно вищі показники офісного систолічного артері-

ального тиску, маси тіла, індексу інсулінорезистентності НОМА, вищий рівень серцево-судинного ризику за шкалою SCORE, нижчий рівень швидкості клубочкової фільтрації.

3. За даними добового моніторингу, до початку лікування пацієнти з Н-типом АГ порівняно з групою пацієнтів з АГ без гіпергомоцистеїнемії мали вірогідно вищий рівень САТ за 24 години, денний і нічний періоди.

4. Підвищений рівень гомоцистеїну в сироватці асоційований із чоловічою статтю, індексом маси тіла, швидкістю клубочкової фільтрації, рівнем глюкози крові, офісним і центральним артеріальним тиском.

5. Рівень гомоцистеїну в сироватці асоційований із жорсткістю судин незалежно від рівня зниження артеріального тиску після лікування ($\beta = 0,307$, $p = 0,001$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні рівня гомоцистеїну на більшій кількості хворих і на різних категоріях пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією для поліпшення підходів до лікування у тривалих спостереженнях.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.10.2020

Після доопрацювання / Revised: 26.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 03.11.2020

Відомості про авторів:

Рековець О. Л., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3925-2948](https://orcid.org/0000-0002-3925-2948)

Сіренко Ю. М., д-р мед. наук, професор, керівник відділу симптоматичних гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-4091-4910](https://orcid.org/0000-0002-4091-4910)

Торбас О. О., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8672-7494](https://orcid.org/0000-0001-8672-7494)

Кушнір С. М., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1645-1685](https://orcid.org/0000-0003-1645-1685)

Сіренко О. Ю., лікар-кардіолог вищої категорії, Військово-медичний госпіталь, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3211-3662](https://orcid.org/0000-0002-3211-3662)

Information about authors:

Rekovets O. L., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Symptomatic Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Sirenko Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Symptomatic Hypertension, "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Torbasa O. O., MD, PhD, Researcher of the Department of Symptomatic Hypertension, "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Kushnir S. M., MD, PhD, Researcher of the Department of Symptomatic Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Sirenko O. Yu., MD, Cardiologist of the highest category, Military Medical Hospital, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Рековец О. Л., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела симптоматических гипертензий, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

Сиренко Ю. Н., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела симптоматических гипертензий, ГУ ННЦ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

Торбас Е. А., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела симптоматических гипертензий, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

Кушнир С. Н., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела симптоматических гипертензий, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев.

Сиренко А. Ю., врач-кардиолог высшей категории, Военно-медицинский госпиталь, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score) / T. Yingchoncharoen et al. *Heart Asia*. 2012. Vol. 4. Issue 1. P. 77-82. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2011-010079>
- [2] 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia et al. *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. Issue 28. P. 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi151>
- [3] Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? / S. S. Franklin et al. *Circulation*. 2001. Vol. 103. Issue 9. P. 1245-1249. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1245>
- [4] Wald D. S., Law M., Morris J. K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002. Vol. 325. Issue 7374. P. 1202. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>
- [5] Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers / A. de Bree et al. *International Journal of Cardiology*. 2006. Vol. 113. Issue 3. P. 332-340. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.045>
- [6] Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls / G. Vyssoulis et al. *Journal of Human Hypertension*. 2010. Vol. 24. Issue 3. P. 183-189. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.50>
- [7] Plasma Homocysteine Is Associated with Aortic Arterial Stiffness but not Wave Reflection in Chinese Hypertensive Subjects / W. Xiao et al. *PLOS ONE*. 2014. Vol. 9. Issue 1. P. e85938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085938>
- [8] H-Type Hypertension and C Reactive Protein in Recurrence of Ischemic Stroke / Q. Zhang et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016. Vol. 13. Issue 5. P. 477. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050477>
- [9] Відкриті клінічні дослідження антигіпертензивної ефективності генеричного препарату телмісартан (ХІПотел) або комбінації із С-амлодіпіном (Семплон) чи гідрохлортиазидом у ТЕРАПІЇ пацієнтів із м'якою та помірно артеріальною гіпертензією (результати дослідження ХІПСТЕР-АГ) / Ю. М. Сиренко та ін. *Артеріальна гіпертензія*. 2017. № 1. С. 11-23. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.51.2017.96247>
- [10] Метаболічні ефекти генеричного препарату телмісартан (ХІПотел) або його комбінації з С-амлодіпіном (Семплон) чи гідрохлортиазидом у ТЕРАПІЇ пацієнтів із м'якою та помірно артеріальною гіпертензією (результати дослідження ХІПСТЕР-АГ) / Сиренко Ю. М. та ін. *Артеріальна гіпертензія*. 2017 № 2. С. 69-83. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.52.2017.101296>
- [11] Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension / U. Sen, P. K. Mishra, N. Tyagi, S. C. Tyagi. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2010. Vol. 57. Issue 2-3. P. 49-58. <https://doi.org/10.1007/s12013-010-9079-y>
- [12] High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population / W. Zhang et al. *Clinical Science*. 2009. Vol. 118. Issue 3. P. 187-194. <https://doi.org/10.1042/CS20090142>
- [13] Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors / G. Xu et al. *Cerebrovascular Diseases*. 2007. Vol. 23. Issue 2-3. P. 117-120. <https://doi.org/10.1159/000097047>

- [14] Aiyagari V., Badruddin A. Management of hypertension in acute stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2009. Vol. 7. Issue 6. P. 637-646. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>
- [15] Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability / G. Saposnik et al. *Stroke*. 2009. Vol. 40. Issue 4. P. 1365-1372. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.529503>
- [16] Risk Factors and Treatment at Recurrent Stroke Onset: Results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study / T. Leao, A. Lindgren, J. Petersson, M. von Arbin. *Cerebrovascular Diseases*. 2008. Vol. 25. Issue 3. P. 254-260. <https://doi.org/10.1159/000113864>
- [17] Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. The European Concerted Action Project / I. M. Graham et al. 1997. *JAMA*. Vol. 277. Issue 22. P. 1775-1781. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540460039030>
- [18] Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China / F. Zhou, D. Hou, Y. Wang, D. Yu. *Medicine*. 2020. Vol. 99. Issue 35. P. e21953. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021953>
- [19] Qin X., Huo Y. H-Type hypertension, stroke and diabetes in China: Opportunities for primary prevention. *Journal of Diabetes*. 2016. Vol. 8. Issue 1. P. 38-40. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12333>
- [20] Towfighi A., Markovic D., Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010. Vol. 298. Issue 1-2. P. 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.07.013>
- [21] Association between H-type Hypertension and Asymptomatic Extracranial Artery Stenosis / J. Zhang et al. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. Issue 1. P. 1328. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19740-0>
- [22] Associations between plasma total homocysteine, blood pressure stages and pulse wave velocity in Chinese rural community population / G. Qian et al. *Blood Pressure*. 2015. Vol. 24. Issue 6. P. 340-346. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.997089>
- [23] Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study / L. Chen et al. *Journal of Clinical Hypertension*. 2018. Vol. 20. Issue 4. P. 686-693. <https://doi.org/10.1111/jch.13246>
- [24] Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study / S. Zhang et al. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2014. Vol. 11. Issue 1. P. 32-38. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007>
- [25] Joint Association of Serum Homocysteine and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Arterial Stiffness in Chinese Population: A 12-Year Longitudinal Study / K. Wang et al. *Cardiology*. 2019. Vol. 144. Issue 1-2. P. 27-35. <https://doi.org/10.1159/000501742>

References

- [1] Yingchoncharoen, T., Limpjankit, T., Jongjirasiri, S., Laothamatas, J., Yamwong, S., & Sritara, P. (2012). Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score). *Heart Asia*, 4(1), 77-82. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2011-010079>
- [2] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galde-ri, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., ... Wood, D. A. (2013). 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 34(28), 2159-2219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi151>
- [3] Franklin, S. S., Larson, M. G., Khan, S. A., Wong, N. D., Leip, E. P., Kannel, W. B., & Levy, D. (2001). Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? *Circulation*, 103(9), 1245-1249. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1245>
- [4] Wald, D. S., Law, M., & Morris, J. K. (2002). Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 325(7374), Article 1202. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>
- [5] de Bree, A., Mennen, L. I., Zureik, M., Ducros, V., Guillard, J. C., Nicolas, J. P., Emery-Fillon, N., Blacher, J., Hercberg, S., & Galan, P. (2006). Homocysteine is not associated with arterial thickness and stiffness in healthy middle-aged French volunteers. *International Journal of Cardiology*, 113(3), 332-340. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.045>
- [6] Vyssoulis, G., Karpanou, E., Kyvelou, S. M., Adamopoulos, D., Gialer-nios, T., Gymnopoulou, E., Cokkinos, D., & Stefanadis, C. (2010). Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *Journal of Human Hypertension*, 24(3), 183-189. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.50>
- [7] Xiao, W., Bai, Y., Ye, P., Luo, L., Liu, D., Wu, H., & Bai, J. (2014). Plasma Homocysteine Is Associated with Aortic Arterial Stiffness but not Wave

- Reflection in Chinese Hypertensive Subjects. *PLOS ONE*, 9(1), Article e85938. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085938>
- [8] Zhang, Q., Qiu, D. X., Fu, R. L., Xu, T. F., Jing, M. J., Zhang, H. S., Geng, H. H., Zheng, L. C., & Wang, P. X. (2016). H-Type Hypertension and C Reactive Protein in Recurrence of Ischemic Stroke. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(5), Article 477. <https://doi.org/10.3390/ijerph13050477>
- [9] Sirenko, Yu. M., Rekovets, O. L., Svischenko, E. P., Ena, L. M., Torbas, E. A., Kushnir, S. M., Gulkevych, O. V., & Mudruk, I. V. (2017). Vidkryte klinichne doslidzhennia antyhipertenzynoi efektyvnosti henerychnoho preparatu telmisartan (KhIPotel) abo kombinatsii iz S-amlodipinom (Semlopin) chy hidrokhlortiazidom u TERapii patsientiv iz miakoiu ta pomirnoi arterialnoi hipertenziei (rezultaty doslidzhennia KhIPSTER-AH) [Open clinical study of antihypertensive efficacy of generic drug telmisartan (hYPotel) or a combination with S-amlodipine (Semlopin) or hydrochlorothiazide in the therapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (AH) (results of the HIPSTER-AH study)]. *Arterialna hipertenzia*, (1), 11-23. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.1.51.2017.96247> [in Ukrainian].
- [10] Sirenko, Yu. M., Rekovets, O. L., Svischenko, E. P., Ena, L. M., Torbas, E. A., Kushnir, S. M., Gulkevych, O. V., & Mudruk, I. V. (2017). Metabolichni efekty henerychnoho preparatu telmisartan (KhIPotel) abo yoho kombinatsii z S-amlodipinom (Semlopin) chy hidrokhlortiazidom u TERapii patsientiv iz miakoiu ta pomirnoi arterialnoi hipertenziei (rezultaty doslidzhennia KhIPSTER-AH) [Metabolic effects of the generic drug telmisartan (hYPotel) or its combination with S-amlodipine (Samlopin) or hydrochlorothiazide in the ThERapy of patients with mild to moderate arterial hypertension (results of the HYPSTER-AH study)]. *Arterialna hipertenzia*, (2), 69-83. <https://doi.org/10.22141/2224-1485.2.52.2017.101296> [in Ukrainian].
- [11] Sen, U., Mishra, P. K., Tyagi, N., & Tyagi, S. C. (2010). Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 57(2-3), 49-58. <https://doi.org/10.1007/s12013-010-9079-y>
- [12] Zhang, W., Sun, K., Chen, J., Liao, Y., Qin, Q., Ma, A., Wang, D., Zhu, Z., Wang, Y., & Hui, R. (2009). High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population. *Clinical Science*, 118(3), 187-194. <https://doi.org/10.1042/CS20090142>
- [13] Xu, G., Liu, X., Wu, W., Zhang, R., & Yin, Q. (2007). Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors. *Cerebrovascular Diseases*, 23(2-3), 117-120. <https://doi.org/10.1159/000097047>
- [14] Aiyagari, V., & Badruddin, A. (2009). Management of hypertension in acute stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 7(6), 637-646. <https://doi.org/10.1586/erc.09.45>
- [15] Saposnik, G., Ray, J. G., Sheridan, P., McQueen, M., Lonn, E., & Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 Investigators. (2009). Homocysteine-Lowering Therapy and Stroke Risk, Severity, and Disability. *Stroke*, 40(4), 1365-1372. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.529503>
- [16] Leoo, T., Lindgren, A., Petersson, J., & von Arbin, M. (2008). Risk Factors and Treatment at Recurrent Stroke Onset: Results from the Recurrent Stroke Quality and Epidemiology (RESQUE) Study. *Cerebrovascular Diseases*, 25(3), 254-260. <https://doi.org/10.1159/000113864>
- [17] Graham, I. M., Daly, L. E., Refsum, H. M., Robinson, K., Brattström, L. E., Ueland, P. M., Palma-Reis, R. J., Boers, G. H., Sheahan, R. G., Israelsson, B., Uiterwaal, C. S., Meleady, R., McMaster, D., Verhoef, P., Witteman, J., Rubba, P., Bellet, H., Wautrecht, J. C., de Valk, H. W., Sales Luis, A. C., ... Andria, G. (1997). Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*, 277(22), 1775-1781. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540460039030>
- [18] Zhou, F., Hou, D., Wang, Y., & Yu, D. (2020). Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine*, 99(35), Article e21953. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021953>
- [19] Qin, X., & Huo, Y. (2016). H-Type hypertension, stroke and diabetes in China: Opportunities for primary prevention. *Journal of Diabetes*, 8(1), 38-40. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12333>
- [20] Towfighi, A., Markovic, D., & Ovbiagele, B. (2010). Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study. *Journal of the Neurological Sciences*, 298(1-2), 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.07.013>
- [21] Zhang, J., Liu, Y., Wang, A., Wang, D., Jiang, R., Jia, J., Chen, S., & Zhao, X. (2018). Association between H-type Hypertension and Asymptomatic Extracranial Artery Stenosis. *Scientific Reports*, 8(1), Article 1328. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19740-0>
- [22] Qian, G., Zeng, L. H., Liu, Y. Q., Cao, F., Chen, Y. D., Zheng, M. L., Yang, X. C., Xu, X. P., & Huo, Y. (2015). Associations between plasma total homocysteine, blood pressure stages and pulse wave velocity in Chinese rural community population. *Blood Pressure*, 24(6), 340-346. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.997089>
- [23] Chen, L., Wang, B., Wang, J., Ban, Q., Wu, H., Song, Y., Zhang, J., Cao, J., Zhou, Z., Liu, L., Cao, T., Gao, L., Guo, H., Zhang, T., Tang, G., Huang, X., Zhang, Y., Li, J., Huo, Y., Cheng, X., ... Qin, X. (2018). Association between serum total homocysteine and arterial stiffness in adults: a community-based study. *Journal of Clinical Hypertension*, 20(4), 686-693. <https://doi.org/10.1111/jch.13246>
- [24] Zhang, S., Bai, Y. Y., Luo, L. M., Xiao, W. K., Wu, H. M., & Ye, P. (2014). Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *Journal of Geriatric Cardiology*, 11(1), 32-38. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007>
- [25] Wang, K., Wang, Y., Chu, C., Hu, J., Zheng, W., Yan, Y., Ma, Q., Gao, K., Yuan, Y., & Mu, J. (2019). Joint Association of Serum Homocysteine and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Arterial Stiffness in Chinese Population: A 12-Year Longitudinal Study. *Cardiology*, 144(1-2), 27-35. <https://doi.org/10.1159/000501742>

The influence of medical and social risk factors on the development of hypertension in the adult population at the regional level

Z. V. Lashkul^{1,A-F}, D. A. Lashkul^{2,C,D,E}

¹State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine", ²Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:

hypertension, risk factors, primary prevention.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 42-45

*E-mail:
lashkul@gmail.com

The aim of the study was to investigate the impact of medical and social risk factors (RF) on the development of arterial hypertension (AH) in the adult population at the regional level (Zaporizhzhia, Ukraine).

Materials and methods. The study, after obtaining an informed consent, involved 2000 patients, residents of Zaporizhzhia region, including 1000 patients (522 men and 478 women, mean age 51.60 ± 0.85 years) with AH and 1000 patients (478 men and 522 women, mean age 49.80 ± 0.94 years) without AH. The relationship between hypertension and the action of already known RF, the reliable connection of which has been proven by many studies, including burdened heredity, overweight, excessive alcohol consumption, smoking, physical inactivity, and some social and economic RF. In order to achieve the goal of the study, we used a set of general scientific and special interrelated and consistently applied methods: system analysis, bibliosemantic, descriptive statistics, calculating the odds ratio (OR) of the event with a 95 % confidence interval (CI); values of P to define statistical significance.

Results. According to our study, the simple logistic regression analysis of persons from the study cohort reveals a reliable relationship ($P < 0.05$) between AH and family history of hypertension, overweight, physical inactivity, smoking. Along with the well-known RF, the residents of the Zaporizhzhia region are exposed to other social and economic RF, in particular, poor living standards (OR 2.45; 95 % CI 2.04–2.94; $P < 0.0001$), unemployment (OR 1.9; 95 % CI 1.38–2.64; $P < 0.0001$), lack of healthcare facilities at the place of residence (OR 0.29; 95 % CI 0.22–0.35; $P < 0.0001$), low level of education (OR 2.39; 95 % CI 1.97–2.91; $P < 0.0001$).

Conclusions. It has been found that along with the traditional risk factors, the residents of the Zaporizhzhia region have other social and economic risk factors, including poor living standards, low average income, unemployment, lack of healthcare facilities at the place of residence, low level of education.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, фактори ризику, профілактика.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 42-45

Вплив медико-соціальних факторів ризику на розвиток артеріальної гіпертензії в дорослого населення на регіональному рівні

З. В. Лашкул, Д. А. Лашкул

Мета роботи – вивчення впливу медико-соціальних факторів ризику (ФР) на розвиток артеріальної гіпертензії (АГ) у дорослого населення на регіональному рівні (м. Запоріжжя, Україна).

Матеріали та методи. Здійснили дослідження, в якому після підписання інформованої згоди взяли участь 2000 пацієнтів, жителів Запорізької області: 1000 пацієнтів (522 чоловіки та 478 жінок, середній вік – $51,60 \pm 0,85$ року) з АГ і 1000 пацієнтів (478 чоловіків і 522 жінки, середній вік – $49,80 \pm 0,94$ року) без АГ. Вивчили зв'язок між АГ і дією відомих ФР, вірогідний зв'язок яких доведено багатьма дослідженнями: обтяженою спадковістю, надмірною вагою, надмірним вживанням алкоголю, курінням, гіподинамією, низкою ФР соціально-економічної спрямованості. Під час дослідження використали комплекс взаємопов'язаних і послідовно застосованих загальнонаукових і спеціальних методів: системний аналіз, бібліосемантичний, описову статистику, розраховували відношення шансів (ВШ) виникнення події з 95 % довірчим інтервалом (ДІ), р – рівень значущості.

Результати. У досліджуваній когорті під час простого логістичного регресійного аналізу виявили вірогідний ($p < 0,05$) зв'язок між АГ та обтяженою спадковістю, надмірною вагою, гіподинамією, курінням. Крім відомих ФР, для мешканців Запорізької області притаманні й інші ФР соціально-економічної спрямованості, як-от незадовільний рівень життя (ВШ 2,45; 95 % ДІ 2,04–2,94; $p < 0,0001$), безробіття (ВШ 1,9; 95 % ДІ 1,38–2,64; $p < 0,0001$), відсутність закладів охорони здоров'я в місці проживання (ВШ 0,29; 95 % ДІ 0,22–0,35; $p < 0,0001$), низький рівень освіти (ВШ 2,39; 95 % ДІ 1,97–2,91; $p < 0,0001$).

Висновки. Поряд із традиційними факторами ризику для мешканців Запорізької області притаманні й інші фактори ризику соціально-економічної спрямованості: незадовільний рівень життя, низький середній дохід, безробіття, відсутність закладів охорони здоров'я в місці проживання, низький рівень освіти.

Влияние медико-социальных факторов риска на развитие артериальной гипертензии у взрослого населения на региональном уровне

З. В. Лашкул, Д. А. Лашкул

Цель работы – изучение влияния медико-социальных факторов риска (ФР) на развитие артериальной гипертензии (АГ) у взрослого населения на региональном уровне (г. Запорожье, Украина).

Материалы и методы. Проведено исследование, в котором после подписания информированного согласия приняли участие 2000 пациентов, жителей Запорожской области: 1000 пациентов (522 мужчины и 478 женщин, средний возраст – $51,60 \pm 0,85$ года) с АГ и 1000 пациентов (478 мужчин и 522 женщины, средний возраст – $49,80 \pm 0,94$ года) без АГ. Изучена связь между АГ и действием уже известных ФР, достоверная связь которых доказана многими исследованиями: наследственностью, избыточным весом, избыточным употреблением алкоголя, курением, гиподинамией, рядом ФР социально-экономической направленности. В ходе исследования использовали комплекс взаимосвязанных и применяемых последовательно общенаучных и специальных методов: системный анализ, библиосемантический, описательную статистику, рассчитывали отношение шансов (ОШ) возникновения события с 95 % доверительным интервалом (ДИ), p – уровень значимости.

Результаты. В исследуемой когорте при простом логистическом регрессионном анализе установлена достоверная связь ($p < 0,05$) между АГ и наследственностью, избыточным весом, гиподинамией, курением. Наряду с известными ФР, для жителей Запорожской области присущи и другие ФР социально-экономической направленности: неудовлетворительный уровень жизни (ОШ 2,45; 95 % ДИ 2,04–2,94; $p < 0,0001$), безработица (ОШ 1,9; 95 % ДИ 1,38–2,64; $p < 0,0001$), отсутствие учреждений здравоохранения в месте проживания (ОШ 0,29; 95 % ДИ 0,22–0,35; $p < 0,0001$), низкий уровень образования (ОШ 2,39; 95 % ДИ 1,97–2,91; $p < 0,0001$).

Выводы. Установлено, что наряду с традиционными факторами риска для жителей Запорожской области присущи и другие факторы риска социально-экономической направленности, в том числе неудовлетворительный уровень жизни, низкий средний доход, безработица, отсутствие учреждений здравоохранения в месте проживания, низкий уровень образования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, профилактика.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 42-45

The prevalence of arterial hypertension (AH) varies in world's population lives in different countries as well as in the regions of Ukraine in terms of the cultural and living standards [1]. Lifestyle, educational level, sex, age, profession, place of residence, climate and also the presence of such risk factors as smoking, excessive alcohol consumption, obesity, stressful situations, availability of medical care, coupled with the quality of providing preventive and medical care, additionally influence the prevalence of AH [2]. Therefore, the study on AH and its association with these risk factors will enable the timely management and effective clinical decision making aimed at the prevention of AH lesions and related diseases at the regional level.

Aim

To study the influence of medical and social risk factors on the development of AH in the adult population of the Zaporizhzhia region (Ukraine).

Materials and methods

This study used a cross-sectional survey to describe the association between behavioral risk factors, knowledge about hypertension, and hypertension. In order to achieve the goal, we involved 2000 persons, residents of the Zaporizhzhia Region, including 1000 patients (522 men and 478 women, mean age 51.60 ± 0.85 years) with AH and 1000 patients (478 men and 522 women, mean age 49.80 ± 0.94 years) without AH. The groups did not differ significantly by the number of people from urban and rural areas. Data were collected by an in-person interview using behavioral risk factors questionnaire, hypertension knowledge questionnaire, and physical examination. We used statistical software program (Statistica 6.0) and Microsoft Excel 2010 applications for data analysis. In accordance with target setting for meeting the objectives of the study, a set of general scientific and special interrelated and consistently applied methods were used: system analysis, bibliosemantic, descriptive statistics, calculating the odds ratio (OR) of the event with a 95 % confidence interval (CI); values of P to define statistical significance.

Results

The associations between AH and some social and economic risk factors were first studied (Table 1). Our study revealed a reliable relationship between AH and family history of hypertension (OR 49.78; 95 % CI 36.81–67.31; $P < 0.0001$), overweight (OR 5.92; 95 % CI 4.80–7.30; $P < 0.001$), physical inactivity (OR 2.15; 95 % CI 1.78–2.61; $P < 0.001$), smoking (OR 1.59; 95 % CI 1.31–1.93; $P < 0.0001$) and no association with excessive alcohol consumption (OR 0.84; 95 % CI 0.69–1.03; $P > 0.05$).

According to the study results, as shown in Table 2, excessive dietary salt intake (OR 16.09; 95 % CI 12.14–21.34; $P < 0.0001$), fatty meat and fish consumption (OR 1.41; 95 % CI 1.18–1.69; $P < 0.0001$) was significantly associated with the development of AH.

But along with the well-known risk factors which have been proven to be associated with AH by some fundamental studies, the residents of the Zaporizhzhia region are exposed to other social and economic risk factors (Table 3), including poor living standards (OR 2.45; 95 % CI 2.04–2.94; $P < 0.0001$), earning less than UAH 1500 (OR 3.80; 95 % CI 3.15–4.57; $P < 0.0001$), unemployment (OR 1.9; 95 % CI 1.38–2.64; $P < 0.0001$), lack of health care facilities at the place of residence (OR 0.29; 95 % CI 0.22–0.35; $P < 0.0001$), low level of education (OR 2.39; 95 % CI 1.97–2.91; $P < 0.0001$).

Discussion

Our studies have found the role of non-traditional risk factors in the development of AH using the example of the Zaporizhzhia region (Ukraine).

European guidelines on cardiovascular disease prevention focus on the identified traditional risk factors for hypertension [3]. According to the WHO recommendations, unhealthy diet is also the risk factor associated with the development of AH in the adult population [4]. Our studies confirmed the reliable relationship between the development of AH and excessive salt intake, consumption above the median level of fatty meat and fish, but inadequate consumption of vegetables and fruits. In particular, the modern scientific literature has clear evidence of excessive salt intake [5], insufficient consumption of fruits and vegetables

Table 1. The influence of medical and social risk factors on the development of arterial hypertension in the adult population, n (%)

Risk factors	Individuals with AH (n = 1000)	Individuals without AH (n = 1000)	OR (95 % CI)	P
Physical inactivity	436 (43.6)	264 (26.4)	2.15 (1.78–2.61)	<0.001
Excessive alcohol consumption	232 (23.2)	264 (26.4)	0.84 (0.69–1.03)	>0.05
Overweight	532 (53.2)	161 (16.1)	5.92 (4.80–7.30)	<0.001
Smoking	342 (34.2)	246 (24.6)	1.59 (1.31–1.93)	<0.0001
Family history of hypertension	754 (75.4)	58 (5.8)	49.78 (36.81–67.31)	<0.0001

Table 2. The influence of dietary risk factors on the development of hypertension in the adult population, n (%)

Risk factors	Individuals with AH (n = 1000)	Individuals without AH (n = 1000)	OR (95 % CI)	P
High dietary salt intake more than 5 grams per day	524 (52.4)	64 (6.4)	16.09 (12.14–21.34)	<0.0001
Excessive consumption of fatty meat and fish every day	423 (42.3)	342 (34.2)	1.41 (1.18–1.69)	<0.0001
Insufficient consumption of vegetables and fruits	854 (86.4)	245 (24.5)	18.02 (14.36–22.62)	<0.0001

Table 3. The influence of socio-economic risk factors on the development of hypertension in the adult population, n (%)

Risk factors	Individuals with AH (n = 1000)	Individuals without AH (n = 1000)	OR (95 % CI)	P
Social status – employee	878 (87.8)	740 (74.0)	2.53 (1.99–3.21)	<0.001
Low level of education	423 (42.3)	234 (23.4)	2.39 (1.97–2.91)	<0.0001
Salary less than UAH 1500	664 (66.4)	342 (34.2)	3.80 (3.15–4.57)	<0.0001
Poor living standards	670 (67.0)	453 (45.3)	2.45 (2.04–2.94)	<0.0001
Stress related profession	320 (32.0)	320 (32.0)	1.00 (0.83–1.21)	>0.05
Unemployment	122 (12.2)	68 (6.8)	1.9 (1.38–2.64)	<0.0001
Loneliness	264 (26.4)	265 (26.5)	0.99 (0.82–1.21)	>0.05
Low average income	670 (67.0)	132 (13.2)	13.35 (10.65–16.73)	<0.0001
Lack of health care facilities at the place of residence	116 (11.6)	320 (32.0)	0.29 (0.22–0.35)	<0.0001

[6], as well as fatty fish influence on the development of AH. There are many sources in the scientific literature emphasizing the linkage between metabolic status in adults and the development of AH and related diseases [7]. In population-based retrospective cohort study, the combination of diabetes and lack of habitual physical activity is predictive of functional disability in Japanese [8].

Our studies have confirmed the existence of such reliable associations between the risk factors characterizing human metabolic status and the development of AH in the adult population: blood glucose level above 6.0 mmol/l (OR 2.65; 95 % CI 1.96–3.59; $P < 0.0001$), cholesterol level above 4.5 mmol/l (OR 3.18; 95 % CI 2.56–3.94; $P < 0.0001$). Notably, the recent meta-analyses have demonstrated the effect of elevated cholesterol and glucose levels [9] on the development of AH in the adult population. Another study has found that the presence of any risk factor in essential hypertension patients has a unidirectional negative effect on the structural, geometric and functional alteration of the heart, is associated with a tendency towards reduced blood flow in all extra- and intracranial vessels. Patients with essential hypertension who smoke are characterized by activation of sympathetic autonomic nervous system [10].

A large prospective cohort study has found that independent of traditional risk factors, individual and cumulative social and behavioral risk factor exposures were associated with onset of hypertension and diabetes within 3.5 years in a clinical setting [11]. Veisani Y. et al. in cross-sectional study investigated the role of socioeconomic inequality in

the prevalence of hypertension [12]. AH was more prevalent in lower socioeconomic groups and important socioeconomic contributors in inequality were job ($P = 0.008$), educational level ($P = 0.005$), and socio-economic status ($P = 0.003$). Cross-sectional study among 38 297 adults from China, Mexico, India, South Africa and Russia examined the association between socioeconomic status over the life-course and the burden of cardiometabolic risk factors in middle-income countries [13]. The authors concluded that higher life-course socioeconomic status for both men and women was associated with increased odds of overweight/obesity, and additionally diabetes and hypertension for men in middle-income countries. Interestingly, that among the factors influencing cardiovascular disease (CVD) risk, both lower income and residence in rural areas were associated with higher CVD risk for male and female workers [14].

Thus, our study has revealed that along with such risk factors as positive family history of hypertension, overweight, physical inactivity, excessive alcohol consumption, the residents of the Zaporizhzhia region are also exposed to some other social and economic risk factors, including poor living conditions, low average income, unemployment, lack of healthcare facilities at the place of residence, low level of education. This data are consistent with the results from other research which has shown an association of lower socio-economic position and education with an increase in all-cause mortality [15]. The intervention strategies in early life, adolescence and adulthood will likely be needed to meet future health problems.

Conclusions

It has been found that along with the risk factors such as hereditary taint, overweight, physical inactivity, excessive alcohol consumption, the residents of the Zaporizhzhia region have other social and economic risk factors, including poor living standards, low average income, unemployment, lack of healthcare facilities at the place of residence, low level of education.

Prospects for further research are to consider the regional features of the risk factor structure in the development of national programs for the prevention of CVD.

Funding

The study was conducted in the framework of the research work of State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine" on the topic "Medical and social justification improvement of general practitioners/family medicine in terms of reforming health care", state registration number 0113U001603.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.07.2020
Після доопрацювання / Revised: 27.08.2020
Прийнято до друку / Accepted: 07.09.2020

Information about authors:

Lashkul Z. V., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Social Medicine, Organization and Management of Healthcare, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine".
ORCID ID: [0000-0002-4693-6803](https://orcid.org/0000-0002-4693-6803)

Lashkul D. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0001-7802-3550](https://orcid.org/0000-0001-7802-3550)

Відомості про авторів:

Лашкул З. В., д-р мед. наук, зав. каф. соціальної медицини, організації і управління охороною здоров'я та медико-соціальної експертизи, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Лашкул Д. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Лашкул З. В., д-р мед. наук, зав. каф. социальной медицины, организации и управления здравоохранением и медико-социальной экспертизы, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Лашкул Д. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 1 и симуляционной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D., Coca, A., De Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Rulope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... Desormais, I. (2018). 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Pressure*, 27(6), 314-340. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1527177>
- [2] Bakris, G., Ali, W., & Parati, G. (2019). ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(23), 3018-3026. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.507>
- [3] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F., Løchen, M. L., Løllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [4] Chiu, S., Bergeron, N., Williams, P. T., Bray, G. A., Sutherland, B., & Krauss, R. M. (2016). Comparison of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and a higher-fat DASH diet on blood pressure and lipids and lipoproteins: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(2), 341-347. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.123281>
- [5] Rust, P., & Ekmekcioglu, C. (2017). Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. In M. S. Islam (Ed.), *Hypertension: from basic research to clinical practice. Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 956, pp. 61-84). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9584-2_147
- [6] Li, B., Li, F., Wang, L., & Zhang, D. (2016). Fruit and Vegetables Consumption and Risk of Hypertension: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Hypertension*, 18(5), 468-476. <https://doi.org/10.1111/jch.12777>
- [7] Hong, K. N., Fuster, V., Rosenson, R. S., Rosendorff, C., & Bhatt, D. L. (2017). How Low to Go With Glucose, Cholesterol, and Blood Pressure in Primary Prevention of CVD. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(17), 2171-2185. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.001>
- [8] Fujihara, K., Matsubayashi, Y., Harada Yamada, M., Kitazawa, M., Yamamoto, M., Kaneko, M., Kodama, S., Yahiro, T., Tsutsui, A., Kato, K., & Sone, H. (2020). Combination of diabetes mellitus and lack of habitual physical activity is a risk factor for functional disability in Japanese. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), Article e000901. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000901>
- [9] Xie, K., Bao, L., Jiang, X., Ye, Z., Bing, J., Dong, Y., Gao, D., Ji, X., Jiang, T., Li, J., Li, Y., Luo, S., Mao, W., Peng, D., Qu, P., Song, S., Wang, H., Wang, Z., Xu, B., Yin, X., ... Li, Y. (2019). The association of metabolic syndrome components and chronic kidney disease in patients with hypertension. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), Article 229. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1121-5>
- [10] Syvolap, V. V., & Vizir-Tronova, O. V. (2017). Vnesok modifikovanykh faktoriv ryzyku v formuvannia sertsevo-sudynnoho remodeliuvannia ta vehetativnoho balansu u khvorykh na hipertoniichnu khvorobu [The contribution of modifiable risk factors to the formation of cardiovascular remodeling and vegetative balance in patients with essential hypertension]. *Zaporozhye medical journal*, 19(6), 694-701. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.6.114432> [in Ukrainian].
- [11] Pantell, M. S., Prather, A. A., Downing, J. M., Gordon, N. P., & Adler, N. E. (2019). Association of Social and Behavioral Risk Factors With Earlier Onset of Adult Hypertension and Diabetes. *JAMA Network Open*, 2(5), Article e193933. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3933>
- [12] Veisani, Y., Jenabi, E., Nematollahi, S., Delpisheh, A., & Khasaei, S. (2019). The role of socio-economic inequality in the prevalence of hypertension in adults. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 11(2), 116-120. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2019.20>
- [13] Ogunsina, K., Dibaba, D. T., & Akinyemiju, T. (2018). Association between life-course socio-economic status and prevalence of cardio-metabolic risk factors in five middle-income countries. *Journal of Global Health*, 8(2), Article 020405. <https://doi.org/10.7189/jogh.08.020405>
- [14] Ryu, H., Moon, J., & Jung, J. (2020). Sex Differences in Cardiovascular Disease Risk by Socioeconomic Status (SES) of Workers Using National Health Information Database. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6), Article 2047. <https://doi.org/10.3390/ijerph17062047>
- [15] Laine, J. E., Baltar, V. T., Stringhini, S., Gandini, M., Chadeau-Hyam, M., Kivimäki, M., Severi, G., Perduca, V., Hodge, A. M., Dugué, P. A., Giles, G. G., Milne, R. L., Barros, H., Sacerdote, C., Krogh, V., Panico, S., Tumino, R., Goldberg, M., Zins, M., Delpierre, C., ... Vineis, P. (2020). Reducing socio-economic inequalities in all-cause mortality: a counterfactual mediation approach. *International Journal of Epidemiology*, 49(2), 497-510.

Combined influence of diabetes mellitus and obesity on left ventricle remodeling in hypertensive patients

B. O. Shelest^{ID}*1,A,B,D, Yu. O. Kovalova^{ID}1,A,E,F, O. M. Shelest^{ID}1,A,E,F, Yu. V. Rodionova^{ID}2,B,C,
Ya. V. Hilova^{ID}2,B,D

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine, ²Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv

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

Key words:

essential hypertension, left ventricular remodeling, diabetes mellitus, obesity, myocardial hypertrophy.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 46-51

*E-mail:
Shelestb@ua.fm

The aim of the study was to evaluate the effect of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity influence on the left ventricular (LV) remodeling peculiarities in hypertensive patients.

Materials and methods. In total, 327 patients, aged 38–74 years, were comprehensively examined. The enrolled patients were divided into 4 groups in dependence of the presence of associated disease: the 1st group – n = 87 hypertensive patients with T2DM combined with obesity, the 2nd group – n = 71 hypertensive patient with T2DM and the 3rd group – n = 65 hypertensive patients with obesity; the comparison group consisted of 74 patients with essential hypertension (EH) but without obesity or diabetes.

Echocardiography was performed according to the standard method of H. Feigenbaum to estimate the LV parameters. HbA1c was determined by turbidimetric method. Serum glucose levels were determined by ELISA.

Results. When comparing the three patient groups with those who had only EH, the most significant influence was found in combined influence of T2DM and obesity on the development of unfavorable type of LV remodeling with values of $\chi^2 = 29.371$ and Pearson's contingency coefficient (C) – 0.393 ($P < 0.05$). The presence of concomitant T2DM without obesity had a significant moderate relationship with the development of unfavorable LV geometry, $\chi^2 = 11.029$ and C – 0.266 ($P < 0.05$), which indicates a much smaller impact on the process compared to the polymorbid effect of T2DM with obesity. Comparison of patients with a combination of EH and obesity with those who had only EH did not show a significant effect of concomitant obesity on the development of unfavorable types of LV geometry with values of χ^2 and C: 0.529 and 0.062, respectively ($P > 0.05$).

Conclusions. Essential hypertension with type 2 diabetes mellitus and obesity polymorbidity, but not in combination with type 2 diabetes mellitus or obesity alone, has the most significant association with hypertrophic types of LV remodeling. The co-existence of type 2 diabetes mellitus and obesity in hypertensive patients leads to the development of predominantly LV concentric hypertrophy.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, ремоделювання лівого шлуночка, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, гіпертрофія міокарда.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 46-51

Поєднаний вплив цукрового діабету 2 типу та ожиріння на ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів із гіпертонічною хворобою

Б. О. Шелест, Ю. О. Ковальова, О. М. Шелест, Ю. В. Родіонова, Я. В. Гільова

Мета роботи – оцінити вплив цукрового діабету (ЦД) 2 типу та ожиріння на особливості ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ).

Матеріали та методи. Обстежили 327 пацієнтів віком 38–74 роки. Обстежених поділили на 4 групи залежно від наявності супутнього захворювання: 1 група – 87 пацієнтів із гіпертонічною хворобою, ЦД 2 типу в поєднанні з ожирінням; 2 група – 71 хворий на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу; 3 група – 65 осіб із гіпертонічною хворобою та ожирінням; група порівняння – 74 пацієнтів із ГХ без ожиріння та ЦД 2 типу.

Параметри лівого шлуночка (ЛШ) оцінювали за допомогою ехокардіографії за стандартною методикою Фейгенбаума. HbA1c визначали турбідиметричним методом, рівні глюкози в сироватці крові – імуноферментним.

Результати. Порівнюючи пацієнтів із трьох груп із хворими, які мали ізолюваний варіант ГХ, найбільший вплив на розвиток несприятливого типу ремоделювання ЛШ зі значеннями $\chi^2 = 29,371$ і коефіцієнта узгодженості Пірсона (C) – 0,393 ($p < 0,05$) виявили у разі одночасної наявності цукрового діабету 2 типу й ожиріння.

Наявність супутнього ЦД 2 типу без ожиріння мала значущий помірний зв'язок із розвитком несприятливої геометрії ЛШ, $\chi^2 = 11,029$ і C – 0,266 ($p < 0,05$), що вказує на істотно менший вплив на процес порівняно з поліморбідним ефектом ЦД 2 типу та ожиріння. Порівняння пацієнтів з одночасним ГХ та ожирінням із тими, в кого наявна тільки ГХ, не показало значущий вплив супутнього ожиріння на розвиток несприятливих типів геометрії ЛШ зі значеннями χ^2 і C 0,529 і 0,062 відповідно ($p > 0,05$).

Висновки. Гіпертонічна хвороба при поліморбідності з цукровим діабетом 2 типу й ожирінням, але не в поєднанні тільки з цукровим діабетом 2 типу або тільки з ожирінням має найбільш значущий зв'язок із гіпертрофічними типами ремоделювання лівого шлуночка. Одночасна наявність цукрового діабету 2 типу з ожирінням у гіпертензивних хворих призводить до розвитку здебільшого концентричної гіпертрофії лівого шлуночка.

Сочетанное влияние сахарного диабета 2 типа и ожирения на ремоделирование левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью

Б. А. Шелест, Ю. А. Ковалёва, А. Н. Шелест, Ю. В. Родионова, Я. В. Гилёва

Цель работы – оценить влияние сахарного диабета (СД) 2 типа и ожирения на особенности ремоделирования левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы. Обследовали 327 пациентов в возрасте 38–74 года. Пациентов поделили на 4 группы в зависимости от наличия сопутствующего заболевания: 1 группа – 87 больных гипертонической болезнью, сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением; 2 группа – 71 пациент с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа; 3 группа – 65 больных гипертонической болезнью с ожирением; группа сравнения состояла из 74 пациентов с гипертонической болезнью без ожирения и без СД 2 типа.

Параметры левого желудочка (ЛЖ) оценивали с помощью эхокардиографии по стандартной методике Фейгенбаума. HbA1c определяли турбидиметрическим методом, а уровень глюкозы в сыворотке крови – иммуноферментным.

Результаты. При сравнении пациентов из трех групп с больными, имевшими изолированный вариант ГБ, наиболее значимое влияние на развитие неблагоприятного типа ремоделирования ЛЖ со значениями $\chi^2 = 29,371$ и коэффициента контингенции Пирсона (C) – 0,393 ($p < 0,05$) обнаружено при одновременном влиянии сахарного диабета 2 типа и ожирения. Наличие сопутствующего СД 2 типа без ожирения имело значительную умеренную связь с развитием неблагоприятной геометрии ЛЖ, $\chi^2 = 11,029$ и C – 0,266 ($p < 0,05$), что указывает на гораздо меньшее влияние на процесс по сравнению с полиморбидным эффектом СД 2 типа и ожирения.

Сравнение пациентов с сочетанием ГБ и ожирения с теми, у кого была только ГБ, не показало значительного влияния сопутствующего ожирения на развитие неблагоприятных типов геометрии ЛЖ со значениями χ^2 и C 0,529 и 0,062 соответственно ($p > 0,05$).

Выводы. Гипертоническая болезнь при полиморбидности с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, но не в сочетании только с сахарным диабетом 2 типа или только с ожирением имеет наиболее значимую связь с гипертрофическими типами ремоделирования левого желудочка. Одновременное наличие сахарного диабета 2 типа с ожирением у гипертонических больных приводит к развитию преимущественно концентрической гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ремоделирование левого желудочка, сахарный диабет, ожирение, гипертрофия миокарда.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 46-51

In recent years, more and more attention is paid to the importance of heart remodeling in essential hypertension (EH) with concomitant pathology and complications [1–4].

Structural and functional changes of the myocardium, the geometry of the left ventricle (LV) and its remodeling significantly depend on the presence of risk factors that lead to the development of systolic and diastolic dysfunction [5].

The Framingham study proved that LV hypertrophy is an independent factor in cardiovascular morbidity and mortality and it plays an important role in myocardial dysfunction. Besides, the probability of developing cardiovascular pathology in obese people is 50 % higher than in people with normal body weight.

In most cases, the degree of dilatation of heart chambers prevails in the presence of obesity. The size of the left atrium (LA) in obese patients is greater in comparison with the group of people with normal weight. The mechanisms leading to an increase in the LA size are identical to those that cause LV hypertrophy: an increase in body mass index (BMI), hypertension, volume overload and diastolic filling disorders. Framingham Heart Study showed a higher risk of atrial fibrillation among obese patients, which was due to an increase in the size of the LA.

A great attention should be paid to the features of myocardial LV remodeling among the other pathological processes affecting the state of the cardiovascular system in hypertensive patients with concomitant type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity.

There are limited data about the level of combined influence of T2DM with obesity on the LV hypertrophy in patients with EH, whereas there is evidence of such impact of diabetes or obesity alone.

Aim

The aim of the study was to evaluate the influence of T2DM and obesity on the LV remodeling peculiarities in hypertensive patients.

Materials and methods

A total of 327 patients aged 38–74 years were comprehensively examined. The enrolled patients included 223 individuals with stage II EH, and they were divided into 3 groups depending on the presence of concomitant disease: the 1st group – $n = 87$ hypertensive patients with T2DM combined with obesity, the 2nd group – $n = 71$ hypertensive patient with T2DM and the 3rd group – $n = 65$ hypertensive patients with obesity; the comparison group consisted of 74 patients with hypertension only without obesity and diabetes.

All participants of the study signed an informed consent, and the Institute Ethical Committee of the participating centers approved the protocol. The study was conducted in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration of the World Medical Association, Ukrainian Association statute of Bioethics and Standards GCP (1992), the requirements and norms of the ICH GCP (2002), standard provisions on ethics of the Ministry of Health of Ukraine No. 66 13.02.2006.

Anthropometric indicators were determined in all patients: height, body weight, waist circumference (WC), hip circumference (HC) with subsequent calculation of body mass index by the formula: $BMI = (\text{body weight, kg}) / (\text{height, m}^2)$ and the waist to hip ratio.

The mean age of patients in the main group was 59.07 ± 12.15 years. The comparison and experimental

groups were age- and sex-matched (more than half of the patients were women). The average duration of EH in the main group was about 10 years, and in the comparison group, the duration of EH was approximately the same as in the main group. BMI in groups of patients was about 33 kg/m²; body surface area and height of patients in all groups were statistically equal. All the patients of the main group were matched by functional classes (FC) of heart failure (HF).

Inclusion criteria into the study were the presence of EH, T2DM, obesity, which were confirmed by various methods of examination. The clinical diagnosis was based on the patient complaints, anamnesis and physical examination. The diagnosis was confirmed using laboratory and instrumental methods in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiology (2018).

The instrumental methods used were transthoracic echocardiography according to the standard method of H. Feigenbaum on an ultrasound machine "Philips HD11XE" (USA) in accordance with the generally accepted Echo-pulse method with an ultrasound frequency of 7.5 MHz. In the M-mode, the following parameters of the LV were determined: end-diastolic dimension (EDD) (cm), end-systolic dimension (ESD) (cm), LV posterior wall thickness (LVPWT) (cm), interventricular septal thickness (IVST) (cm). End-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV) (ml) of the LV were calculated by Simpson's method (1991), followed by LV ejection fraction (EF) (%) measurement. LV myocardial mass (LVM) was calculated using the Devereux formula: $1.04 \times [(IVST + LVPWT + EDD)^3] - [EDD]^3 - 13.6$. The calculation of the LV myocardial wall thickness index (iLVWT) was performed according to the formula: $iLVWT = (LVPWT + IVST) / EDD$.

Then, the LV myocardial mass index (iLVM) was calculated based on height of patients: $iLVM (g/m) = LVM / P$, where P – the height of patients (m). In addition, the LA (cm) and aorta (cm) size was determined.

Depending on iLVM and relative wall thickness (RWT), 4 types of LV remodeling in were defined: normal geometry (without changes), concentric remodeling (normal iLVM and increased RWT), eccentric hypertrophy (increased iLVM and normal RWT), concentric hypertrophy (increased iLVM and increased RWT) [4]. Then 2 groups were also formed: the first one was the hypertrophic type – eccentric and concentric hypertrophy, indicating an unfavorable, and the second one was non-hypertrophic type with normal geometry and concentric remodeling that was regarded as favorable. Such a categorization was done in accordance with contemporary international data [6–8].

T2DM diagnosis was established according to the WHO and IDF criteria with measuring fasting plasma glucose – ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) and 2-h venous plasma glucose after a 75 g oral glucose load – ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl), HbA1c ≥ 6.5 %. HbA1c was determined in blood serum by turbidimetric method using the Liquidirect kit (Human GmbH, Germany). Serum glucose levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay using DRG kits (USA).

The study was carried out in the Biochemical Department of the Central Research Laboratory of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine on an enzyme-linked immunosorbent analyser "Labline-90" (Austria).

Obesity and its degree were diagnosed based on the WHO classification criteria. Body mass index was calculated by the formula $BMI = (\text{body weight, kg}) / (\text{height, m}^2)$.

The exclusion criteria were: valvular heart disease; symptomatic (secondary) hypertension; concomitant endocrine, autoimmune, severe renal, oncological pathology; chronic obstructive pulmonary disease; exacerbation of chronic inflammatory processes or the presence of acute inflammatory diseases; cerebrovascular disorders; acute left or right ventricular failure; concomitant mental illness, alcoholism, drug addiction.

Statistical data processing was performed using Med Calc Version 19.3.1. (trial version) and SOFA Statistics 1.5.3 for Windows (open source AGPL3 license). For statistical processing of the results, parametric methods were used (the mean value – M, standard deviation – SD or standard error of the mean value – m). The results were presented as $M \pm SD$, unless otherwise indicated. The quantitative Kolmogorov–Smirnov test was used to ascertain the normality of distribution hypothesis. Significance of differences between groups was determined using Student's t-test and the value of significance – P. A relationship between qualitative (attributive) features was measured via a 2×2 analysis using the four-field contingency table, with the χ^2 (chi-square) and Pearson's contingency coefficient calculation.

Results

The baseline clinical characteristics of the enrolled patients are presented in Table 1. The patients from all groups were sex-, age-, smoking status-matched. Group 1 and 2 patients were matched by the severity of T2DM and group 1 and 3 – of obesity.

The types of LV remodeling were estimated during the examination of obese and non-obese patients with EH in the presence or absence of T2DM (Table 2).

The vast majority of patients with concentric hypertrophy (70.12 %) were found in the 1st group (Table 2), fewer patients were with eccentric hypertrophy (14.94 %) and concentric remodeling (14.94 %) in equal proportions. Both concentric (36.92 %) and eccentric hypertrophy (13.85 %) were less frequent among obese hypertensive patients, while there were more individuals with concentric remodeling (40.00 %) and normal geometry (9.23 %). Eccentric type (16.90 %) was revealed less often in the patient group of EH and concomitant T2DM, concentric hypertrophy (54.93 %) was more often, concentric remodeling (23.94 %) and normal geometry occurred in only 4.23 % of patients. The LV geometry in the EH group was as follows: 41.89 % of patients with concentric and 2.70 % – with eccentric hypertrophy and 27.03 % – with concentric remodeling and 28.38 % had normal geometry.

It is considered that concentric and eccentric types of LV remodeling (hypertrophic types) are rated among more prognostically unfavorable variants of heart geometry. The influence of comorbidity and polymorbidity on the development of adverse morpho-functional changes of the heart in hypertensive patients was evaluated. The distribution of patients with relatively favorable and unfavorable LV geometry variants was calculated. Thus, the unfavorable

Table 1. Baseline characteristics of the examined subjects

Parameter, units	EH + T2DM + Obesity	EH + T2DM	EH + Obesity	EH
Age, years	59.11 ± 12.56	58.59 ± 11.82	59.11 ± 12.48	58.03 ± 13.21
BMI, kg/m ²	35.76 ± 4.12	27.76 ± 4.83	36.43 ± 5.27	24.96 ± 5.76
Sex, male, n (%)	37 (43)	29 (41)	26 (40)	32 (43)
HbA1c, %	7.12 ± 1.56	7.25 ± 1.31	5.32 ± 1.23	5.05 ± 1.78
SBP (mm Hg)	153.83 ± 19.21	155.51 ± 18.37	152.76 ± 20.09	154.90 ± 19.15
DBP (mm Hg)	94.89 ± 11.54	95.14 ± 10.03	94.35 ± 11.01	95.61 ± 10.17
Smoking, n (%)	17 (20)	15 (21)	13 (20)	16 (22)

EH: essential hypertension; T2DM: type 2 diabetes mellitus; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

Table 2. Distribution of patients in the groups (by the presence of comorbid or polymorbid pathology) depending on the type of heart remodeling

Type of geometry	EH + T2DM + Obesity	EH + T2DM	EH + Obesity	EH
Normal heart geometry, patients, n (%)	0 (0)	3 (4.23)	6 (9.23)	21 (28.38)
Concentric remodeling, patients, n (%)	13 (14.94)	17 (23.94)	26 (40.0)	20 (27.03)
Concentric hypertrophy, patients, n (%)	61 (70.12)	39 (54.93)	24 (36.92)	31 (41.89)
Eccentric hypertrophy, patients, n (%)	13 (14.94)	12 (16.90)	9 (13.85)	2 (2.70)

EH: essential hypertension; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

Table 3. The values of Pearson's χ^2 criteria and contingency coefficients in the analysis of comorbidity or polymorbidity influence on the unfavorable variants of LV geometry development

Statistical criteria	Group 1 in relation to the comparison group	Group 2 in relation to the comparison group	Group 3 in relation to the comparison group	Group 1 compared to group 2	Group 1 compared to group 3
χ^2	29.371 (P < 0.05)	11.029 (P < 0.05)	0.529 (P > 0.05)	4.139 (P < 0.05)	20.988 (P < 0.01)
Pearson's contingency coefficient	0.393	0.266	0.062	0.160	0.348

(hypertrophic) type (concentric plus eccentric hypertrophy) was the most common in the group with polymorbidity – 85.06 % of patients, and it was the lowest type in the group with only EH – 44.59 %, while in the concomitant obesity subgroup – 50.77 % and in the subgroup with combined EH and T2DM – 71.83 %.

The analysis of the certain comorbidity influences (T2DM, obesity or their coexistence) on the development of unfavorable types of LV remodeling using Pearson's χ^2 criteria and contingency coefficient to compare the patients from three groups with EH alone, revealed the most significant impact of the T2DM and obesity combination ($\chi^2 = 29.371$ and Pearson's contingency coefficient – 0.393) (Table 3).

The result suggested a significant strong association between polymorbidity and the formation of such LV remodeling types as concentric and eccentric hypertrophy. The presence of concomitant T2DM without obesity had a significant moderate correlation with the development of unfavorable LV geometry, the value of χ^2 and Pearson's contingency coefficient were as follows: 11.029 and 0.266, respectively, indicating a much lesser impact on the process compared to the polymorbid effect of T2DM coexisting with obesity. Comparison of patients with the combination of EH and obesity to those who had only EH, did not show a significant effect of concomitant obesity on the unfavorable types of LV geometry development with values of χ^2 and Pearson contingency coefficient 0.529 and 0.062, respectively. However, when comparing group 1 (polymorbid) to group 2 (with concomitant T2DM), the value of $\chi^2 = 4.139$ (P < 0.05) and Pearson's contingency coefficient of 0.160 were found to indicate a less significant effect of T2DM alone on the development of left ventricular hypertrophy (LVH) than the combined effect of type 2 DM and obesity. A comparison between groups 1 and 3 (with obesity alone)

revealed a relationship of medium strength between polymorbidity and the development of unfavorable LV geometry with values of $\chi^2 = 20.988$ (P < 0.001) and Pearson's contingency coefficient of 0.348 compared to the influence of comorbid obesity.

Discussion

It is known that long-term EH leads to the development of LV remodeling, which is characterized by changes in its geometric model. LV remodeling is considered as a compensatory response to increased LV load, which includes changes in volume and iLVM. Changes in the LV normal geometry worsen the disease prognosis provoking ischemic injuries [5].

Structural changes in the heart in obese patients can be divided into the following main components: LV hypertrophy, changes in the cardiac tissue structure, changes in the size of the right ventricle and LA [9]. Some researchers have found an independent association between obesity and LV hypertrophy [10]. Some scientists hold that an increase in LV mass indexing to body surface area accounted for the effects of obesity is not pathological. Previous studies have shown that obesity causes dilatation of the heart chambers [11].

It has been demonstrated that higher LV wall thickness >1 cm increases the risk of fatal complications. The risk of adverse coronary events is increased in the case of greater iLVM. In addition, the presence of LVH signs increases by a third 5-year mortality rates in men and by a quarter – in women. The relative risk of sudden cardiac death was found to be associated with an increase in iLVM detected by echocardiography. Meanwhile, normalization of blood pressure and reducing the degree of hypertrophy lower the risk of sudden cardiac death [12–14].

The LIFE study and its additional analysis demonstrated the results according to which the presence of LVH and left bundle branch block signs on ECG increases the risk of cardiovascular death by 1,6 times, sudden cardiac death – by 3,4 times and hospital admission rate for heart failure – by 1.7 times [15].

The data from the Jackson Heart Study (USA) suggest that cardiovascular complications were statistically more common in patients with inappropriate LVM (≥ 45 g/m^{2.7} in women and ≥ 49 g/m^{2.7} in men) [16]. The PAMELA study indicates 4 and 5 times increased risk of cardiovascular events and death in the presence of LVH signs on ECG [17].

Our study was aimed at attempting to use an easy statistical method as table 2 × 2 with χ^2 and Pearson's contingency coefficient identification to find out the combined influence of diabetes and obesity on the development of LV remodeling in hypertensive patients and correlation degree, but apart from that, the study examined the influence of T2DM or obesity alone.

The study of Tan Li et al. was similar to the present one in some aspects, but it was investigation of hypertension with diabetes mellitus alone, without obesity [18]. Herewith, the authors concluded that hypertensive patients with diabetes mellitus had increased risk for LVH and concentric hypertrophy in the total and female patients separately, but on the other hand, they did not find an association of EH and diabetes mellitus comorbidity with LVH and abnormal geometrical patterns in men. In our study, there were no differences in the development of LV remodeling between male and female populations.

The data from another study carried out by Kirstie A. de Jong et al. [19] showed that metabolically non-healthy obese, T2DM and obese patients with T2DM can develop LV hypertrophy regardless of EH. These findings are consistent with our, but that study was focused on patients without hypertension.

One of the main findings of the present study is that patients with polymorbidity should be strictly followed up, as it can prevent the process of LV remodeling and improve outcomes [20,21].

Our study found that there were the most overt structural and functional changes in the myocardium in the patient group of EH combined with T2DM and obesity. Decreased LV functional capacity is an important indicator of myocardial compensatory reserve depletion and significantly affects the severity of clinical manifestations in hypertensive patients with T2DM and obesity.

It should be noted that our study had some limitations being limited in sample size of enrolled patients and cross-sectional in character. T2DM patients had only mild and moderate course, we did not analyze those with severe course. Consequently, further investigation on this problem with larger sample size and longer follow-up period is needed to find out the influence of comorbidity on the development of LV remodeling.

Conclusions

1. Primarily, polymorbidity of essential hypertension with type 2 diabetes and obesity, but not in combination with type 2 diabetes or obesity alone, significantly influences the parameters of left ventricle geometry.

2. Thus, the results obtained in the work indicate that the coexistence of type 2 diabetes mellitus with obesity in hypertensive patients leads to the development of LV concentric hypertrophy predominantly, while the presence of type 2 diabetes mellitus alone in hypertensive patients results in this type of remodeling one fifth less often. Obesity in hypertension is one third less significant in formation of concentric hypertrophy compared to polymorbidity influence.

The perspective for further scientific research lie in the field of the study on pathogenetic features of stage I, II, III EH associated with concomitant diseases, especially T2DM and obesity.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.06.2020
Після доопрацювання / Revised: 08.09.2020
Прийнято до друку / Accepted: 12.10.2020

Information about authors:

Shelest B. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal and Occupational Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-5528-8302](https://orcid.org/0000-0001-5528-8302)

Kovalova Yu. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 and Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6463-9861](https://orcid.org/0000-0002-6463-9861)

Shelest O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2 and Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9402-7209](https://orcid.org/0000-0002-9402-7209)

Rodionova Yu. V., MD, PhD, Researcher, Department of Prevention and Treatment of Emergencies, Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

ORCID ID: [0000-0001-8438-9401](https://orcid.org/0000-0001-8438-9401)

Hilova Ya. V., MD, PhD, Researcher, Department of Prevention and Treatment of Emergencies, Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

ORCID ID: [0000-0002-4545-3009](https://orcid.org/0000-0002-4545-3009)

Відомості про авторів:

Шелест Б. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх та професійних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

Ковальова Ю. О., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

Шелест О. М., д-р. мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології імені академіка Л. Т. Малої, Харківський національний медичний університет, Україна.

Родіонова Ю. В., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна.

Гільова Я. В., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Шелест Б. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних и профессиональных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Ковалёва Ю. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии имени академика Л. Т. Малой, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Шелест А. Н., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и аллергологии имени академика Л. Т. Малой, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Родионова Ю. В., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела профилактики и лечения неотложных состояний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Гилёва Я. В., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела профилактики и лечения неотложных состояний, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

References

- [1] Lancellotti, P., Galderisi, M., Edvardsen, T., Donal, E., Goliaşch, G., Cardim, N., Magne, J., Laginha, S., Hagendorff, A., Haland, T. F., Aaberge, L., Martínez, C., Rapacciuolo, A., Santoro, C., Iardi, F., Postolache, A., Dulgheru, R., Mateescu, A. D., Beladan, C. C., Deleanu, D., ... Popescu, B. A. (2017). Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 18(9), 961-968. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehx067>
- [2] Andersen, O. S., Smiseth, O. A., Dokainish, H., Abudiyab, M. M., Schutt, R. C., Kumar, A., Sato, K., Harb, S., Gude, E., Remme, E. W., Andreassen, A. K., Ha, J. W., Xu, J., Klein, A. L., & Nagueh, S. F. (2017). Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(15), 1937-1948. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.058>
- [3] Sanchis, L., Andrea, R., Falces, C., Poyatos, S., Vidal, B., & Sitges, M. (2018). Differential Clinical Implications of Current Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 31(11), 1203-1208. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.08.011>
- [4] Cokkinos, D. V., & Belogiannas, C. (2016). Left Ventricular Remodeling: A Problem in Search of Solutions. *European Cardiology Review*, 11(1), 29-35. <https://doi.org/10.15420/ecr.2015.9.3>
- [5] Krukov, E. V., Orlov, F. A., & Alatorseva, I. A. (2019). Klinicheskaya otsenka faktorov riska serdechno-sosudistykh oslozhenii metodom matematicheskogo modelirovaniya u patsientov s raznymi geometricheskimi modelyami serdtsa [Clinical assessment of cardiovascular complication risk factors by a mathematic modeling method in patients with different geometric heart models]. *Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki*, (3), 1-15. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10051> [in Russian].
- [6] Yildiz, M., Oktay, A. A., Stewart, M. H., Milani, R. V., Ventura, H. O., & Lavie, C. J. (2020). Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 63(1), 10-21. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.11.009>
- [7] Verdecchia, P., Angeli, F., Mazzotta, G., Bartolini, C., Garofoli, M., Aita, A., Poltronieri, C., Pinzagli, M. G., Velechi, F., Martone, S., Ramundo, E., Turturiello, D., & Reboldi, G. (2017). Impact of Chamber Dilatation on the Prognostic Value of Left Ventricular Geometry in Hypertension. *Journal of the American Heart Association*, 6(6), Article e005948. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005948>
- [8] Paoletti, E., De Nicola, L., Gabbai, F. B., Chiodini, P., Ravera, M., Pieracci, L., Marre, S., Cassottana, P., Lucà, S., Vettoretti, S., Borrelli, S., Conte, G., & Minutolo, R. (2016). Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(2), 271-279. <https://doi.org/10.2215/CJN.06980615>
- [9] Cromwell, C. M., Aichele, K. R., Oakman, J. E., Neal, M. P., Lenzo, J. M., Perez, A. N., Bye, N. L., Santaniello, E. L., Hill, J. A., Evans, R. C., Thiele, K. A., Chavis, L. N., Getty, A. K., Wisdo, T. R., & Fearheller, D. L. (2016). Carotid Artery IMT, Blood Pressure, and Cardiovascular Risk Factors in Males and Females. *International Journal of Exercise Science*, 9(4), 482-490.
- [10] Polozova, E. I., & Mamkina, N. N. (2017). Osobennosti strukturalno-geometricheskoi perestroiki levogo zheludochka u bol'nykh s metabolicheskimi sindromom i arterial'noi gipertenziei [Remodeling in left ventricular structure and geometry in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension]. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*, (4), 26-32. <https://doi.org/10.23648/UMBJ.2017.28.8737> [in Russian].
- [11] Shakhnovich, P. G., Zakharova, A. I., Cherkashin, D. V., Svistov, A. S., Shalenin, K. S., Tkachenko, K. N., Alanichev, A. E., Makiev, R. G., Kutelev, G. G., & Efimov, S. V. (2015). Diastolicheskaya disfunktsiya miokarda: ekhokardiograficheskii fenomen ili vid serdechnoi nedostatochnosti? [Diastolic myocardium dysfunction: echocardiographic phenomenon or type of heart failure?]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*, (3), 54-57. [in Russian].
- [12] Tsao, C. W., Gona, P. N., Salton, C. J., Chuang, M. L., Levy, D., Manning, W. J., & O'Donnell, C. J. (2015). Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study. *Journal of the American Heart Association*, 4(9), Article e002188. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002188>
- [13] Aljaroudi, W., Alraies, M. C., Halley, C., Rodriguez, L., Grimm, R. A., Thomas, J. D., & Jaber, W. A. (2012). Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation*, 125(6), 782-788. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066423>
- [14] Soliman, E. Z., Ambrosius, W. T., Cushman, W. C., Zhang, Z. M., Bates, J. T., Neyra, J. A., Carson, T. Y., Tamariz, L., Ghazi, L., Cho, M. E., Shapiro, B. P., He, J., Fine, L. J., Lewis, C. E., & SPRINT Research Study Group. (2017). Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation*, 136(5), 440-450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028441>
- [15] Katsiki, N., Tsioufis, K., Ural, D., & Volpe, M. (2018). Fifteen years of LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)-Lessons learned for losartan: An "old dog playing good tricks". *Journal of Clinical Hypertension*, 20(8), 1153-1159. <https://doi.org/10.1111/jch.13325>
- [16] Anstey, D. E., Tanner, R. M., Booth, J. N., 3rd, Bress, A. P., Diaz, K. M., Sims, M., Ogedegbe, G., Muntner, P., & Abdalla, M. (2019). Inappropriate Left Ventricular Mass and Cardiovascular Disease Events and Mortality in Blacks: The Jackson Heart Study. *Journal of the American Heart Association*, 8(16), Article e011897. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011897>
- [17] Cuspidi, C., Sala, C., Casati, A., Bombelli, M., Grassi, G., & Mancia, G. (2017). Clinical and prognostic value of hypertensive cardiac damage in the PAMELA Study. *Hypertension Research*, 40(4), 329-335. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.153>
- [18] Li, T., Chen, S., Guo, X., Yang, J., & Sun, Y. (2017). Impact of hypertension with or without diabetes on left ventricular remodeling in rural Chinese population: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), Article 206. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0642-y>
- [19] De Jong, K. A., Czeizor, J. K., Sithara, S., McEwen, K., Lopaschuk, G. D., Appelbe, A., Cukier, K., Kotowicz, M., & McGee, S. L. (2017). Obesity and type 2 diabetes have additive effects on left ventricular remodeling in normotensive patients—a cross sectional study. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), Article 21. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0504-z>
- [20] Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Paiva, S. A., & Zornoff, L. A. (2016). Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106(1), 62-69. <https://doi.org/10.5935/abc.20160005>
- [21] Roush, G. C., Abdelfattah, R., Song, S., Kostis, J. B., Ernst, M. E., & Sica, D. A. (2018). Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 36(6), 1247-1255. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001691>

Endothelial function in athletes in the process of adaptation to various training exercise modes

S. M. Kanyhina^{ID}*, B, D, F, V. V. Syvolap^{ID}*, A, C, E, M. S. Potapenko^{D, E}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:

endothelial function, endurance, strength, speed.

Zaporizhzhie
medical journal
2021; 23 (1), 52-59

*E-mail:
malakhova_sn@ukr.net

Studies on endothelial dysfunction and its relationship with adaptive disorders in highly skilled athletes are few in number and mainly carried out in cyclic kinds of sports due to larger volumes and higher intensities of training loads associated with endurance performance gain. Stress and sex hormones and growth hormone play an important role in the regulation of endothelial function, but factors, which can stimulate negative vascular changes, remain a matter of debate. It is also unclear, whether changes in the vascular system depend on the type, mode or intensity of physical activity.

The aim of the work was to perform a comparative assessment of endothelial function and to study the role of some hormones in its regulation in highly qualified athletes in the process of adaptation to various training loads.

Material and methods. After signing a written informed consent, the study involved 104 athletes (80 men and 24 women) qualifying from the First-Class athletes to Masters of Sports of International Class (MSIC): 63 – athletes, who mainly trained endurance performance (triathletes, swimmers, long-distance runners, rowers), 31 – strength performance (weightlifters, powerlifters, kettlebell lifters), 10 – speed performance (sprinters). The mean age of the examined athletes was 21.75 ± 3.32 years. Among them, there were Masters of Sports of International Class (MSIC) – 2 athletes, Masters of Sports (MS) – 25, Candidates Master of Sports (CMS) – 48, First-Class athletes – 29.

Plasma levels of endothelin-1, 6-keto-PG, erythropoietin, growth hormone, testosterone, free testosterone were determined by enzyme-linked immunoassay on a Seac ELISA-Reader Sirio S (Seac Radim Company, Italy).

Results. There was no statistically significant difference in endothelin-1 levels between the endurance and strength athletes, but the strength-trained athletes showed a tendency towards endothelin-1 level predominance (0.77 ± 0.04 fmol/ml vs. 0.72 ± 0.06 fmol/ml; $P = 0.176$) and 2 times ($P = 0.017$) higher levels of 6-keto-PG. The endothelin-1 and 6-keto-PG levels did not differ significantly between the endurance and speed athletes. The strength-trained athletes exhibited 5.2 % ($P = 0.016$) higher endothelin-1 levels than speed-trained athletes. However, these athletes did not differ statistically in the 6-keto-PG (292.30 ± 70.38 pg/ml against 106.92 ± 74.44 pg/ml; $P = 0.834$) level. A positive correlation was found between the levels of erythropoietin and 6-keto-PG in the endurance-trained ($r = 0.57$; $P = 0.00001$) and strength-trained ($r = 0.46$; $P = 0.013$) athletes.

Analysis of testosterone and free testosterone levels did not reveal statistically significant differences between endurance-, strength- or speed-trained athletes. At the same time, there was a trend towards higher levels of testosterone and free testosterone in the strength-trained athletes as compared to those in the endurance- or speed-trained athletes. The strength athletes showed a positive correlation ($r = 0.46$; $P = 0.013$) between the levels of free testosterone and endothelin-1. The highest level of somatotrophic hormone was in the speed-trained athletes (11.74 ± 3.13 mIU/l), 2 times less – in the endurance-trained athletes (5.69 ± 1.19 mIU/l), and the lowest one – in the strength-trained athletes (2.66 ± 1.32 mIU/l). A positive correlation between the growth hormone and erythropoietin levels ($r = 0.29$; $P = 0.038$) was revealed in the endurance athletes.

Conclusions. The endurance and speed athletes did not differ in the levels of endothelin-1, 6-keto-PG, erythropoietin, and testosterone. The strength-trained athletes showed signs of endothelial dysfunction: higher endothelin-1 levels with significantly reduced growth hormone and a tendency of increase in the serum testosterone level, as well as a compensatory increase in 6-keto-PG to maintain the balance between vasoconstrictors and vasodilators.

Ключові слова:

функція ендотелію, витривалість, сила, швидкість.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 52-59

Функція ендотелію у спортсменів у процесі адаптації до тренувальних навантажень різної спрямованості

С. М. Канигіна, В. В. Сиволап, М. С. Потапенко

Дослідження ендотеліальної дисфункції та її зв'язку з адаптаційними порушеннями у висококваліфікованих спортсменів нечисленні. Здебільшого їх здійснюють у циклічних видах спорту, що зумовлено інтенсивнішими та більшими за обсягом тренувальними навантаженнями, які спрямовані на розвиток витривалості. Важливу роль у регуляції функцій ендотелію відіграють гормони стресу, статеві гормони та гормони росту, але питання про те, які фактори можуть стимулювати негативні судинні зміни, залишається дискусійним. Також неясно, чи залежать зміни судинної системи від виду, спрямованості й інтенсивності фізичних навантажень.

Мета роботи – порівняльне оцінювання показників функції ендотелію та вивчення ролі окремих гормонів в її регуляції у висококваліфікованих спортсменів у процесі адаптації до тренувальних навантажень різної спрямованості.

Матеріали та методи. Після підписання письмової інформованої згоди в дослідження залучили 104 спортсмени (80 чоловіків і 24 жінки) рівня майстерності від 1 розряду до МСМК: 63 – атлети, які розвивали переважно якість витривалості (тріатлоністи, плавці, бігуни на довгі дистанції, академічна гребля), 31 – якість сили (важкоатлети, паверліфтинг, гірський спорт),

10 –якість швидкості (бігуни-спринтери). Середній вік становив $21,75 \pm 3,32$ року. Обстежили майстрів спорту міжнародного класу (МСМК) – 2 спортсмени, майстрів спорту (МС) – 25, кандидатів у майстри спорту – 48, першорозрядників – 29. Методом ІФА визначили рівні ендотеліну-1, 6-кето-ПГ, еритропоєтину, гормону росту, тестостерону, вільного тестостерону.

Результати. У спортсменів, які удосконалювали якості витривалості або сили, відсутня статистично вірогідна різниця за вмістом ендотеліну-1, проте у спортсменів, які розвивали якість сили, встановлена тенденція до переважання вмісту ендотеліну-1 ($0,77 \pm 0,04$ фмоль/мл проти $0,72 \pm 0,06$ фмоль/мл; $p = 0,176$) та вдвічі ($p = 0,017$) більший вміст 6-кето-ПГ. За вмістом ендотеліну-1 і 6-кето-ПГ спортсмени, які розвивали якості витривалості або швидкості, вірогідно не відрізнялися. У спортсменів, які розвивали якість сили, вміст ендотеліну-1 більший, ніж у спортсменів, які розвивали якість швидкості, на 5,2 % ($p = 0,016$). Але ці спортсмени статистично не відрізнялися за вмістом 6-кето-ПГ ($292,30 \pm 70,38$ пг/мл проти $106,92 \pm 74,44$ пг/мл; $p = 0,834$). Між вмістом еритропоєтину та 6-кето-ПГ встановили позитивний кореляційний зв'язок у спортсменів, які удосконалювали якість витривалості ($r = 0,57$; $p = 0,00001$), та спортсменів, які розвивали якість сили ($r = 0,46$; $p = 0,013$).

Аналіз вмісту тестостерону та вільного тестостерону не показав статистично вірогідну різницю між групами спортсменів, які розвивали якості витривалості, сили або швидкості. Але визначили тенденцію до переважання вмісту тестостерону та вільного тестостерону у спортсменів, які удосконалювали якість сили, над аналогічними показниками у спортсменів, які розвивали якості витривалості або швидкості. У спортсменів, які розвивали якість сили, між вмістом вільного тестостерону та ендотеліну-1 виявили позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,46$; $p = 0,013$). Найбільший вміст соматотропного гормону визначили у спортсменів, які розвивали якість швидкості ($11,74 \pm 3,13$ мкМОд/мл), удвічі менший – у спортсменів, які удосконалювали якість витривалості ($5,69 \pm 1,19$ мкМОд/мл), найменший – у силових атлетів ($2,66 \pm 1,32$ мкМОд/мл). У спортсменів, які удосконалювали якість витривалості, виявили позитивний кореляційний зв'язок між вмістом гормону росту та еритропоєтину ($r = 0,29$; $p = 0,038$).

Висновки. Спортсмени, які розвивали якості витривалості або швидкості, не відрізнялися за вмістом ендотеліну-1, 6-кето-ПГ, еритропоєтину, тестостерону. У спортсменів, які розвивали якість сили, виявили ознаки ендотеліальної дисфункції: більший вміст ендотеліну-1 на тлі істотного пригнічення гормону росту й тенденції до збільшення тестостерону, компенсаторне збільшення вмісту 6-кето-ПГ, яке підтримало рівновагу вазоконстрикторів і вазодилататорів судинного ендотелію.

Функция эндотелия у спортсменов в процессе адаптации к тренировочным нагрузкам различной направленности

С. Н. Каныгина, В. В. Сыволап, М. С. Потапенко

Исследование эндотелиальной дисфункции и ее связи с адаптационными нарушениями у высококвалифицированных спортсменов немногочисленны. В основном их проводят в циклических видах спорта, что обусловлено более интенсивными и объемными тренировочными нагрузками, направленными на развитие выносливости. Важную роль в регуляции функции эндотелия играют гормоны стресса, половые гормоны и гормон роста, но вопрос о том, какие факторы могут стимулировать негативные сосудистые изменения, остается дискуссионным. Также неясно, зависят ли изменения сосудистой системы от вида, направленности и интенсивности физических нагрузок.

Цель работы – проведение сравнительной оценки показателей функции эндотелия и изучение роли некоторых гормонов в ее регуляции у высококвалифицированных спортсменов в процессе адаптации к тренировочным нагрузкам различной направленности.

Материалы и методы. После подписания письменного информированного соглашения в исследование включены 104 спортсмена (80 мужчин и 24 женщины) уровня мастерства от 1 разряда до МСМК: 63 – атлеты, которые развивали преимущественно качество выносливости (триатлонисты, пловцы, бегуны на длинные дистанции, академическая гребля), 31 – качество силы (тяжеловесы, пауэрлифтинг, гиревой спорт), 10 – качество скорости (бегуны-спринтеры). Средний возраст составил $21,75 \pm 3,32$ года. Обследовали мастеров спорта международного класса (МСМК) – 2 спортсмена, мастеров спорта (МС) – 25, кандидатов в мастера спорта – 48, перворазрядников – 29. Методом ИФА определили уровни эндотелина-1, 6-кето-ПГ, эритропоэтина, гормона роста, тестостерона, свободного тестостерона.

Результаты. У спортсменов, которые совершенствовали качества выносливости или силы, не установлена статистически достоверная разница по содержанию эндотелина-1, однако у спортсменов, развивающих качество силы, отмечена тенденция к преобладанию содержания эндотелина-1 ($0,77 \pm 0,04$ фмоль/мл против $0,72 \pm 0,06$ фмоль/мл, $p = 0,176$) и в 2 раза ($p = 0,017$) большее содержание 6-кето-ПГ. По содержанию эндотелина-1 и 6-кето-ПГ спортсмены, развивающие качества выносливости или скорости, достоверно не отличались. У спортсменов, которые развивали качество силы, содержание эндотелина-1 больше, чем у спортсменов, которые развивали качество скорости, на 5,2 % ($p = 0,016$). Однако эти спортсмены статистически не отличались по содержанию 6-кето-ПГ ($292,30 \pm 70,38$ пг/мл против $106,92 \pm 74,44$ пг/мл, $p = 0,834$). Между содержанием эритропоэтина и 6-кето-ПГ установлена положительная корреляционная связь у спортсменов, совершенствовавших качество выносливости ($r = 0,57$; $p = 0,00001$), и спортсменов, которые развивали качество силы ($r = 0,46$; $p = 0,013$).

Анализ содержания тестостерона и свободного тестостерона не показал статистически достоверную разницу между группами спортсменов, которые развивали качества выносливости, силы или скорости. Тем не менее отмечена тенденция к преобладанию содержания тестостерона и свободного тестостерона у спортсменов, совершенствовавших качество силы, над аналогичными показателями у спортсменов, развивающих качества выносливости или скорости. У спортсменов, которые развивали качество силы, между содержанием свободного тестостерона и эндотелина-1 установлена положительная корреляционная связь ($r = 0,46$; $p = 0,013$). Наибольшее содержание соматотропного гормона отмечено у спортсменов, развивающих качество скорости ($11,74 \pm 3,13$ мкМЕд/мл), в 2 раза меньше – у спортсменов, совершенствовавших качество

Ключевые слова:
функция эндотелия,
выносливость,
сила, скорость.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 52-59

выносливости ($5,69 \pm 1,19$ мкМЕд/мл), наименьшее – у силовых атлетов ($2,66 \pm 1,32$ мкМЕд/мл). У спортсменов, которые совершенствовали качество выносливости, обнаружена положительная корреляционная связь между содержанием гормона роста и эритропоэтина ($r = 0,29$; $p = 0,038$).

Выводы. Спортсмены, развивающие качества выносливости или скорости, не отличались по содержанию эндотелина-1, 6-кето-ПГ, эритропоэтина, тестостерона. У спортсменов, которые развивали качество силы, отмечены признаки эндотелиальной дисфункции: большее содержание эндотелина-1 на фоне значительного угнетения гормона роста и тенденции к увеличению тестостерона, компенсаторное увеличение содержания 6-кето-ПГ, которое сохранило равновесие вазоконстрикторов и вазодилаторов сосудистого эндотелия.

Special attention is now being paid to studying vascular endothelial dysfunction as its biological role in the development of pre-pathological and pathological conditions remains poorly known, and the prevention of endothelial dysfunction can be important for achieving performance benefits.

Higher volumes of exercise can accelerate the development of endothelial dysfunction, and high-intensity exercise can increase the risk of cardiovascular disease (CVD). The severity of vascular damage depends on training volumes, undertaken by an athlete throughout life. CVD risk is likely to be associated with the type of sports discipline practiced [9].

However, there was evidence of no differences in endothelial function in athletes, who performed different intensity and duration of exercise [15].

In modern high-achievement sports, intense physical activity leads to multidirectional changes in the body, in particular, contributes to the development of universal biochemical and physiological phenomena – chronic oxidative stress and associated tissue hypoxia [4], which is one of the components of vascular endothelial dysfunction [8].

Endothelial cells are less sensitive to hypoxia and are damaged by ischemia much less than other cells due to their ability to switch to anaerobic energy metabolism, as well as to synthesize heat shock proteins, glucose-regulated proteins, enzymes involved in glycolysis (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase and non-neuronal enolase), that increases the resistance of cells to damage [23]. Stress hormones, sex hormones and growth hormone (GH) play an important role in the regulation of endothelial function, but what kind of factors can stimulate negative vascular changes, remains a matter of debate. It is also unclear, whether changes in the vascular system depend on the type, mode or intensity of physical activity [7].

Endothelial dysfunction is recognized as a universal mechanism modulated by all risk factors associated with cardiovascular disorders. To assess the adaptation level to training loads in athletes, the dynamics of changes in the vascular endothelium regulators is used [1]. However, studies on endothelial dysfunction and its relationship with adaptive disorders in highly skilled athletes are few in number [13] and mainly carried out in cyclic kinds of sports due to larger volumes and higher intensities of training loads associated with endurance performance gain.

Aim

Therefore, the aim of the work was to perform a comparative assessment of endothelial function and to study the role of some hormones in its regulation in highly qualified athletes in the process of adaptation to various training loads.

Material and methods

After signing a written informed consent, the study involved 104 athletes (80 men and 24 women) qualifying from the First-Class athletes to Masters of Sports of International Class (MSIC): 63 – athletes, who mainly trained endurance performance (triathletes, swimmers, long-distance runners, rowers), 31 – strength performance (weightlifters, powerlifters, kettlebell lifters), 10 – speed performance (sprinters). The mean age of the examined athletes was 21.75 ± 3.32 years. The mean age of the examined athletes was 21.75 ± 3.32 years. Among them, there were Masters of Sports of International Class (MSIC) – 2 athletes, masters of sports (MS) – 25, candidates masters of sports – 48, athletes of the 1 category – 29.

Plasma levels of endothelin-1, erythropoietin, 6-keto-prostaglandin, testosterone, free testosterone and GH were determined by enzyme-linked immunoassay on a Seac ELISA-Reader Sirio S (Seac Radim Company, Italy).

The results were processed by methods of variation statistics using the software package Statistica 13.0 (StatSoft, USA), license number JPZ8041382130ARCN10-J). The Shapiro–Wilk test was used to test the hypothesis of normal distribution of quantitative indicators. The quantitative indicators were presented in the form of arithmetic mean and standard error ($M \pm m$), Me (Q25; Q75) taking into account the normality of the data distribution; qualitative indicators – in the form of absolute and relative frequency. The quantitative indicators of independent groups were compared by the method of parametric statistics using the two-sample Student's t-test with a two-sided test index for a statistical significance value, and the non-parametric Mann–Whitney U test. The differences were considered statistically significant at a value of $P < 0.05$.

Results

Endothelial function in athletes was assessed by the levels of endothelin-1 and 6-keto-prostaglandin (6-keto-PG). There was no statistically significant difference in endothelin-1 levels between the endurance and strength athletes (Table 1, Fig. 1), but the strength-trained athletes showed a tendency towards endothelin-1 level predominance (0.77 ± 0.04 fmol/ml vs. 0.72 ± 0.06 fmol/ml; $P = 0.176$) and 2 times ($P = 0.017$) higher levels of 6-keto-PG (Table 1, Fig. 2). The levels of endothelin-1 and 6-keto-PG in the endurance- and speed-trained athletes did not differ significantly (0.72 ± 0.06 fmol/ml vs. 0.73 ± 0.05 fmol/ml; $P = 0.176$) and (138.24 ± 26.12 pg/ml vs. 106.92 ± 74.44 pg/ml; $P = 0.834$), respectively.

A comparison of endothelin-1 level between the strength and speed athletes showed significantly 5.2 % higher its concentrations in strength-trained athletes (0.77 ± 0.04 fmol/ml

Table 1. The levels of endothelin-1, 6-keto-PG, erythropoietin, growth hormone, testosterone, free testosterone in endurance-, strength- and speed-trained athletes, $M \pm m$, Me (Q25; Q75)

Value, units of measure	Performance			$P_{1,2}$ Endurance – Strength Mann–Whitney U Test	$P_{1,3}$ Endurance – Speed Mann–Whitney U Test	$P_{2,3}$ Strength – Speed Mann–Whitney U Test
	Endurance (n = 63)	Strength (n = 31)	Speed (n = 10)			
Erythropoietin, mIU/ml	7.66 $\pm$ 0.63 6.12 (4.94; 8.82)	8.52 $\pm$ 1.47 6.47 (4.94; 10.23)	10.57 $\pm$ 4.95 5.53 (4.59; 9.69)	0.803	0.460	0.304
Endothelin-1, fmol/ml	0.72 $\pm$ 0.06 0.72 (0.64; 0.79)	0.77 $\pm$ 0.04 0.74 (0.68; 0.82)	0.73 $\pm$ 0.05 0.76 (0.75; 0.79)	0.176	0.160	0.016
Testosterone, ng/ml	7.78 $\pm$ 0.59 7.93 (4.04; 11.8)	8.14 $\pm$ 0.68 8.69 (4.90; 11.80)	5.83 $\pm$ 1.55 5.64 (2.07; 10.6)	0.792	0.126	0.873
Testosterone free, pg/ml	11.37 $\pm$ 1.18 9.04 (2.98; 17.39)	13.00 $\pm$ 1.59 11.77 (7.40; 16.84)	6.78 $\pm$ 2.05 6.75 (2.10; 8.14)	0.459	0.071	0.873
Growth hormone, mIU/l	5.69 $\pm$ 1.19 1.02 (0.09; 10.70)	2.66 $\pm$ 1.32 0.09 (0.05; 1.5)	11.74 $\pm$ 3.13 8.26 (4.47; 18.7)	0.014	0.021	0.011
6-keto-PG, pg/ml	138.24 $\pm$ 26.12 67.34 (27.96; 198.06)	292.30 $\pm$ 70.38 132.82 (46.95; 353.19)	106.92 $\pm$ 74.44 20.22 (10.09; 54.68)	0.017	0.065	0.834

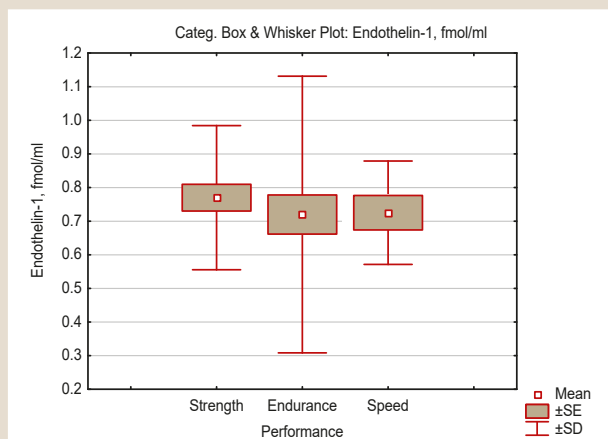


Fig. 1. The level of endothelin-1 in the endurance-, strength- and speed-trained athletes.

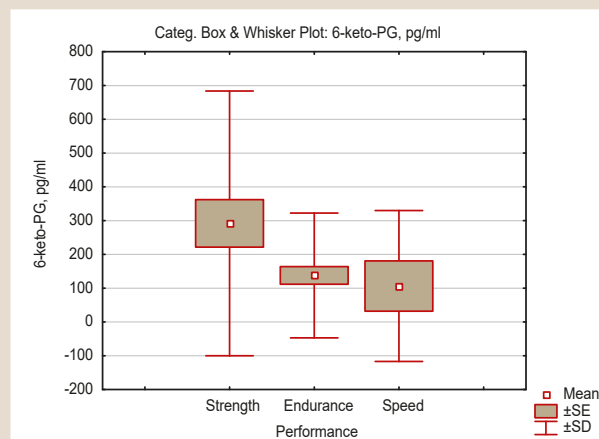


Fig. 2. The level of 6-keto-PG in the endurance-, strength- and speed-trained athletes.

vs. 0.73 ± 0.05 fmol/ml; $P = 0.016$). Although the content of 6-keto-PG did not differ statistically between these athletes, there was a tendency to a predominance of 6-keto-PG in the strength-trained athletes compared with the speed-trained athletes (292.30 ± 70.38 pg/ml against 106.92 ± 74.44 pg/ml, $P = 0.834$).

Thus, the levels of endothelin-1 and 6-keto-PG did not differ between the endurance and speed athletes, who shared the same pattern of endothelial function. At the same time, the strength athletes showed signs of endothelial dysfunction because they had higher levels of endothelin-1. However, this increase in vasoconstrictor was compensated by a 2-fold increase in the level of 6-keto-PG – a biologically active substance with vasodilating properties.

An analysis of erythropoietin level (Table 1, Fig. 3) revealed an upward trend in its concentration in the speed-trained athletes. The lowest level of erythropoietin was observed in the endurance athletes. However, the difference in erythropoietin levels between the groups of endurance-, strength- and speed-trained athletes was not statistically significant.

A positive correlation was found between the levels of erythropoietin and 6-keto-PG (Fig. 4) in the endurance-trained athletes ($r = 0.57$; $P = 0.00001$) and in the strength-trained athletes ($r = 0.46$; $P = 0.013$).

An analysis of testosterone and free testosterone (Table 1, Fig. 5, 6), despite the expectations, did not reveal a statistically significant difference between the groups of endurance-, strength- and speed-trained athletes. But even so, there was a trend towards higher levels of testosterone and free testosterone in the strength-trained athletes as compared to those in the endurance- or speed-trained athletes.

In the strength-trained athletes (Fig. 7), a positive correlation was found between the levels of free testosterone and endothelin-1 ($r = 0.46$; $P = 0.013$), which may indicate the ability of the active fraction of testosterone to induce endothelin-1 synthesis in the vascular endothelium.

The athletes of all three studied groups differed significantly in GH level (Table 1, Fig. 8). The highest level of somatotrophic hormone was in the speed-trained athletes (11.74 ± 3.13 mIU/l), 2 times less – in the endurance-trained athletes (5.69 ± 1.19 mIU/l), and the lowest one – in the strength-trained athletes (2.66 ± 1.32 mIU/l).

A positive correlation between the GH and erythropoietin levels ($r = 0.29$; $P = 0.038$) was revealed in the endurance-trained athletes ($r = 0.29$; $P = 0.038$).

Thus, the endurance and speed training in the athletes was associated with a significant increase in the somatotrophic hormone level, due to the need to ensure an adequate level of aerobic energy metabolism during muscular exercise.

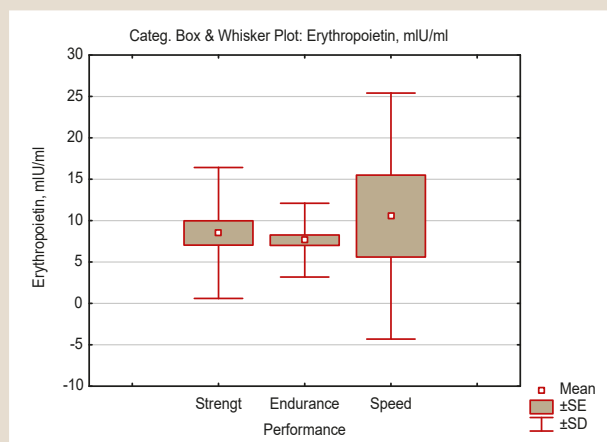


Fig. 3. The level of erythropoietin in the endurance-, strength- and speed-trained athletes.

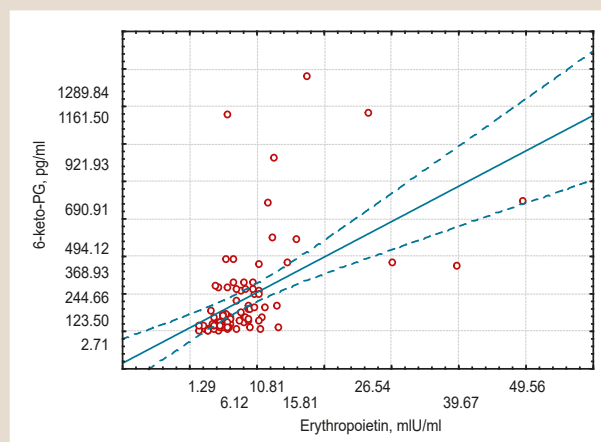


Fig. 4. Correlation between erythropoietin and 6-keto-PG levels in the endurance-trained athletes.

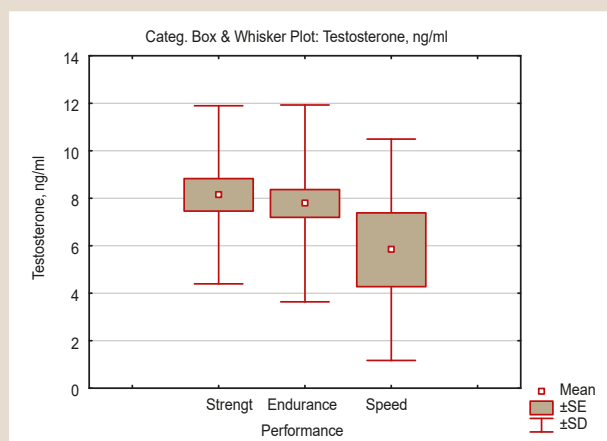


Fig. 5. The level of testosterone in the endurance-, strength- and speed-trained athletes.

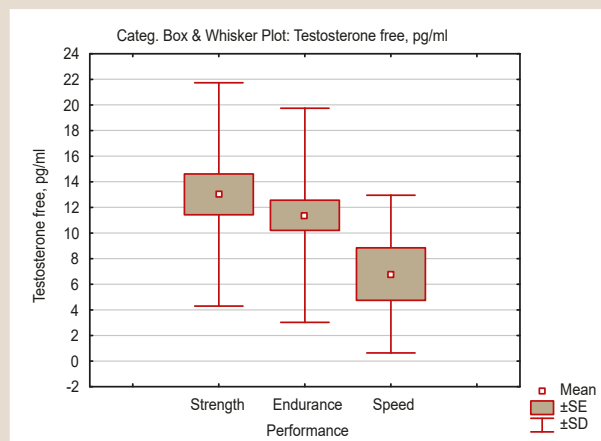


Fig. 6. The level of free testosterone in the endurance-, strength- and speed-trained athletes.

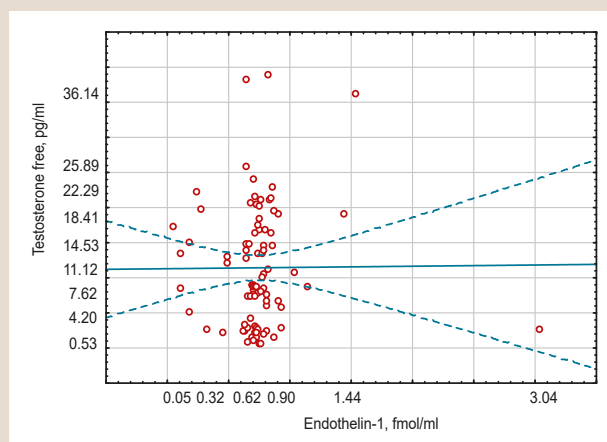


Fig. 7. Correlation between free testosterone and endothelin-1 in the strength-trained athletes.

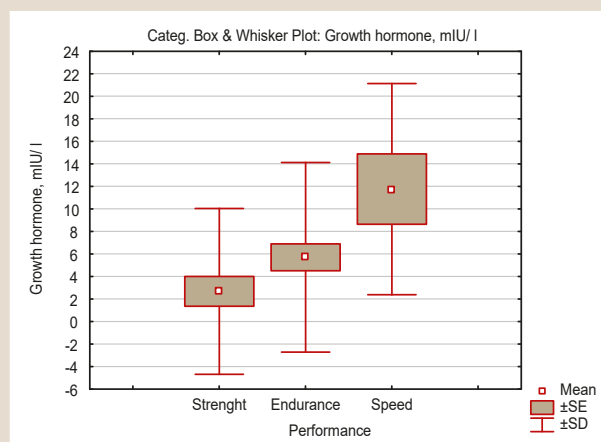


Fig. 8. The level of growth hormone in the endurance-, strength- and speed-trained athletes.

Discussion

Endothelial dysfunction is characterized by a shift in the endothelium towards a pro-inflammatory and prothrombotic state with a decrease in vasodilation or paradoxical vasoconstriction. Paradoxical vasoconstriction and impaired NO-dependent vasodilation are of particular clinical signi-

ficance in conditions of mental and physical stress. Some studies have proven a decreased endothelial response and endothelial dysfunction presence in athletes [7,13].

In the work of Smirnov I.E. it has been shown that young swimmers of both sexes had the most significant increase in plasma endothelin-1 concentrations: 3 times – in female swimmers, 3.4 times – in male swimmers compared with

the reference group levels. However, the serum nitric oxide content in all the examined young swimmers was not different from the control group. Derangements in endogenous production of nitric oxide and endothelin-1 in the examined swimmers was accompanied by a significant decrease (1.4 times) in the plasma concentration ratio of these bioregulators in both boys and girls, indicating a shifted balance towards higher endothelin-1 production [13].

In the study of V. V. Kologrivova et al. among weightlifters during the reactive hyperemia test before exercise, there was no change in the brachial artery diameter, and after exercise it decreased by 5.3 %. In the group of athletes before exercise, the brachial artery diameter increased by 2.9 %, after exercise there was the vessel dilation by 4.1 %. That is, there was an increase in endothelial function in response to exercise training. According to the researchers, the endothelial functional state in strength sports athletes should be considered as an adaptive factor to regular exercise, as there was a temporary cessation of blood flow due to compression of blood vessels by muscle tensing. Significant endothelium-dependent vasodilation in such conditions may result in steal syndrome [7].

Athletes trained in cyclic sports also showed a decrease in endothelial activity [7]. According to D. J. Green and co-authors, signs of early atherosclerosis and a tendency to thrombosis were revealed in 60.5 % of athletes in cyclic kinds of sports (rowing, skiing and cycling). The researchers believe, that constant exposure of endothelium to shear stress, increased blood pressure and production of endothelium-dependent factors may stimulate the development of atherosclerosis [19].

The researchers attributed different responses to the reactive hyperemia test before and after exercise among athletes in cyclic and strength kinds of sports to variations in the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression. Strength athletes demonstrated a sharp decrease in plasma eNOS after exercise training, while its contrasting increase was found in track-and-field athletes. In addition, the studies showed that the reactive hyperemia test induced NO-mediated brachial artery dilation [19].

Our study has shown no statistically significant differences in endothelin-1 and 6-keto-PG levels in the endurance- and speed-trained athletes. Meanwhile, the strength-trained athletes showed signs of endothelial dysfunction. They exhibited higher levels of endothelin-1, but the increased vasoconstrictor level was compensated by significantly increased level of 6-keto-PG.

When analyzing the levels of hormones with a potential effect on endothelial function, the significant difference only in somatotrophic hormone has been found.

It is known, that one of the most permanent biological effects of GH is the dilation of peripheral blood vessels. This effect is thought to be mediated by insulin-like growth factor-1 (IGF-1), for which there are high-affinity binding sites on the endothelial cells. IGF-1 directly stimulates the release of NO, which is a known mediator of vasodilation, inhibitor of platelet aggregation, leukocyte adhesion and smooth muscle cell growth. In healthy volunteers, infusions of IGF-1 caused a pronounced dilation of the forearm blood vessels, which was prevented by the administration of L-NG-monomethylarginine [2]. Recombinant growth hormone (rGR) replacement therapy had a positive effect

on the vascular parameters: improvements of endothelial function, vascular elasticity, a reduction in total cholesterol, LDL cholesterol and an increase in HDL cholesterol. In GH-deficient adults, rGR treatment reversed early atherosclerotic changes in major arteries. In a small number of GH-deficient adults, rGR replacement therapy for 6-24 months reduced the intima-media complex thickness of the common carotid artery to normal [16]. Discontinuation of rGR therapy in adults (but not in adolescents) with severe GH deficiency led to an increase in the intima-media complex thickness and cardiovascular risk [17].

We have found the highest levels of GH in the speed-trained athletes, the endurance-trained athletes have shown half of this level, and the lowest levels of the hormone have been revealed in the strength-trained athletes.

Changes in GH level in athletes were also obtained in another study [12]. An increase in GH and a decrease in insulin levels after muscle work (30-minute ergometric cycling load with an intensity of 75 % of ischemic preconditioning (IPC)) were observed in endurance-trained athletes. These changes occurred due to the need to ensure proper muscle energy metabolism, as enforced by somatotropin – an insulin antagonist. In individuals with muscle adaptations to the load effect, there was a significant increase in insulin at constant levels of somatotropin. Athletes, who developed anaerobic capacity through graduated ergometric loads, were characterized by high stability of GH and insulin. According to the researchers, such changes in the plasma GH and insulin concentrations at rest and after graduated ergometric loads indicated the presence of specific shifts in hormonal and metabolic status due to the level and peculiarity of daily physical activity [12].

Although the erythropoietin levels showed no significant differences between the endurance-, strength- and speed-trained athletes, it exhibited a clear upward trend in the speed-trained athletes as compared to this hormone levels in the strength athletes, and the lowest levels of erythropoietin were determined in the endurance athletes. The most interesting fact was the positive correlation between the levels of 6-keto-PG and erythropoietin that we thought was indicative of the endothelioprotective properties of the latter. The association between the erythropoietin and 6-keto-PG levels was observed in both the endurance- and strength-trained athletes, i.e. regardless of the training mode. The data obtained suggest the positive effect of erythropoietin on endothelium-independent vasodilation. A possible pathophysiological mechanism of this erythropoietin action should be considered as its ability to increase circulating plasma titer of endothelial progenitor cells, which effectively help to maintain the vascular endothelium integrity. The process of endothelial progenitor cells homing or recruitment of circulating ones to endothelial injury or ischemic sites is regulated by key angiogenic chemokine stromal cell-derived factor-1 (SDF-1). In conditions of ischemia, inflammation, discrete regions of hypoxia in the bone marrow undergo an increase in the hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) transcriptional activity, which is responsible for an expression of SDF-1. Nitric oxide, estrogens, high-density lipoproteins, vascular endothelial growth factor and erythropoietin also increase the plasma titer of endothelial progenitor cells and recruit them to the site of injury through activating the phosphatidylinositol-3-phosphate

(PIP3)/Akt pathway. Cell adhesion molecules, such as P/E-selectin and ICAM-1, mediate the binding of endothelial progenitor cells to the injured endothelium. Subsequently, under the influence of the laminar shear stress of the blood, the attached endothelial progenitor cells differentiate into endothelial cells [5].

We have not obtained the statistically significant association between testosterone or free testosterone and exercise training mode in our study. However, there was a trend towards higher levels of testosterone and free testosterone in the strength-trained athletes as compared to those in the endurance- or speed-trained athletes.

The study [10] has proved a significant impact of sports specialization and sports experience, as well as the amounts and types of food intake and daily physical activity on the plasma levels of sex hormones, such as testosterone, progesterone, estradiol, follicle-stimulating and luteinizing hormone. Performing a 30-minute ergometric bicycle load with an intensity of 75 % of the IPC led to a decrease in the serum concentration of sex hormones in persons with different levels and specifics of daily physical activity compared to baseline values. The combined use of muscular loading and nutritional supplementation was accompanied by a pronounced gradual recovery of serum hormone levels in both athletes training in different exercise modes and non-athletes relative to the baseline values. The serum concentration of sex hormones in the athletes, who trained in different modes of energy expenditure, was highly resistant to muscular load in contrast to the control group [10].

The literature data on the effects of male sex hormones on the cardiovascular system and endothelial function are contradictory. The negative effect of androgens on the course of cardiovascular pathology is confirmed by a decrease in HDL cholesterol during puberty-related surge of androgens in boys and in the testosterone esters treatment for adolescents with delayed puberty [11], early onset CVD in athletes who used anabolic androgenic steroids. The monograph [6] presents 17 cases of anabolic androgenic steroid-related CVD (11 acute myocardial infarctions, 2 strokes and 4 cases of cardiomyopathy) in young athletes engaged in bodybuilding.

However, according to C. B. Severo (2013), anabolic androgenic steroid-users athletes and non-users did not differ regarding endothelium-independent function, but the brachial artery flow-mediated dilation was significantly reduced in anabolic androgenic steroid-users athletes compared to non-users ($P = 0.03$). In addition, flow-mediated dilation was positively associated with high-density lipoprotein cholesterol levels ($r = 0.49$, $P = 0.03$) [22].

Despite the prevailing ideas about the negative effects of testosterone and the cardioprotective effect of estrogens, such a dichotomy is conditional. Callou de Sa E.Q. et al. found an association between estradiol (E2), rather than testosterone, and coronary heart disease, confirmed by coronography, in young and middle-aged men [14]. Approximately 30–40 µg of E2, the most active estrogen, is synthesized per day in men. About 20 % of this hormone is secreted directly from the testes by Leydig cells, the remaining 80 % is derived from peripheral aromatization of circulating androgen precursors, mainly testosterone, in different tissues (fat, prostate, endothelium and other tissues).

Meanwhile, in clinical observations, androgen therapy in men with coronary heart disease has been found to increase ST-segment depression [3]; conversely, other studies have shown improvements in coronary blood flow and the functional class of chronic heart failure, a decrease in blood pressure and left ventricular myocardial mass [20]. Testosterone replacement therapy stimulates stem cells-derived endothelial progenitor cells via androgen receptors, contributing to myocardial healing and reduction in necrotic lesion size [18].

The reason given by the vast majority of studies for the protective effect of endogenous androgens on the heart and blood vessels is the conversion of the hormones into estrogens, but in the work of D. Liu et al., the protective effect of dehydroepiandrosterone sulfate on the endothelium was not prevented by estrogen receptor inhibition [21].

Thus, in the strength-trained athletes, we have found the highest level of endothelin-1, which was associated with elevated testosterone levels, as evidenced by the direct correlation, and the lowest growth hormone concentration. However, the increase in endothelin-1 level in strength-trained athletes was accompanied by the significant increase in the level of 6-keto-PG. It is clear that shear stress, induced by strength exercise, on endothelial cells is caused by an increase in vasoconstrictors, which contributes to changes in testosterone and growth hormone levels, but the balance is restored by a compensatory increase in the vasodilator 6-keto-PG synthesis.

Conclusions

The endurance and speed athletes did not differ in the levels of endothelin-1, 6-keto-PG, erythropoietin, and testosterone. The strength-trained athletes showed signs of endothelial dysfunction: higher endothelin-1 levels with significantly reduced growth hormone and a tendency of increase in the serum testosterone level, as well as a compensatory increase in 6-keto-PG to maintain the balance between vasoconstrictors and vasodilators.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.09.2020
Після доопрацювання / Revised: 20.10.2020
Прийнято до друку / Accepted: 30.10.2020

Information about authors:

Kanyhina S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-8197-299X](https://orcid.org/0000-0002-8197-299X)
Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutic to Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Radiation Treatment, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0001-9865-4325](https://orcid.org/0000-0001-9865-4325)
Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Канигіна С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Каныгина С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сыволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- Bershova, T. V., Bakanov, M. I., Smirnov, I. E., Sanfirova, V. M., Korneva, I. T., Polyakov, S. D., & Soloveva, Yu. V. (2016). Izmeneniya funktsional'nogo sostoyaniya sosedistogo endoteliya u yunyh sportsmenov razlichnoi kvalifikatsii [Changes in the functional state of the vascular endothelium in young athletes of varying skill levels]. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*, 19(1), 14-19. [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(1\)-14-19](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(1)-14-19) [in Russian].
- Volevodz, N. N. (2011). Gormon rosta i serdechno-sosudistaya sistema [Growth hormone and the cardiovascular system]. *Problemy endokrinologii*, 57(4), 37-47. [in Russian].
- Gamidov, S. I., Tazhetdinov, O. Kh., Pavlovichev, A. A., Popova, A. Yu., & Tkhaapsoeva, R. A. (2010). Osobennosti patogeneza, diagnostiki i lecheniya erektil'noi disfunktsii u bol'nykh s gipogonadizmom [Peculiarities of pathogenesis, diagnostics and treatment of erectile dysfunction in patients presenting with hypogonadism]. *Problemy endokrinologii*, 56(5), 33-42. [in Russian].
- Gunina, L. M., Lisnjak, I. A., & Burmac, V. O. (2013). Fiziologicheskii angiogenez kak faktor adaptatsii sportsmenov k fizicheskim nagruzkam s razlichnym mekhanizmom energoobespecheniya [Physiological angiogenesis as factor of adaptation of sportsmen to physical activities with different mechanism of energy's providing]. *Vestnik sportivnoi nauki*, (3), 34-38. [in Russian].
- Gureyev, S. A., Zinovkin, D. A., & Shebushev, N. G. (2013). Endotelial'nye progenitornye kletki: uchastie v angiogeneze i perspektivy ispol'zovaniya v autologicheskoi kletочноi terapii ateroskleroticheskikh porazhenii s osudov [Endothelial progenitor cells: their role in angiogenesis and prospects of application in autologous cell therapy of atherosclerotic vascular disease]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, (1), 7-11. [in Russian].
- Dedov, I. I., & Kalinchenko, S. Yu. (2006). *Vozrastnoi androgennyi defitsit u muzhchin [Age androgen deficiency in men]*. Prakticheskaya meditsina. [in Russian].
- Kologrivova, V. V., Zakharova, A. N., Pakhomova, E. V., Vasilyev, V. N., & Kapilevich, L. V. (2018). Kharakteristika endotelii-zavisimoi vazodilatsii u sportsmenov i netrenirovannykh muzhchin [The characteristic of endothelium-dependent vasodilatation in athletes and untrained volunteers]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*, 17(4), 42-46. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-42-46> [in Russian].
- Loktionova, I. L., Pokrovskiy, M. V., Ragulina, V. A., Titareva, L. V., Denisuk, T. A., Stupakova, E. V., Sytnik, M. V., Saroyan, K. V., & Losenok, S. A. (2012). Sostoyaniye funktsii sosedistogo endoteliya pri infektsionnoi patologii razlichnoi etiologii [The status of vascular endothelium function in infectious diseases of various etiologies]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*, 17(1)(4), 20-31. [in Russian].
- Markin, A. M., Markina, Yu. V., Sukhorukov, V. N., Khaylov, A. M., & Orekhov, A. N. (2019). Rol' fizicheskikh nagruzk v razvitiі ateroskleroticheskikh porazhenii sosedistoi stenki [The role of physical activity in the development of atherosclerotic lesions of the vascular wall]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*, 8(4), 25-31. <https://doi.org/10.31088/CEM2019.8.4.25-31> [in Russian].
- Medvedeva, S. V., & Rechkalov, A. V. (2015). Izmeneniye kontsentratsii polovyykh gormonov v syrovotke krovi u sportsmenov raznoi spetsializatsii i lits, ne zanimayushchikhsya sportom, pod vliyaniem fizicheskoi i pishchevoi nagruzk [The change of concentration of sexual hormones in blood serum in athletes of different specializations and in individuals not engaged in sports activities under the influence of physical and food load]. *Vestnik Kurganskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Fiziologiya, psikhologiya i meditsina*, (2), 6-11. [in Russian].
- Mirskii, V. E., & Rishchuk, S. V. (2008). *Rukovodstvo po detskoі i podrostkovoi andrologii: (organizatsionno-klinicheskie aspekty) [Guidelines for child and adolescent andrology (organizational and clinical aspects)]*. SpetsLit. [in Russian].
- Rechkalov, A. V., Kargapol'tsev, A. V., Shimchenko, M. V., Shubin, M. G., & Medvedeva, S. V. (2012). Uroven' gastrina, insulina i somatotropnogo gormona u sportsmenov pri sovmestnom primenenii myshechnoi nagruзки i probnogo zhirovogo zavtraka [The level of sportsmen's gastrin, insulin and somatotrophic hormone when physical load was combined with a fatty breakfast]. *Vestnik Kurganskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Fiziologiya, psikhologiya i meditsina*, (1), 8-13. [in Russian].
- Smirnov, I. E., Kucherenko, A. G., Polyakov, S. D., Sorokina, T. E., Bershova, T. V., & Bakanov, M. I. (2015). Mediatory endotelial'noi disfunktsii pri fizicheskom perenapryazhenii miokarda u yunyh sportsmenov [Mediators of endothelial dysfunction in physical myocardial overexertion in young athletes]. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*, 18(5), 21-25. [in Russian].
- Callou de Sá, E. Q., Feijó de Sá, F. C., e Silva, R., de Oliveira, K. C., Guedes, A. D., Feres, F., & Verreschi, I. T. (2011). Endogenous oestradiol but not testosterone is related to coronary artery disease in men. *Clinical Endocrinology*, 75(2), 177-183. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04017.x>
- Cipryan, L., Tschakert, G., & Hofmann, P. (2017). Acute and Post-Exercise Physiological Responses to High-Intensity Interval Training in Endurance and Sprint Athletes. *Journal of Sports Science and Medicine*, 16(2), 219-229.
- Colao, A., Di Somma, C., Filippella, M., Rota, F., Pivonello, R., Orio, F., Vitale, G., & Lombardi, G. (2004). Insulin-like growth factor-1 deficiency determines increased intima-media thickness at common carotid arteries in adult patients with growth hormone deficiency. *Clinical Endocrinology*, 61(3), 360-366. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02105.x>
- Colao, A., Di Somma, C., Rota, F., Pivonello, R., Savanelli, M. C., Spiezia, S., & Lombardi, G. (2005). Short-Term Effects of Growth Hormone (GH) Treatment or Deprivation on Cardiovascular Risk Parameters and Intima-Media Thickness at Carotid Arteries in Patients with Severe GH Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(4), 2056-2062. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2247>
- Foresta, C., Zuccarello, D., De Toni, L., Garolla, A., Caretta, N., & Ferlin, A. (2008). Androgens stimulate endothelial progenitor cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Clinical Endocrinology*, 68(2), 284-289. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03036.x>
- Green, D. J., Hopman, M. T., Padilla, J., Laughlin, M. H., & Thijsen, D. H. (2017). Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. *Physiological Reviews*, 97(2), 495-528. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2016>
- Jones, R. D., Nettleship, J. E., Kapoor, D., Jones, H. T., & Chaner, K. S. (2005). Testosterone and Atherosclerosis in Aging Men. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 5(3), 141-154. <https://doi.org/10.2165/00129784-200505030-00001>
- Liu, D., Si, H., Reynolds, K. A., Zhen, W., Jia, Z., & Dillon, J. S. (2007). Dehydroepiandrosterone Protects Vascular Endothelial Cells against Apoptosis through a Gai Protein-Dependent Activation of Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt and Regulation of Antiapoptotic Bcl-2 Expression. *Endocrinology*, 148(7), 3068-3076. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1378>
- Severo, C. B., Ribeiro, J. P., Umpierre, D., Da Silveira, A. D., Padilha, M. C., De Aquino Neto, F. R., & Stein, R. (2013). Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. *European Journal of Preventive Cardiology*, 20(2), 195-201. <https://doi.org/10.1177/2047487312437062>
- Sullivan, D. C., Huminiecki, L., Moore, J. W., Boyle, J. J., Poulsom, R., Creamer, D., Barker, J., & Bicknell, R. (2003). EndoPD1, a Novel Protein-disulfide Isomerase-like Protein That Is Preferentially Expressed in Endothelial Cells Acts as a Stress Survival Factor. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(47), 47079-47088. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308124200>

Оценка метаболического возраста человека с помощью регрессионного и нейросетевого анализа

О. В. Коркушко^{A,E,F}, А. В. Писарук^{A,B,C,D,E,F}, В. П. Чижова^{*A,B,D,E,F}

ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев

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

Ключевые слова:

метаболизм,
биомаркеры,
старение,
нейронная сеть.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 60-64

*E-mail:
vchizhova@ukr.net

Цель работы – разработка методов оценки темпа старения человека по метаболическим показателям (метаболический возраст).

Материалы и методы. Обследовали 120 практически здоровых лиц разного возраста (от 40 до 80 лет). Всем включенным в исследование людям в плазме крови определяли концентрацию глюкозы, показатели липидограммы (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой и очень низкой плотности, креатинин) натощак, а также проводили стандартный глюкозотолерантный тест. Валидацию панели показателей осуществляли с помощью регрессионного и нейросетевого анализа.

Результаты. По результатам исследования, стандартная ошибка определения метаболического возраста с помощью уравнения множественной регрессии составила 9,31 года, а с помощью нейронной сети – 3,18 года.

Выводы. Разработанные способы оценки темпа метаболического старения имеют достаточную (регрессионный анализ) и высокую (нейросетевой анализ) точность и могут быть применены для определения риска развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии и диабета 2 типа. Внедрение предложенных методов позволит не только выявлять людей с риском развития патологии, но и оценивать эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

Ключові слова:

метаболізм,
біомаркери,
старіння, нейронна
мережа.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 60-64

Оцінювання метаболічного віку людини за допомогою регресійного та нейромережевого аналізу

О. В. Коркушко, А. В. Писарук, В. П. Чижова

Мета роботи – розроблення методів оцінювання темпу старіння людини за метаболічними показниками (метаболічний вік).

Матеріали та методи. Обстежили 120 практично здорових осіб різного віку (від 40 до 80 років). Усім обстеженим визначали концентрації у плазмі крові глюкози, показники ліпідограми (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої густини, холестерин ліпопротеїнів низької та дуже низької густини, креатинін) натще, а також проводили стандартний глюкозотолерантний тест. Валидацію панелі показників здійснили за допомогою регресійного та нейромережевого аналізу.

Результати. За результатами дослідження, стандартна помилка визначення метаболічного віку за допомогою рівняння множинної регресії становила 9,31 року, а за допомогою нейронної мережі – 3,18 року.

Висновки. Методи оцінювання темпу метаболічного старіння, що розробили, мають достатню (регресійний аналіз) і високу (нейромережевий аналіз) точність, їх можна застосовувати для визначення ризику розвитку метаболічного синдрому, серцево-судинної патології та діабету 2 типу. Впровадження запропонованих методів дасть змогу не тільки виявляти людей із ризиком розвитку патології, але й оцінювати ефективність лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

Key words:

metabolism,
biomarkers, aging,
neural network.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (1), 60-64

Estimation of human metabolic age using regression and neural network analysis

O. V. Korkushko, A. V. Pysaruk, V. P. Chyzhova

The aim is to develop the methods for assessing the rate of human aging by metabolic parameters (metabolic age).

Materials and methods. The study examined 120 subjects aged 40–80 years. All the people included in the study underwent the determination of plasma glucose concentration, lipid profile – total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein, very low-density lipoprotein cholesterol and creatinine as well as the standard glucose tolerance test. Validation of the panel of indicators was carried out using regression and neural network analysis.

Results. According to the study results, the standard error in determining the metabolic age using the multiple regression equation was 9.31 years, and using the neural network – 3.18 years.

Conclusions. The methods that we have developed for assessing the rate of metabolic aging showed sufficient (regression analysis) and high (neural network analysis) accuracy and can be used to assess the risk of metabolic syndrome, cardiovascular disease, and type II diabetes. The implementation of the proposed methods would not only identify people at risk for pathology, but also assess the effectiveness of treatment, prevention and rehabilitation measures.

Общая концепция биологического возраста (БВ) основана на предположении, что индивидуальная скорость старения может значительно варьировать [1,3,7,10]. Определение БВ проводят для оценки риска развития ассоциированной с возрастом патологии и определения влияния профилактических и лечебных мероприятий [1,8,11]. Расчет БВ в большинстве работ базируется на измерении количественных показателей, называемых биологическими маркерами старения. Эти показатели должны достаточно высоко коррелировать с возрастом, быть доступными для измерения в клинических условиях и мало зависеть от актуальных патологических состояний. Биологическими маркерами могут быть разные показатели: анатомические, функциональные, биохимические, иммунологические, генетические и эпигенетические [4,6,9,12]. В настоящее время нет общепринятого набора таких маркеров.

БВ может и совпадать с хронологическим возрастом, и в этом случае процесс старения оценивают как нормальный, физиологический, и значительно превышать хронологический. В последнем случае старение оценивают как ускоренное. Разность между биологическим и хронологическим возрастом, которую считают физиологической или патологической, зависит от ошибки (погрешности) определения БВ. Если эта разность превышает величину стандартной ошибки, то старение можно считать ускоренным.

Общепринятый математический метод оценки биологического возраста – расчет уравнения множественной регрессии, связывающего хронологический возраст и ряд количественных показателей [2]. Для определения коэффициентов этого уравнения используют данные обследования большого количества практически здоровых людей разного возраста. Чтобы определить БВ обследуемого, ему проводят ряд исследований и по полученному уравнению рассчитывают возраст. При существенном превышении расчетного возраста человека над хронологическим возрастом делают заключение об ускоренном старении. Для этого обычно используют многочисленные инструментальные и лабораторные методы исследования.

В последние годы для определения БВ все чаще используют методы искусственного интеллекта [5]. Это, в первую очередь, математические методы, основанные на использовании искусственных нейронных сетей для анализа данных. Революция в использовании нейронных сетей с глубоким обучением (DNN) быстро распространяется в медицине. Подобные системы появились и для измерения темпа старения. Так, система AGE.AI (<http://aging.ai>) позволяет достаточно точно оценить БВ человека при помощи данных, полученных при обычных клинических лабораторных исследованиях.

Цель работы

Разработка метода оценки темпа старения человека по метаболическим показателям (метаболический возраст).

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с требованиями к соблюдению этических норм и принципов

Хельсинкской декларации. Всем участникам до начала исследования в письменном виде предоставлена детальная информация об исследовании. Программа обследования, информация для пациента и форма информированного согласия на участие в исследовании рассмотрены и утверждены этической комиссией ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины». Каждый испытуемый добровольно подписал форму согласия на участие в исследовании.

В соответствии с протоколом исследования, отбирали людей в возрасте от 40 до 80 лет (120 человек из 386 обследованных) без патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной систем, без хронических заболеваний печени и почек, патологии кроветворной системы. У отобранных (120 практически здоровых людей) и включенных в исследование людей определяли показатели липидного спектра крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицериды) на автоматическом биохимическом анализаторе «Autolab» фирмы «Boehringer Mannheim». Им также проводили стандартный глюкозотолерантный тест. Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли глюкозо-оксидазным методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе BTS-330, используя реагенты «Глюкоза» набора BIO-LA-TEST Lachema Diagnostica. Уровень креатинина в плазме крови определяли кинетическим методом.

Для анализа полученных данных использовали методы пошаговой множественной регрессии и нейросетевого анализа. Применяли алгоритмы нейронных сетей разной структуры, представленные в программе Statistica 7. Их обучали распознаванию возраста человека по метаболическим показателям, оценивали точность получаемых результатов. Выбрана структура нейронной сети, обеспечивающая наилучший результат, – самый высокий коэффициент корреляции предсказанного возраста с действительным, а также минимальную ошибку определения возраста.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 7. Используются стандартные статистические процедуры, включающие вариационный и регрессионный анализы, а также нейросетевой анализ (Neural Networks).

Результаты

Регрессионный анализ. Использование пошаговой множественной регрессии позволило отобрать наиболее информативные показатели и получить уравнение, связывающее возраст обследованных людей с рядом метаболических показателей ($R = 0,41$; $p < 0,06$).

$$Y = 42,7 + 1,06 X_1 + 1,69 X_2 - 5,19 X_3 + 0,032 X_4 + 15,2 X_5,$$

где Y – метаболический возраст, лет;

X₁ – разность глюкозы в крови на 120 мин сахарной нагрузки и натощак, ммоль/л;

X₂ – триглицериды, ммоль/л;

X₃ – холестерин ЛВП, ммоль/л;

X₄ – креатинин, мкмоль/л;

X₅ – отношение объема талии к объему бедер.

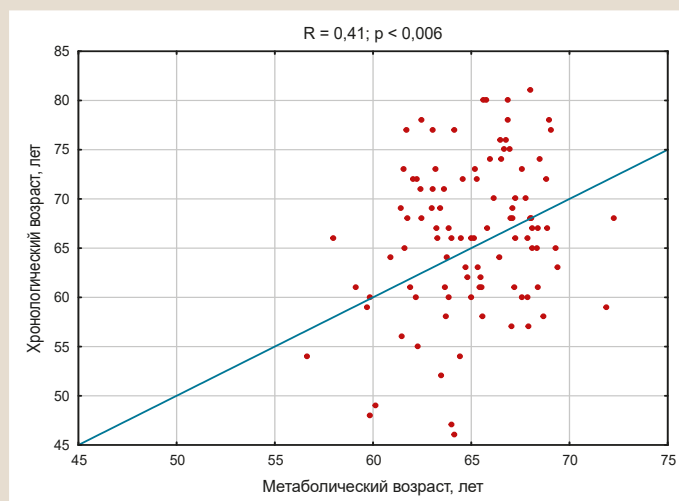


Рис. 1. Соотношение хронологического и метаболического возраста обследованных (регрессионный анализ).

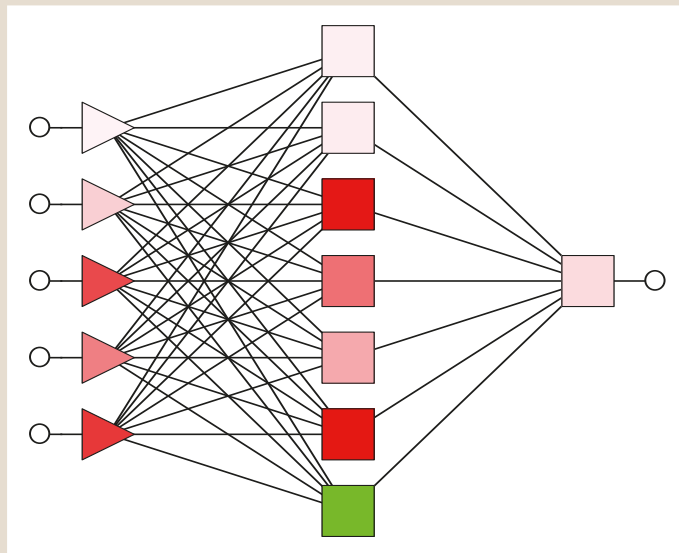


Рис. 2. Схема нейронной сети для распознавания возраста обследованных людей.

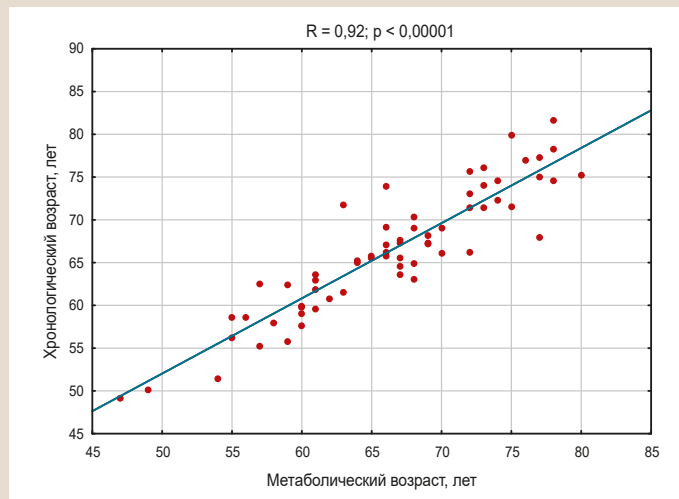


Рис. 3. Соотношение хронологического и метаболического возраста обследованных людей (нейросетевой анализ).

Исходя из полученной формулы, для расчета метаболического возраста суммируют значения показателей конкретного человека, умноженные на соответствующие коэффициенты, к полученной сумме добавляют константу 42,7.

Результаты расчета метаболического возраста обследованных и их сопоставление с хронологическим возрастом представлено на рис. 1.

Рассчитана величина разности между БВ и хронологическим возрастом для каждого человека. Средняя абсолютная ошибка определения БВ составила 9,12 года, стандартная ошибка – 9,31 года.

Нейросетевой анализ. С помощью нейронной сети, моделируемой в программе Statistica, решена задача распознавания хронологического возраста обследованных по данным обследования липидного и углеводного обменов. Для обучения нейронной сети на ее вход подавали результаты обследования 120 человек и их хронологический возраст. Хронологический возраст этих людей определен как выходная переменная непрерывного типа. В процессе обучения сеть ищет зависимости между входными и выходными данными, изменяя весовые коэффициенты связей между нейронами. Наилучшие результаты показала нейронная сеть MLP с 5 входными переменными, одним внутренним слоем из 7 нейронов и одним выходным нейроном, который вычисляет возраст (рис. 2).

Результаты расчета возраста людей нейросетью представлены на рис. 3, где показано соотношение реального и предсказанного нейронной сетью возраста человека, который можно считать его БВ.

Рассчитана разность между БВ и хронологическим возрастом для каждого человека. Средняя абсолютная ошибка определения БВ составила 2,45 года, стандартная ошибка – 3,18 года.

Обсуждение

По данным, представленным на рис. 1, разброс точек, представляющих соотношение реального и вычисленного возраста людей, достаточно большой. Это свидетельствует о существенной ошибке вычисления возраста методом множественной регрессии. Такой результат обусловлен слабыми корреляционными связями изученных показателей с возрастом в группе обследованных людей старше 40 лет и нелинейностью этих связей.

По данным, представленным на рис. 3, эффективность распознавания возраста обученной нейронной сетью очень высокая. Ошибки расчета возраста небольшие. Однако эти результаты получены на обучающей выборке. В дальнейшем, по мере набора данных, можно будет проверить точность определения возраста в контрольной группе.

Сравнивая два использованных подхода к оценке БВ по данным определения метаболических показателей, можно отметить, что метод множественной регрессии дает слабую точность оценки БВ, однако очень прост в математическом плане. Использование обучаемой нейронной сети существенно повышает точность оценки БВ, но требует использования ПК с установленной программой Statistica или разработки специального программного обеспечения.

Внедрение предложенных методов позволит не только выявлять людей с риском развития патологии, но и оценивать эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий. Предложенный способ может быть использован в научных медицинских, лечебно-профилактических учреждениях и клиничко-диагностических центрах.

Выводы

1. Полученное уравнение множественной регрессии, связывающее возраст людей и значения их метаболических показателей, позволяет рассчитать метаболический возраст со стандартной ошибкой 9,31 года. Эта точность невысока, но достаточна для предварительного отбора людей с ускоренным старением.

2. Использование алгоритма обучаемой нейронной сети позволило значительно увеличить точность определения возраста людей (стандартная ошибка – 3,18 года), который в данном случае является их биологическим (метаболическим) возрастом. Это позволяет точнее оценить темп возрастных изменений метаболизма и сделать вывод о нормальном, ускоренном или замедленном старении.

3. Разработанные способы оценки метаболического возраста могут быть использованы для определения риска развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии и диабета 2 типа. Внедрение предложенных методов позволит не только выявлять людей с риском развития патологии, но и оценивать эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

Перспективы дальнейших исследований.

Использованные подходы к оценке метаболического возраста требуют верификации на достаточно большой новой группе людей разного возраста.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках НИР: «Определение роли возрастных особенностей толерантности к углеводам при старении как предпосылки развития метаболического синдрома», № госрегистрации 0108U001787.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції: 29.09.2020

Після доопрацювання: 20.10.2020

Прийнято до друку: 23.10.2020

Сведения об авторах:

Коркушко О. В., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», академик Национальной академии медицинских наук Украины, член-корреспондент Национальной академии наук Украины, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, г. Киев.
Писарук А. В., д-р мед. наук, зав. лабораторией математического моделирования процессов старения, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Чижова В. П., д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Відомості про авторів:

Коркушко О. В., д-р мед. наук, професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», академік Національної академії медичних наук України, член-кореспондент Національної академії наук України, член-кореспондент Російської академії наук, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України, м. Київ.
Писарук А. В., д-р мед. наук, зав. лабораторії математичного моделювання процесів старіння, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
Чижова В. П., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Korkushko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the NAS of Ukraine, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAS of Ukraine", Kyiv.
Pysaruk A. V., MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory of Mathematical Modeling of Aging Processes, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAS of Ukraine", Kyiv.
Chyzhova V. P., MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAS of Ukraine", Kyiv.

Список литературы

- [1] Коркушко О. В., Шатило В. Б. Ускоренное старение и пути его профилактики. *Буковинский медицинский вестник*. 2009. Т. 13. № 4. С. 153-158.
- [2] Биологический возраст как показатель уровня здоровья, старения и экологического благополучия человека / В. Н. Крутько и др. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2014. Т. 48. № 3. С. 12-19.
- [3] Quantification of biological aging in young adults / D. W. Belsky et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. Vol. 112. Issue 30. P. E4104-E4110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506264112>
- [4] MARK-AGE biomarkers of ageing / A. Bürkle et al. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2015. Vol. 151. P. 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.006>
- [5] Advanced analytical methodologies for measuring healthy ageing and its determinants, using factor analysis and machine learning techniques: the ATHLOS project / F. F. Caballero et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 43955. <https://doi.org/10.1038/srep43955>
- [6] Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases / A. L. Cardoso et al. *Ageing Research Reviews*. 2018. Vol. 47. P. 214-277. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.004>
- [7] Human models of aging and longevity / E. Cevenini et al. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2008. Vol. 8. Issue 9. P. 1393-1405. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.9.1393>
- [8] Brief Report: Accelerated Aging Influences Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis / C. S. Crowson et al. *Arthritis & Rheumatism*. 2013. Vol. 65. Issue 10. P. 2562-2566. <https://doi.org/10.1002/art.38071>
- [9] MARK-AGE standard operating procedures (SOPs): A successful effort / M. Moreno-Villanueva et al. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2015. Vol. 151. P. 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.007>
- [10] Salthouse T. A. Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*. 2000. Vol. 54. Issue 1-3. P. 35-54. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00052-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00052-1)
- [11] Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity / J. Steffener et al. *Neurobiology of Aging*. 2016. Vol. 40. P. 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.014>
- [12] Molecular and phenotypic biomarkers of aging [version 1; peer review: 3 approved] / X. Xia, W. Chen, J. McDermott, J. J. Han. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. P. 860. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10692.1>

References

- [1] Korkushko, O. V., & Shatilo, V. B. (2009). Uskorennoe starenie i puti ego profilaktiki [Accelerated ageing and paths to its prevention]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 13(4), 153-158. [in Russian].
- [2] Krutko, V. N., Dontsov, V. I., Zakharyashcheva, O. V., Kuznetsov, I. A., Mamikonova, O. A., Pyrvu, V. V., Smirnova, T. M., & Sokolova, L. A. (2014). Biologicheskii vozrast kak pokazatel' urovnya zdorov'ya, stareniya i ekologicheskogo blagopoluchiya cheloveka [Biological age as an index of human health level, aging and ecological well-being]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*, 48(3), 12-19. [in Russian].
- [3] Belsky, D. W., Caspi, A., Houts, R., Cohen, H. J., Corcoran, D. L., Danese, A., Harrington, H., Israel, S., Levine, M. E., Schaefer, J. D., Sugden, K., Williams, B., Yashin, A. I., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2015). Quantification of biological aging in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(30), E4104-E4110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506264112>
- [4] Bürkle, A., Moreno-Villanueva, M., Bernhard, J., Blasco, M., Zondag, G., Hoeijmakers, J. H., Toussaint, O., Grubeck-Loebenstein, B., Mucchiani, E., Collino, S., Gonos, E. S., Sikora, E., Gradinaru, D., Dollé, M., Salmon, M., Kristensen, P., Griffiths, H. R., Libert, C., Grune, T., Breusing, N., ... Aspinall, R. (2015). MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 151, 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.006>
- [5] Caballero, F. F., Souli, G., Engchuan, W., Sánchez-Niubó, A., Arndt, H., Ayuso-Mateos, J. L., Haro, J. M., Chatterji, S., & Panagiotakos, D. B. (2017). Advanced analytical methodologies for measuring healthy ageing and its determinants, using factor analysis and machine learning techniques: the ATHLOS project. *Scientific Reports*, 7, Article 43955. <https://doi.org/10.1038/srep43955>
- [6] Cardoso, A. L., Fernandes, A., Aguilar-Pimentel, J. A., de Angelis, M. H., Guedes, J. R., Brito, M. A., Ortolano, S., Pani, G., Athanasopoulou, S., Gonos, E. S., Schosserer, M., Grillari, J., Peterson, P., Tuna, B. G., Dogan, S., Meyer, A., van Os, R., & Trendelenburg, A. U. (2018). Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*, 47, 214-277. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.004>
- [7] Cevenini, E., Invidia, L., Lescai, F., Salvioli, S., Tieri, P., Castellani, G., & Franceschi, C. (2008). Human models of aging and longevity. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 8(9), 1393-1405. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.9.1393>
- [8] Crowson, C. S., Therneau, T. M., Davis, J. M., 3rd, Roger, V. L., Matteson, E. L., & Gabriel, S. E. (2013). Brief Report: Accelerated Aging Influences Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 65(10), 2562-2566. <https://doi.org/10.1002/art.38071>
- [9] Moreno-Villanueva, M., Capri, M., Breusing, N., Siepelmeyer, A., Sevin, F., Ghezzi, A., de Craen, A. J., Hervonen, A., Hurme, M., Schön, C., Grune, T., Franceschi, C., & Bürkle, A. (2015). MARK-AGE standard operating procedures (SOPs): A successful effort. *Mechanisms of Ageing and Development*, 151, 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.007>
- [10] Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, 54(1-3), 35-54. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(00\)00052-1](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(00)00052-1)
- [11] Steffener, J., Habeck, C., O'Shea, D., Razlighi, Q., Bherer, L., & Stern, Y. (2016). Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity. *Neurobiology of Aging*, 40, 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.014>
- [12] Xia, X., Chen, W., McDermott, J., & Han, J. J. (2017). Molecular and phenotypic biomarkers of aging [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research*, 6, Article 860. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10692.1>

Біохімічні предиктори розвитку хронічної хвороби нирок у дітей, реконвалесцентів гострого пошкодження нирок

О. В. Лавренчук^{*A,E}, І. В. Багдасарова^{A,F}, Л. В. Король^{C,E,F}, Л. Я. Мигаль^C

Державна установа «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ

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

Актуальне питання сучасної нефрології – пошук ранніх інформативних маркерів ушкодження інтерстицію нирок у реконвалесцентів гострого пошкодження нирок (ГПН).

Мета роботи – визначення інформативності наявності трансферину (ТР), церулоплазміну (ЦП) і рівнів активності лізосомних ензимів у сечі як предикторів розвитку хронічної хвороби нирок у реконвалесцентів ГПН.

Матеріали та методи. Визначали вміст ТР, ЦП, N-ацетил-β-D-глюкозамінази (НАГ) і β-галактозидази (β-ГАЛ) у сечі 41 дитини після ГПН. Пацієнтів поділили на 2 групи залежно від терміну захворювання: 1 група – 22 особи, які захворіли протягом 2017–2018 рр.; 2 група – 19 дітей із терміном захворювання понад 2 роки. Контрольна (референтна) група – 28 умовно здорових дітей.

Результати. У пацієнтів 1 групи рівні активності НАГ і β-ГАЛ вищі у 8 і 3 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). У дітей 2 групи рівні ензимів перевищували норму вчетверо, виявили альбумінурію за нормальних показників ШКФ ($p < 0,001$). Встановили зворотний кореляційний зв'язок між ШКФ і показниками активності НАГ ($r = -0,473$) і ГАЛ ($r = -0,333$), прямий зв'язок між показниками активності НАГ і ГАЛ ($r = 0,845$). Наявність і високі рівні показників ТР у 18,8 % дітей із 1 групи та у 21,0 % з 2 групи, ЦП у сечі 72,7 % хворих 1 групи та 78,9 % 2 групи свідчили за пошкодження гломерулярного апарату нирок, що прогресувало.

Висновки. Наявність ТР і ЦП у сечі та зростання їхніх кількісних показників у дітей після ГПН – ранні ознаки ушкодження гломерулярного апарату нирок. Підвищений вчетверо рівень активності ензимів при незмінених показниках ШКФ і альбумінурія свідчили про ураження інтерстицію нирок ($p < 0,001$). Дослідження, які виконали, неінвазивні, відносно дешеві, прості в застосуванні для дітей різного віку.

Ключові слова:

гостре пошкодження нирок, діти, лізосомні ферменти, трансферин, церулоплазмін, хронічна хвороба нирок.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 65-71

*E-mail:

lvi_lov@meta.ua

Biochemical predictors of chronic kidney disease in children recovering from acute kidney injury

O. V. Lavrenchuk, I. V. Bahdasarova, L. V. Korol, L. Ya. Myhal

The pressing question today is to find early informative markers for kidney interstitial injury in reconvalescents of acute kidney injury (AKI).

The aim of the study was to determine the informativeness of transferrin (TF), ceruloplasmin (CP) presence and activity level of lysosomal enzymes in urine as predictors of chronic kidney disease.

Materials and methods. The contents of TF, CP and N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) and β-galactosidase (β-GAL) in the urine of 41 children after AKI were determined. All patients were divided into 2 groups depending on the disease duration – group 1 included 22 patients with 12 months' duration, group 2 – 19 children with the disease duration of 2 years and more. The control group consisted of 28 conditionally healthy children.

Results. The levels of NAG and β-GAL were 8 and 3 times increased, respectively, in the patients from group 1 in comparison with the control group ($P < 0.001$). In the group 2 children, the enzyme levels were 4 times higher than the control, and albuminuria was observed at normal GFR ($P < 0.001$). An inverse correlation was established between GFR indices and activity levels of NAG ($r = -0.473$) and β-GAL ($r = -0.333$), and a direct correlation between activity indices of GAG and β-GAL ($r = 0.845$). The presence and high levels of TF in 18.8 % of children in group 1 and in 21.0 % in group 2, as well as urine CP in 72.7 % of patients in group 1 and in 78.9 % in group 2, is indicative of a progressive damage to the kidney glomerular apparatus.

Conclusions. The presence and increased quantitative parameters of TF and CP in the urine of children after AKI are early signs of damage to the kidney glomerular apparatus. Four times increased levels of the enzyme activity and albuminuria at unchanged GFR indicate an interstitial kidney injury ($P < 0.001$). The examinations conducted are non-invasive, relatively low cost and easy to use for children of all ages.

Key words:

acute kidney injury, children, transferrin, ceruloplasmin, chronic kidney diseases.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (1), 65-71

Биохимические предикторы развития хронической болезни почек у детей, реконвалесцентов острого повреждения почек

О. В. Лавренчук, И. В. Багдасарова, Л. В. Король, Л. Я. Мигаль

Актуальный вопрос современной нефрологии – поиск ранних информативных маркеров интерстициального нефрита у реконвалесцентов острого повреждения почек (ОПП).

Ключевые слова:

острое повреждение почек, дети, лизосомальные ферменты, трансферрин, церулоплазмин, хроническая болезнь почек.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 65-71

Цель работы – изучить информативность наличия трансферрина (ТР), церулоплазмينا (ЦП) и уровня активности лизосомальных энзимов в моче как предикторов развития хронической болезни почек у реконвалесцентов ОПП.

Материалы и методы. Определяли наличие ТР, ЦП, N-ацетил-β-D-глюкозаминдазы (НАГ) и β-галактозидазы (β-ГАЛ) в моче 41 ребенка, перенесшего ОПП. Пациентов поделили на 2 группы в зависимости от сроков заболевания: 1 группа – 22 детей, заболевших в течение 2017–2018 гг., 2 группа – 19 детей со сроком заболевания более 2 лет. Контрольная группа представлена 28 условно здоровыми детьми.

Результаты. У пациентов из 1 группы отмечено повышение уровней активности НАГ и β-ГАЛ в 8 и 3 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). У детей 2 группы уровни энзимов превышали норму в 4 раза, отмечена альбуминурия при нормальных показателях СКФ ($p < 0,001$). Установлена обратная корреляционная связь между показателями СКФ и уровнями активности НАГ ($r = -0,473$) и ГАЛ ($r = -0,333$), прямая связь между показателями активности НАГ и ГАЛ ($r = 0,845$). Наличие и высокие уровни ТР у 18,8 % детей 1 группы и 21,0 % 2 группы, ЦП в моче у 72,7 % больных 1 группы и 78,9 % 2 группы свидетельствуют о прогрессирующем повреждении гломерулярного аппарата почек.

Выводы. Наличие ТР и ЦП в моче, увеличение их количественных значений у детей после ОПП – ранние признаки повреждения гломерулярного аппарата почек. Повышенный в 4 раза уровень активности энзимов и альбуминурия при неизменных показателях СКФ свидетельствовали о поражении интерстиция почек ($p < 0,001$). Проведенные исследования неинвазивны, относительно дешевы и просты в использовании у детей разного возраста.

Актуальне питання сучасної нефрології – пошук інформативних і доступних біомаркерів для моніторингу функції нирок у динаміці в реконвалесцентів гострого пошкодження нирок (ГПН) для своєчасного визначення трансформації ГПН у хронічну хворобу нирок (ХХН) [1–4].

Endrem Z. H., Pickering J. W. пропонують оцінювати маркери пошкодження та одужання на ранніх стадіях ГПН як короткострокові результати (до 7 днів), маркери функції нирок (креатинін сироватки крові, цистатин С і швидкість клубочкової фільтрації (СКФ)) слід визначати як середні результати (від 7 днів до 3 місяців), а віддалені результати (летальність і виживаність без діалізу) розцінювали як вторинні (для їхнього прогнозування можна використовувати маркери пошкодження або функції) [1,2,5–10]. У дослідженні Н. Д. Савенкової та співавторів проаналізовано вимоги до маркерів і діагностичних тестів раннього визначення ГПН, і для визначення ступеня пошкодження нирок у динаміці спостереження за пацієнтами, які мали ГПН [2].

Останні досягнення в галузі молекулярної біології та клінічної біохімії призвели до появи перспективних біомаркерів для діагностики ГПН, але діагностику ГПН і ХХН, як і раніше, здійснюють за допомогою здебільшого сурогатних маркерів: протеїнурії, рівня креатиніну сироватки крові, швидкості клубочкової фільтрації. Зміни цих показників при ХХН свідчать про ураження нирок, але недостатньо інформативні для оцінювання наслідків ураження нирок на різних етапах захворювання в реконвалесцентів ГПН. Тому особливу увагу приділяють саме пошуку маркерів гострого та хронічного ушкодження нирок, що дасть змогу виявляти ранні патологічні зміни в нирках, диференціювати ураження різних відділів нефрону, стадію та інтенсивність фіброзу інтерстицію після ГПН [11–14].

Одна з клінічних ознак інтерстиціального нефриту – збільшення екскреції альбуміну з сечею, що є предиктором прогресування нефропатії. Визначення альбумінурії клінічно важливе для визначення прогнозу пацієнтів із ГПН, але його не застосовують як ранній і специфічний маркер через відсутність доведеної кореляції з іншими маркерами дисфункції нирок [15].

Визначення активності лизосомальних ензимів у сечі також вважають раннім і доволі інформативним діагностичним тестом, який дає змогу оцінити ступінь

пошкодження ниркової тканини (передусім канальцевого апарату), активність захворювання і його прогноз. Відомо, що лізосоми деяких клітин виконують функції, які властиві тільки цим клітинам. Найбільше діагностичне значення з-поміж них мають N-ацетил-β-D-глюкозаміназа (НАГ) та β-галактозидаза (β-ГАЛ), що розташовані здебільшого у лізосомах клітин канальцевого епітелію проксимального відділу нефрону [16–20]. Така локалізація ензимів пов'язана з їхньою функціональною зумовленістю – реабсорбцією глікопротеїнів насамперед у цій частині канальцевого апарату. В умовах розвитку ішемії, що неодмінно супроводжує виникнення та прогресування патологічного процесу в паренхімі нирок, активація цих лизосомних гідролаз настає першою. Це зумовлено їхнім метаболічним, фізіологічним і функціональним призначенням у процесах формування первинної сечі, безпосередньою участю у складних процесах реабсорбції речовин із первинної сечі [17].

Завдяки високій молекулярній масі фільтрація НАГ блокується у клубочках. Під час захворювання нирок активність НАГ у сечі підвищується, що може свідчити і про пошкодження клітин канальців, і про збільшення активності лизосом без пошкодження клітин [18, 19]. Збільшення екскреції НАГ із сечею зафіксували за наявності ГПН та інших гострих захворювань нирок різної етіології, під час впливу токсинів, після серцево-судинних операцій і трансплантації [19, 20]. Підвищену екскрецію НАГ виявляють у разі уражень гломерулярного апарату нирок (гломерулонефрит, діабетична нефропатія) [20]. У доступній фаховій літературі не виявили метааналізи щодо придатності використання НАГ під час діагностики ГПН.

Ще одним популярним і раннім біомаркером ушкодження нирок є трансферин (ТР) у сечі – протеїн, що схожий за вагою на альбумін. Він легше, ніж альбумін, фільтрується через бар'єр клубочків нирок, є чутливішим маркером пошкодження клубочків. Його екскреція має лінійну залежність з екскрецією альбуміну з сечею, що досліджено при діабетичному ураженні нирок [21, 22].

Усе частіше для оцінювання наявності нефропатії використовують визначення вмісту церулоплазміну (ЦП) у сечі. Це білок, який має більш негативний заряд, ніж альбумін, що робить його складним для фільтрації клубочками. ЦП виявили в сечі хворих на цукровий діабет із нормоальбумінурією [23–25].

Отже, незважаючи на велику кількість маркерів ниркової патології, не всі вони мають однакову діагностичну цінність. Активність низки специфічних протеїнів, цитокінів і специфічних ензимів може змінюватися під час різних захворювань і ниркових патологій, тому необхідно одночасно визначати активність відразу декількох ензимів або в комбінації зі специфічними протеїнами для посилення їхнього діагностичного значення в пацієнтів із різними захворюваннями нирок. Так, показано: KIM-1 і NGAL – відмінні біомаркери в сечі та плазмі для раннього прогнозування ГПН. Комбінації біомаркерів NGAL, цистатину С і FGF-23 необхідні для підвищення точності діагностики для виявлення ХХН. Поєднання креатиніну, цистатину С й альбуміну сечі з креатиніном поліпшує стратифікацію ризику прогресування та смертності при захворюваннях нирок, їх можна використовувати для діагностики та прогнозу віддалених наслідків ГПН [25]. Порівняння характеристичних кривих цих біомаркерів із результатами звичайних клінічних і/або біохімічних показників доводить, що жоден із цих біомаркерів самостійно не має істотної переваги [26,27].

Отже, актуальним залишається пошук маркерів раннього ушкодження нирок і систематизація наявних маркерів для прогнозування можливих ушкоджень, визначення предикторів маркерів активності та прогресування ХХН.

Аналіз відомостей фахової літератури свідчить: усі дослідження здійснені в дорослих хворих на ХХН різного походження, майже немає подібних досліджень у дітей. Крім того, більшість пацієнтів дитячого віку після покращення стану не перебувають під спостереженням нефролога, але, за даними фахової літератури, ГПН призводить до розвитку ХХН із проградієнтним безсимптомним погіршенням функції нирок до стану ХНН [9,10]. Все це зумовлює актуальність дослідження, що здійснили.

Мета роботи

Визначення інформативності вмісту ТР, ЦП у сечі та рівнів активності лізосомальних ензимів як предикторів розвитку ХХН у реконвалесцентів ГПН.

Матеріали і методи дослідження

Визначали вміст ТР, ЦП та активність лізосомних ензимів НАГ і β -ГАЛ у сечі 41 дитини після ГПН. Пацієнтів поділили на 2 групи залежно від терміну захворювання: 1 група – 22 особи, які захворіли і перебували під спостереженням протягом 2 років; 2 група – 19 дітей із терміном захворювання понад 2 роки.

Дітей обстежили у відділенні дитячої нефрології ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (клінічна база – відділення нефрології ДКЛ № 7 м. Києва). Біологічний матеріал досліджували в лабораторії біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України». Клінічний діагноз встановлювали на основі стандартних методів обстеження пацієнтів згідно з класифікацією хвороб нирок і протоколів ведення пацієнтів [4]. Усі дослідження виконали, враховуючи права пацієнтів і дотримуючись положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України (м. Київ, 2016).

Таблиця 1. Клінічні групи хворих залежно від нозологічних форм (n/%)

Нозологічна форма	Клінічні групи	
	1 група	2 група
Кількість хворих, n	22	19
Гемолітико-уремічний синдром (ГУС)	4/18,8	5/26,3
ГУС із синдромом поліорганної недостатності та сепсисом	9/40,9	9/47,3
Гемолітична анемія	5/22,7	5/26,3
Токсична нирка	4/18,8	–

Контрольна група – 28 умовно здорових дітей (без захворювань нирок).

Комплекс обстеження включав загальноприйняті рутинні методики, функціональний стан нирок оцінювали за показниками ШКФ (за Шварцом), концентраційної функції (за Зимницьким), рівнем альбумінурії (визначали в лабораторії Synlab-Ukraine LTD за допомогою стандартного набору «АЛЬБУМИН (мікроальбумінурия)» ЗАТ «Фирма ГАЛЕН»). Ураження нирок визначали за змінами в сечі пацієнтів активності НАГ і β -ГАЛ [16], рівнів концентрації в сечі ТР та ЦП [21]. У здорових людей ТР і ЦП у сечі не виявляють, їхня наявність – свідчення пошкодження гломерулярного апарату [20]. У дослідженні пацієнтів поділили за наявністю та рівнями ТР і ЦП на 3 групи: 1 – відсутність показників (відповідає нормі); 2 – показники від 0,0 до 0,9 ум. од.; 3 група – від 1 до 4 ум. од.

Матеріал опрацювали, використовуючи методи варіаційної статистики за допомогою пакету Statistica for Windows S.O., SigmaPlot2000 та непараметричних статистичних підходів (визначили критерій Колмогорова–Смирнова (критерій континуальних статистик) у поєднанні з точним методом Фішера (критерій дискретних статистик)).

Результати

Залежно від нозологічного чинника, що викликав ГПН, і терміну захворювання хворих поділили на групи (табл. 1).

Аналіз показників вмісту ТР показав його відсутність у сечі 56,4 % дітей обох груп; це слід вважати відсутністю гломерулярного пошкодження або його швидким відновленням. У 23,4 % пацієнтів 1 та 2 груп зареєстрували помірне зростання рівня ТР (від 0,0 до 0,5 ум. од.), а в 18,8 % дітей із 1 групи і 21,0 % із 2 групи рівень ТР вищий за 0,9 ум. од., це свідчило про пошкодження гломерулярного апарату нирок, що прогресує (рис. 1).

Вміст ЦП у сечі 72,7 % хворих 1 групи і 78,9 % 2 групи – від 1 до 4 ум. од.; у 21,9 % дітей обох груп ЦП не виявили (рис. 2).

У всіх реконвалесцентів ГПН проаналізували рівні лізосомальних ензимів в обох групах загалом (табл. 2) та окремо за нозологічними формами (табл. 3).

За даними, що наведені в таблиці 2, рівень активності НАГ перевищував норму у 8 разів, β -ГАЛ – утричі в дітей 1 групи, які мали ГПН протягом року ($p < 0,001$). У пацієнтів із катамнезом понад 2 роки рівні активності ензимів знижувались, але перевищення норми становило до 4 разів ($p < 0,001$).

Аналіз рівнів активності лізосомних ензимів за нозологічними формами встановив найвищі показники

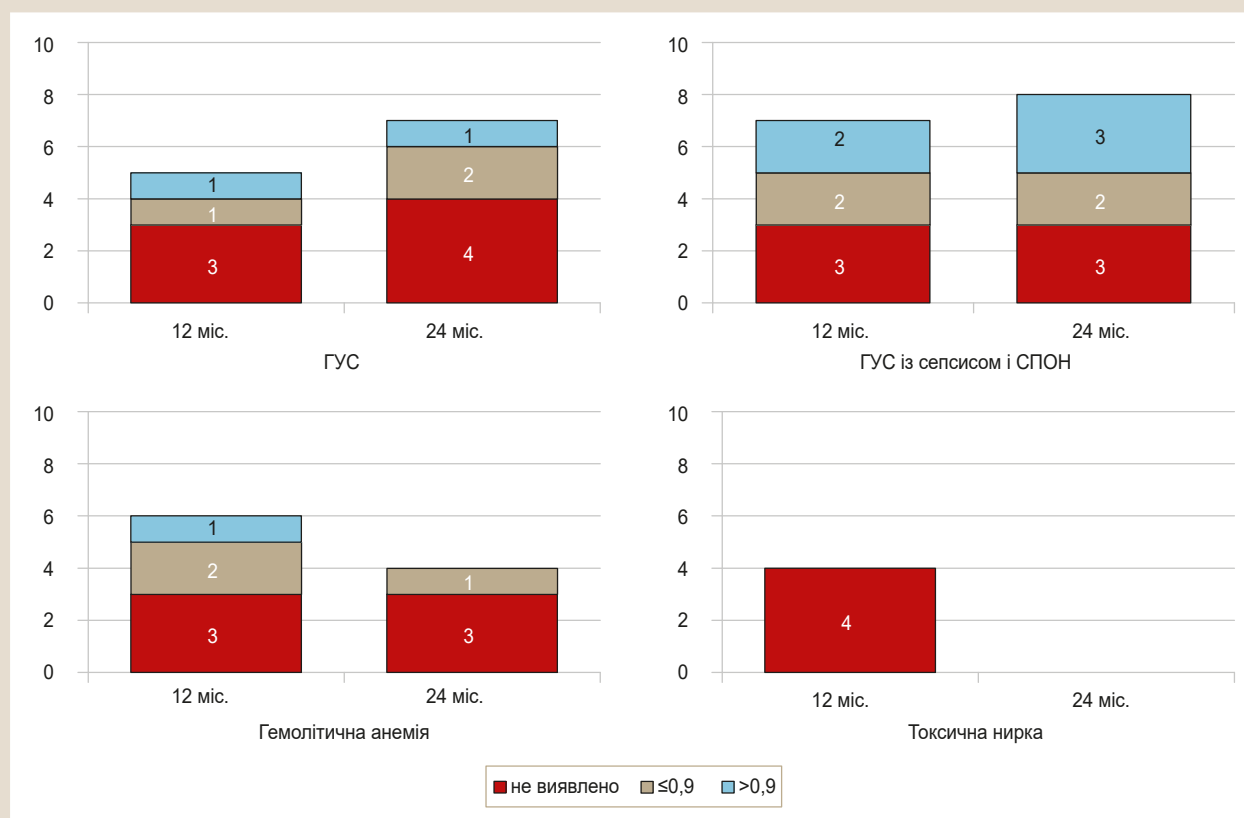


Рис. 1. Рівень трансферину сечі в дітей через 12 і 24 місяці після ГПН залежно від нозологічного чинника (дані наведено в абсолютних показниках за діапазонами трансферину: не виявлено, виявлено ≤0,9 ум. од. чи >0,9 ум. од.).

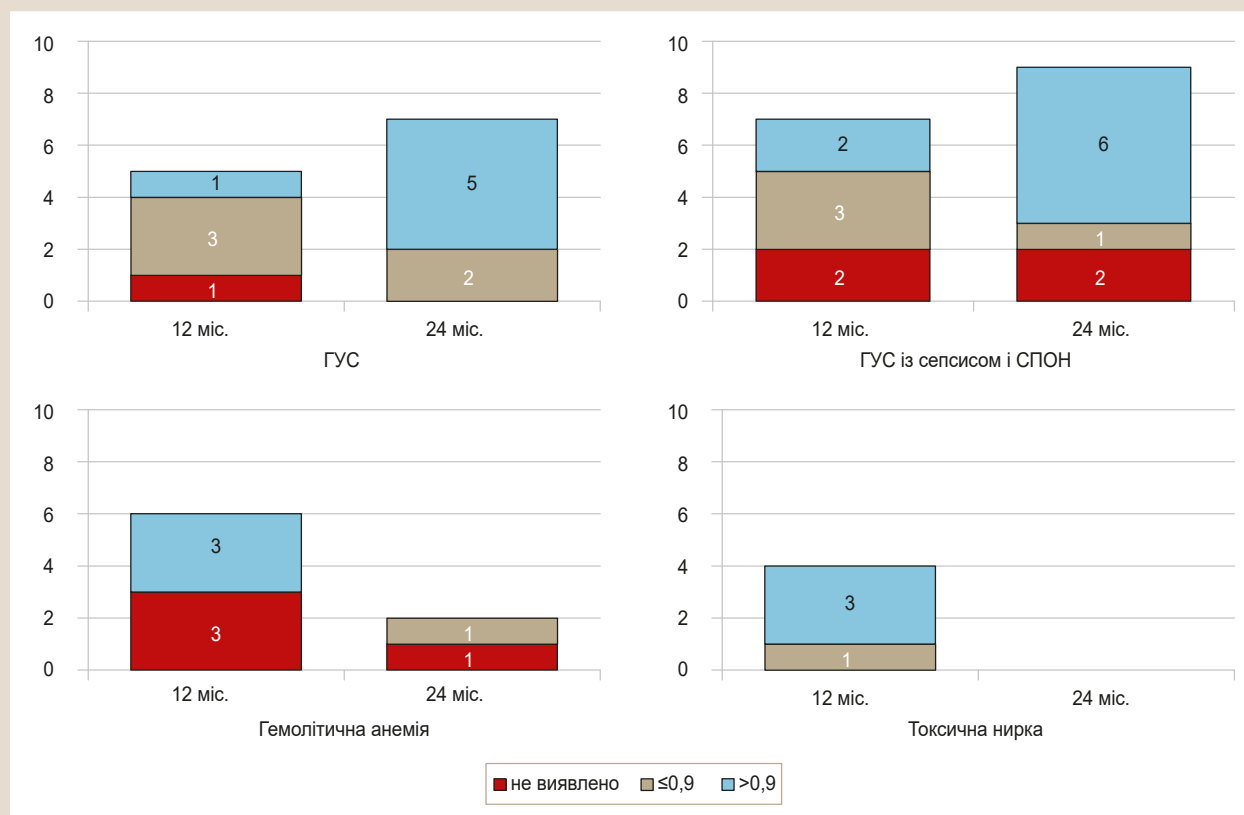


Рис. 2. Рівень церулоплазміну сечі в дітей через 12 та 24 місяці після ГПН залежно від нозологічного чинника (дані наведено в абсолютних показниках за діапазонами трансферину: не виявлено, виявлено ≤0,9 ум. од. чи >0,9 ум. од.).

активності НАГ у хворих 1 групи спостереження з гемолітико-уремічним синдромом (ГУС) і гемолітичною анемією (ГА), найнижчий – у дітей із токсичною ниркою. У 2 групі спостереження зареєстрували найбільший рівень активності НАГ у дітей із ГУС, а β-ГАЛ – у хворих із ГУС, що поєднаний із синдромом поліорганної недостатності (СПОН), сепсисом і ГА. У реконвалесцентів ГПН із токсичною ниркою активність НАГ і β-ГАЛ відсутня.

Для визначення інформативності рівнів активності лізосомних ферментів як прогностичних маркерів функціонального стану канальцевого та гломерулярного апарату нирок рівні НАГ, β-ГАЛ зіставляли з показниками ШКФ у 20 пацієнтів через рік після ГПН. Виявили, що ШКФ залишалась низькою у 20 % хворих, високий рівень активності лізосомних ферментів визначили у 75 % дітей через 12 місяців після ГПН. Встановили зворотний кореляційний зв'язок між ШКФ і показниками активності НАГ ($r = -0,473$) і ГАЛ ($r = -0,333$), прямий зв'язок між показниками активності НАГ і ГАЛ ($r = 0,845$) ($p < 0,001$).

Індивідуальний аналіз показників ТР, ЦП, НАГ і β-ГАЛ показав: в 1 дитини ТР і ЦП відсутні в гострому стані, і в динаміці спостереження, а рівні НАГ і β-ГАЛ майже відповідали нормативним показникам – 18 і 12 при нормі 15 і 10 відповідно. Це взагалі ставить під сумнів наявність ГПН у хворого. У 2 пацієнтів прогресивне зростання рівнів НАГ 554/1019 і β-ГАЛ 90/259 та 192/275 і 45/117 мкмоль/год/ммоль креатиніну корелювало з високими показниками рівнів креатиніну, сечовини в сироватці крові, зниженням ШКФ і підвищенням альбумінурії. Така негативна динаміка дала змогу діагностувати ХХН 2 ступеня: інтерстиціальний нефрит, ХНН 1 стадії через 12 місяців від початку ГПН, вчасно призначити симптоматичну й нефропротективну терапію.

Обговорення

Незважаючи на невисоку поширеність ХХН у дитячому віці, за даними фахової літератури, – від 15,0 % до 74,7 % випадків на 1 млн дітей, ступінь і термін гострого ушкодження нирок у дітей – провідні фактори прогресування і формування ХХН [5,8,10]. Goldstein S. L., Devarajan P. довели, що моніторинг функціонального стану нирок у дітей після ГПН дасть змогу визначити наявність прогресування ХХН або його відсутність і призначити профілактичне лікування [8]. За даними D. J. Askenazi у 4 % у 176 дітей, які мали ГПН, діагностували зниження функції нирок до застосування діалізу [8,10]. Тому пошук і визначення найінформативніших маркерів зниження функції нирок, що прогресує, в таких пацієнтів є актуальним і важливим.

Ця робота є першою в Україні, де не досліджували такі біомаркери латентного прогресування інтерстиціального нефриту, як ТР, ЦП і лізосомні ферменти сечі у хворих, які мали ГПН, у динаміці спостереження. На жаль, в доступній іноземній фаховій літературі подібних досліджень також не виявили.

Відомо, що ТР і ЦП – глобуліни плазми крові, за молекулярною масою та більш негативному заряду, ніж альбумін, не мають виявлятися в сечі здорових людей різних вікових груп. Клубочковий фільтраційний бар'єр пропускає протеїни залежно від їхньої молекулярної

Таблиця 2. Показники активності лізосомальних ферментів у хворих після ГПН (Ме /25; 75 %)

Клінічна група	НАГ	β-ГАЛ
	мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі	
Група 1	87 / 46; 193*	34 / 22; 45*
Група 2	49 / 31; 109*	35 / 25; 44*
Референтна група (група умовно здорових дітей)	15 / 11; 18	10 / 6; 13

*: $p < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3. Рівень лізосомних ферментів у сечі хворих після ГПН (Ме/25; 75 %)

Нозологічна форма	1 група		2 група	
	НАГ	β-ГАЛ	НАГ	β-ГАЛ
	мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі			
ГУС	58 / 54; 106	40 / 32; 43	107 / 23; 157	18 / 17; 88
ГУС + СПОН + сепсис	87 / 51; 338	69 / 31; 82	49 / 31; 63	38 / 26; 44
Гемолітична анемія	165 / 147; 333	68 / 66; 72	37 / 36; 38	35 / 35; 38
Токсична нирка	31 / 21; 48	20 / 17; 31	–	–
Референтна група	15 / 11; 18	10 / 6; 13		
	$p_{1-5} = 0,002$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} = 0,002$	$p_{1-5} = 0,002$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,025$	$p_{1-5} = 0,002$ $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-5} = 0,012$	$p_{2-5} = 0,003$ $p_{3-5} < 0,001$

маси та заряду. В нормі гломерулярні базальні мембрани нефрону здатні пропускати протеїни, розмір яких не перевищує 4 нм, а молекулярна маса не перевищує 70 кДа [22,23].

У разі ураження клубочків та/чи канальців нирок залежно від локалізації патологічного процесу в нефроні змінюється склад і кількість протеїнів у сечі, що може бути пов'язано з утратою поліаніонного шару або з порушенням цілісності гломерулярних базальних мембран, унаслідок чого через незаряджений бар'єр у сечу потрапляють і низькомолекулярні протеїни (альбумін, трансферин), і середньомолекулярні протеїни [24–26].

ТР, дуже схожий на альбумін за вагою, легше фільтрується через клубочковий бар'єр, ніж альбумін, оскільки має менш аніонний заряд. ТР вважають чутливішим маркером пошкодження клубочків, а його екскреція з сечею має хороший лінійний зв'язок з екскрецією альбуміну з сечею та прогнозує розвиток альбумінурії у пацієнтів із нормоальбумінурією. ЦП – основний мідрьмісний протеїн у крові (молекулярна маса = 151 кДа) і має більш негативний заряд, ніж альбумін, що ускладнює фільтрацію клубочками. ЦП у сечі виявили в пацієнтів із нормоальбумінурією, і його збільшення в сечі має прогностичне значення для розвитку альбумінурії [15,22].

Отже, результати цього дослідження щодо наявності ТР і ЦП у сечі дітей після ГПН, на нашу думку, можуть бути ознакою ушкодження гломерулярного апарату нирок і, відповідно, розвитку ХХН після ГПН. У динаміці спостереження у 23,4 % пацієнтів зареєстрували помірне зростання рівня ТР у сечі, а у 21,0 % дітей визначили максимально високий рівень ТР у сечі (понад 0,9 ум. од.); у 78,9 % осіб – ЦП у сечі (понад 1 ум. од.) у катамнезі. Це, на нашу думку, свідчить про стійке ушкодження клубочків нирок, що прогресує. Відомо також, що підвищене виділення з сечею кількох білків плазми з різним молекулярним радіусом <55 кДа і різними ізоелектричними точками (pI), як-от IgG, ЦП,

ТР, незалежно один від одного передую розвитку мікроальбумінурії [27,28].

НАГ і β -ГАЛ – лізосомні ензими, які виявляють здебільшого в проксимальних канальцях, тому збільшення їхньої активності в сечі свідчило про пошкодження клітин цих канальців [16–20]. Через 12 місяців після ГПН у 75 % дітей рівень активності НАГ і β -ГАЛ у сечі істотно підвищений, а показники ШКФ та альбуміну в сечі не змінені. У хворих із катамнезом понад 2 роки рівні активності ензимів поступово знижувались, але залишалися вчетверо вищими за норму ($p < 0,001$).

Результати дослідження вказують, що показники активності лізосомних ензимів НАГ і ГАЛ є більш раннім та інформативним маркером торпідного перебігу інтерстиціального нефриту з формуванням ХХН і прогресивним зниженням функції нирок, ніж показники ШКФ у реконвалесцентів ГПН.

Висновки

1. Наявність ТР і ЦП у сечі та зростання їхніх кількісних показників у дітей після ГПН – рання ознака ушкодження гломерулярного апарату нирок.

2. Рівні активності лізосомних ензимів НАГ перевищували норму у 8 разів, а ГАЛ утричі у хворих, які мали ГПН протягом року.

3. У динаміці спостереження понад 2 роки рівні активності ензимів знижувались, але вчетверо перевищували норму при незмінених показниках ШКФ і альбумінурії ($p < 0,001$).

4. Здійснені дослідження неінвазивні, відносно дешеві та прості в застосуванні для дітей різного віку.

Перспективи подальших досліджень полягають у зіставленні інформативності рівнів креатиніну та цистатину С у сироватці крові для ранньої діагностики ХХН, розробці алгоритму поглибленого обстеження реконвалесцентів ГПН у спеціалізованих відділеннях.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»: «Вивчити наслідки гострого пошкодження нирок у дітей», № держреєстрації 0117U002121.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 02.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 24.09.2020

Відомості про авторів:

Лавренчук О. В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник відділу дитячої нефрології, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Багдасарова І. В., д-р мед. наук, професор, зав. відділу дитячої нефрології, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Король Л. В., д-р біол. наук, зав. лабораторії біохімії, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Мигаль Л. Я., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник лабораторії біохімії, ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Lavrenchuk O. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Department of Pediatric Nephrology, SI "Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Bahdasarova I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Nephrology, SI "Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Korol L. V., PhD, DSc, Head of the Laboratory of Biochemistry, SI "Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Myhal L. Ya., MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Biochemistry, SI "Institute of Nephrology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Лавренчук О. В., д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела детской нефрологии, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.

Багдасарова И. В., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом детской нефрологии, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.

Король Л. В., д-р биол. наук, зав. лабораторией биохимии, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.

Мигаль Л. Я., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии, ГУ «Институт нефрологии НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I / А. В. Смирнов и др. *Нефрология*. 2016. Т. 20. № 1. С. 79-104.
- [2] Савенкова Н. Д., Панков Е. А. Нерешенные проблемы острого повреждения почек у детей. *Нефрология*. 2015. Т. 19. № 3. С. 9-19.
- [3] US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States / R. Saran et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015. Vol. 66. Issue 1. Suppl. 1. P. S1-S305. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.001>
- [4] Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012. Vol. 2. Issue 1. P. 1-138. <https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/2/issue/1>
- [5] Coca S. G., Singanamala S., Parikh C. R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International*. 2012. Vol. 81. Issue 5. P. 442-448. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>
- [6] CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings / C. J. Wong et al. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012. Vol. 60. Issue 6. P. 1002-1011. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.018>
- [7] Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. *World Health Organization*. URL : https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
- [8] Goldstein S. L. Acute Kidney Injury in Children and Its Potential Consequences in Adulthood. *Blood Purification*. 2012. Vol. 33. Issue 1-3. P. 131-137. <https://doi.org/10.1159/000334143>
- [9] Epidemiology of chronic kidney disease in children / J. Harambat, K. J. van Stralen, J. J. Kim, E. J. Tizard. *Pediatric Nephrology*. 2012. Vol. 27. Issue 3. P. 363-373. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>
- [10] 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure / D. J. Askenazi et al. *Kidney International*. 2006. Vol. 69. Issue 1. P. 184-189. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000032>
- [11] Araki S. Novel biomarkers for diabetic nephropathy. *Rinsho Byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology*. 2014. Vol. 62. Issue 2. P. 171-179.
- [12] Khan Z., Pandey M. Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2014. Vol. 21. Issue 4. P. 294-299. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.07.003>
- [13] L-FABP: A novel biomarker of kidney disease / Y. Xu et al. *Clinica Chimica Acta*. 2015. Vol. 445. P. 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.017>
- [14] Wasung M. E., Chawla L. S., Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clinica Chimica Acta*. 2015. Vol. 438. P. 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.039>
- [15] Marchewka Z., Kuźniar J., Długosz A. Enzymuria and β_2 -Mikroglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies. *International Urology and Nephrology*. 2001. Vol. 33. Issue 4. P. 673-676. <https://doi.org/10.1023/a:1020523016981>
- [16] Mohkam M., Ghafari A. The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. *Journal of Pediatric*

- Nephrology*. 2015. Vol. 3. Issue 3. P. 84-91. <https://doi.org/10.22037/jpn.v3i3.9365>
- [17] Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as Predictors of Incident CKD Stage 3: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / N. A. Bhavsar, A. Köttgen, J. Coresh, B. C. Astor. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012. Vol. 60. Issue 2. P. 233-240. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.02.336>
 - [18] Price R. G. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clinical Nephrology*. 1992. Vol. 38. Suppl. 1. P. S14-S19.
 - [19] Urinary N-Acetyl-β-(D)-Glucosaminidase Activity and Kidney Injury Molecule-1 Level Are Associated with Adverse Outcomes in Acute Renal Failure / O. Liangos et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007. Vol. 18. Issue 3. P. 904-912. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030221>
 - [20] Urinary N-acetyl-β-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis / C. Bazzi et al. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002. Vol. 17. Issue 11. P. 1890-1896. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.1890>
 - [21] Parallel Increase in Urinary Excretion Rates of Immunoglobulin G, Ceruloplasmin, Transferrin, and Orosomucoid in Normoalbuminuric Type 2 Diabetic Patients / T. Narita et al. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. Issue 5. P. 1176-1181. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1176>
 - [22] Urinary transferrin as an early biomarker of diabetic nephropathy / B. Terzic et al. *Vojnosanitetski Pregled*. 2019. Vol. 76. Issue 6. P. 615-619. <https://doi.org/10.2298/vsp170808138t>
 - [23] Increased Urinary Excretions of Immunoglobulin G, Ceruloplasmin, and Transferrin Predict Development of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes / T. Narita, M. Hosoba, M. Kakei, S. Ito. *Diabetes Care*. 2005. Vol. 29. Issue 1. P. 142-144. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1063>
 - [24] Serum Levels and Urinary Excretion of Tenascin-C and TIMP-1 in Acute Kidney Injury / H. Ozkan et al. *Clinical Laboratory*. 2019. Vol. 65. Issue 10. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190233>
 - [25] Lee S. Y., Choi M. E. Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. *Pediatric Nephrology*. 2015. Vol. 30. Issue 7. P. 1063-1075. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2888-2>
 - [26] New urinary biomarkers for diabetic kidney disease / C. Wang, C. Li, W. Gong, T. Lou. *Biomarker Research*. 2013. Vol. 1. Issue 1. P. 9. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-1-9>
 - [27] Comparison of Urinary Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury After Cardiopulmonary Bypass Surgery in Infants and Young Children / J. Zheng et al. *Pediatric Cardiology*. 2013. Vol. 34. Issue 4. P. 880-886. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0563-6>
 - [28] Lopez-Giacoman S., Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World Journal of Nephrology*. 2015. Vol. 4. Issue 1. P. 57-73. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.57>
- References**
- [1] Smirnov, A. V., Dobronravov, V. A., & Working group members of the Association of Nephrologists of Russia. (2016). Natsional'nye rekomendatsii. Ostroe povrezhdeniye pochek: osnovnye printsipy diagnostiki, profilaktiki i terapii. Chast' I [National guidelines. Acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I]. *Nefrologiya*, 20(1), 79-104. [in Russian].
 - [2] Savenkova, N. D., & Pankov, E. A. (2015). Nereshennyye problemy ostrogo povrezhdeniya pochek u detei [Acute kidney injury unsolved problems in children]. *Nefrologiya*, 19(3), 9-19. [in Russian].
 - [3] Saran, R., Li, Y., Robinson, B., Ayanian, J., Balkrishnan, R., Bragg-Gresham, J., Chen, J. T., Cope, E., Gipson, D., He, K., Herman, W., Heung, M., Hirth, R. A., Jacobsen, S. S., Kalantar-Zadeh, K., Kovesdy, C. P., Leichtman, A. B., Lu, Y., Molnar, M. Z., Morgenstern, H., ... Abbott, K. C. (2015). US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(1, Suppl. 1), S1-S305. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.001>
 - [4] Acute Kidney Injury Work Group. (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*, 2(1), 1-138. <https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/2/issue/1>
 - [5] Coca, S. G., Singanamala, S., & Parikh, C. R. (2012). Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney International*, 81(5), 442-448. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>
 - [6] Wong, C. J., Moxey-Mims, M., Jerry-Fluker, J., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2012). CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(6), 1002-1011. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.018>
 - [7] World Health Organization. (n.d.). *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016*. WHO. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
 - [8] Goldstein, S. L. (2012). Acute Kidney Injury in Children and Its Potential Consequences in Adulthood. *Blood Purification*, 33(1-3), 131-137. <https://doi.org/10.1159/000334143>
 - [9] Harambat, J., van Stralen, K. J., Kim, J. J., & Tizard, E. J. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology*, 27(3), 363-373. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1>
 - [10] Askenazi, D. J., Feig, D. I., Graham, N. M., Hui-Stickle, S., & Goldstein, S. L. (2006). 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney International*, 69(1), 184-189. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000032>
 - [11] Araki, S. (2014). Novel biomarkers for diabetic nephropathy. *Rinsho Byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology*, 62(2), 171-179.
 - [12] Khan, Z., & Pandey, M. (2014). Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 21(4), 294-299. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.07.003>
 - [13] Xu, Y., Xie, Y., Shao, X., Ni, Z., & Mou, S. (2015). L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clinica Chimica Acta*, 445, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.017>
 - [14] Wasung, M. E., Chawla, L. S., & Madero, M. (2015). Biomarkers of renal function, which and when? *Clinica Chimica Acta*, 438, 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.039>
 - [15] Marchewka, Z., Kuźniar, J., & Długosz, A. (2001). Enzymuria and β₂-Mikroglobulinuria in the assessment of the influence of proteinuria on the progression of glomerulopathies. *International Urology and Nephrology*, 33(4), 673-676. <https://doi.org/10.1023/a:1020523016981>
 - [16] Mohkam, M., & Ghafari, A. (2015). The Role of Urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in Diagnosis of Kidney Diseases. *Journal of Pediatric Nephrology*, 3(3), 84-91. <https://doi.org/10.22037/jpn.v3i3.9365>
 - [17] Bhavsar, N. A., Köttgen, A., Coresh, J., & Astor, B. C. (2012). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) as Predictors of Incident CKD Stage 3: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 60(2), 233-240. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.02.336>
 - [18] Price, R. G. (1992). The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clinical Nephrology*, 38(Suppl. 1), S14-S19.
 - [19] Liangos, O., Perianayagam, M. C., Vaidya, V. S., Han, W. K., Wald, R., Tighiouart, H., MacKinnon, R. W., Li, L., Balakrishnan, V. S., Pereira, B. J., Bonventre, J. V., & Jaber, B. L. (2007). Urinary N-Acetyl-β-(D)-Glucosaminidase Activity and Kidney Injury Molecule-1 Level Are Associated with Adverse Outcomes in Acute Renal Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(3), 904-912. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006030221>
 - [20] Bazzi, C., Petrini, C., Rizza, V., Arrigo, G., Napodano, P., Paparella, M., & D'Amico, G. (2002). Urinary N-acetyl-β-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(11), 1890-1896. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.11.1890>
 - [21] Narita, T., Sasaki, H., Hosoba, M., Miura, T., Yoshioka, N., Morii, T., Shimotomai, T., Koshimura, J., Fujita, H., Kakei, M., & Ito, S. (2004). Parallel Increase in Urinary Excretion Rates of Immunoglobulin G, Ceruloplasmin, Transferrin, and Orosomucoid in Normoalbuminuric Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 27(5), 1176-1181. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.5.1176>
 - [22] Terzic, B., Stanojevic, I., Radojicic, Z., Resan, M., Petrovic, D., Maksic, D., Djekic, J., Ristic, P., Petrovic, M., & Mijuskovic, M. (2019). Urinary transferrin as an early biomarker of diabetic nephropathy. *Vojnosanitetski Pregled*, 76(6), 615-619. <https://doi.org/10.2298/vsp170808138t>
 - [23] Narita, T., Hosoba, M., Kakei, M., & Ito, S. (2005). Increased Urinary Excretions of Immunoglobulin G, Ceruloplasmin, and Transferrin Predict Development of Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 29(1), 142-144. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1063>
 - [24] Ozkan, H., Okuturlar, Y., Koçoğlu, H., Hursitoglu, M., Gedikbasi, A., Utku, İ. K., Okuturlar, O., Dogan, H., Serin, S. O., Harmankaya, O., Demir, E., & Demir, B. (2019). Serum Levels and Urinary Excretion of Tenascin-C and TIMP-1 in Acute Kidney Injury. *Clinical Laboratory*, 65(10). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190233>
 - [25] Lee, S. Y., & Choi, M. E. (2015). Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy: beyond albuminuria. *Pediatric Nephrology*, 30(7), 1063-1075. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2888-2>
 - [26] Wang, C., Li, C., Gong, W., & Lou, T. (2013). New urinary biomarkers for diabetic kidney disease. *Biomarker Research*, 1(1), Article 9. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-1-9>
 - [27] Zheng, J., Xiao, Y., Yao, Y., Xu, G., Li, C., Zhang, Q., Li, H., & Han, L. (2013). Comparison of Urinary Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury After Cardiopulmonary Bypass Surgery in Infants and Young Children. *Pediatric Cardiology*, 34(4), 880-886. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0563-6>
 - [28] Lopez-Giacoman, S., & Madero, M. (2015). Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World Journal of Nephrology*, 4(1), 57-73. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.57>

Value of urinary adiponectin, VCAM-1 and RBP 4 in early diagnosis of kidney damage in children with type 1 diabetes mellitus

I. O. Vikhrova  *B-D, A. M. Loboda  A,C-F

Sumy State 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

Key words:

diabetes mellitus, diabetic nephropathy, children, biomarkers, adiponectin, VCAM-1, RBP 4.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 72-76

*E-mail:
i.shandyba@med.
sumdu.edu.ua

Aim. The aim of the current study was to investigate urinary adiponectin, VCAM-1, and RBP 4 levels in children depending on the diabetes duration.

Materials and methods. The study involved 55 subjects, including 47 children with type 1 diabetes mellitus and eight children without diabetes and kidney disease history. Participants with diabetes were stratified into three groups, depending on the diabetes duration: <1 year (11 people), 1–5 years (24 people) and >5 years (12 people). According to the Order of the Ministry of Health of Ukraine, dated April 27, 2006, No. 254 on providing medical care to children in the specialty “Pediatric Endocrinology”, we examined the children and diagnosed type 1 diabetes mellitus. Chemiluminescence signals of adiponectin, VCAM-1, and RBP4 in urine were analyzed with Bio-Rad ChemiDoc Touch using a Proteome Profiler Human Kidney Biomarker Antibody Array (R&D Systems, Minneapolis, USA). We used descriptive statistics and nonparametric methods (contingency tables and Spearman’s rank correlation coefficient (r)) for the statistical analysis of study materials. Statistically significant differences were indicated by P values <0.05.

Results. Urinary adiponectin, VCAM-1, and RBP 4 levels statistically increased within the first year after diagnosing type 1 diabetes in children. Adiponectin was strongly correlated with VCAM-1 ($r = 0.636$, $P = 0.026$), and RBP 4 ($r = 0.650$, $P = 0.022$). Urinary adiponectin levels showed a statistically significant correlation with GFR ($r = 0.007$).

Conclusions. Serum creatinine and GFR are ineffective as diagnostic indicators of kidney damage in children with diabetes mellitus at the incipient stages. Adiponectin in children’s urine can be used as a non-invasive kidney damage marker in the early years of type 1 diabetes. Adiponectin, VCAM-1, and RBP 4 measurements would allow an early prediction and evaluation of both tubular and glomerular kidney damage in children with diabetes.

Ключові слова:

цукровий діабет, діабетична нефропатія, діти, біомаркери, адипонектин, VCAM-1, RBP 4.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 72-76

Значення адипонектину, VCAM-1 і RBP 4 сечі для ранньої діагностики ураження нирок у дітей із цукровим діабетом 1 типу

I. O. Віхрова, А. М. Лобода

Мета роботи – дослідити рівень адипонектину, VCAM-1 та RBP 4 у сечі дітей залежно від тривалості діабету.

Матеріали та методи. Здійснили комплексне обстеження 55 осіб: 47 дітей із цукровим діабетом 1 типу та 8 практично здорових дітей без діабету, репрезентативних за віком та статтю. Залежно від тривалості захворювання пацієнтів поділили так: з уперше виявленим цукровим діабетом 1 типу – 11 осіб, із тривалістю хвороби від 1 до 5 років – 24 дитини, з перебігом захворювання понад 5 років – 12 осіб. Дітей обстежили згідно з наказом МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. щодо надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Проаналізували інтенсивність хемілюмінесценції адипонектину, VCAM-1 і RBP 4 за допомогою Bio-Rad ChemiDoc Touch, використовуючи Proteome Profiler Human Kidney Biomarker Array (R&D Systems, Minneapolis, USA). Матеріал для дослідження біомаркерів – сеча здорових дітей і хворих на цукровий діабет 1 типу. Для статистичного аналізу результатів використовували описову статистику та непараметричні методи (таблиці спряженості, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена).

Результати. Рівень адипонектину, VCAM-1 і RBP 4 у сечі дітей статистично збільшувався вже в перший рік захворювання на цукровий діабет 1 типу. Уринарний адипонектин показав істотну динаміку протягом усього періоду дослідження. Рівень адипонектину в сечі значно корелював із VCAM-1 ($r = 0,636$, $p = 0,026$) і RBP 4 ($r = 0,650$, $p = 0,022$). Коефіцієнт кореляції Спірмена між швидкістю клубочкової фільтрації та уринарними маркерами показав статистично значущу кореляцію тільки з адипонектином ($p = 0,007$).

Висновки. Сироватковий креатинін і швидкість клубочкової фільтрації не є ефективними діагностичними показниками пошкодження нирок на ранніх етапах захворювання на цукровий діабет 1 типу в дітей. Визначення рівня адипонектину в сечі дітей можна використовувати як неінвазивний індикатор ураження нирок у перші роки захворювання на цукровий діабет 1 типу. Визначення вмісту адипонектину, VCAM-1 і RBP 4 у сечі дасть змогу на ранніх стадіях прогнозувати й оцінювати стан клубочкових і тубулярних ниркових структур у дітей із цукровим діабетом 1 типу.

Значение адипонектина, VCAM-1 и RBP 4 мочи в ранней диагностике повреждения почек у детей с сахарным диабетом 1 типа

И. А. Вихрова, А. Н. Лобода

Цель работы – изучить уровень уринарного адипонектина, VCAM-1 и RBP 4 у детей в зависимости от продолжительности диабета.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 55 человек: 47 детей с сахарным диабетом 1 типа и 8 детей без диабета, репрезентативных по возрасту и полу. В зависимости от продолжительности заболевания пациентов поделили так: с впервые диагностированным сахарным диабетом 1 типа – 11 человек, с продолжительностью заболевания от 1 до 5 лет – 24 ребенка, течением болезни больше 5 лет – 12 детей. Детей обследовали согласно приказу МОЗ Украины № 254 от 27.04.2006 г. об оказании медицинской помощи детям по специальности «Детская эндокринология». Проанализировали интенсивность хемилюминесценции адипонектина, VCAM-1 и RBP 4 с помощью Bio-Rad ChemiDoc Touch, используя Proteome Profiler Human Kidney Biomarker Array (R&D Systems, Minneapolis, USA). Материал для исследования биомаркеров – моча здоровых детей и больных сахарным диабетом 1 типа. Для статистического анализа использовали дескриптивную статистику и непараметрические методы (таблицы сопряженности, коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

Результаты. Уровень адипонектина, VCAM-1 и RBP 4 в моче детей статистически увеличивался уже в первый год заболевания сахарным диабетом 1 типа. Адипонектин мочи показал значительную динамику на протяжении всего периода исследования. Уровень адипонектина значительно коррелировал с VCAM-1 ($r = 0,636$, $p = 0,026$) и RBP 4 ($r = 0,650$, $p = 0,022$). Коэффициент корреляции Спирмена между скоростью клубочковой фильтрации и маркерами в моче показал статистически значимую корреляцию только с адипонектином ($p = 0,007$).

Выводы. Сывороточный креатинин и скорость клубочковой фильтрации неэффективны в качестве диагностических маркеров повреждения почек на ранних этапах заболевания сахарным диабетом 1 типа у детей. Определение уровня адипонектина в моче детей может быть использовано как неинвазивный индикатор повреждения почек в первые годы заболевания сахарным диабетом 1 типа. Определение содержания адипонектина, VCAM-1 и RBP 4 в моче позволяет на ранних стадиях прогнозировать и оценивать состояние клубочковых и тубулярных почечных структур у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова:

сахарный диабет, диабетическая нефропатия, дети, биомаркеры, адипонектин, VCAM-1 и RBP 4.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 72-76

Diabetes mellitus is a global health problem resulting in social and economic effects. In 2019, according to the International Diabetes Federation, 463 million adults lived with diabetes, and this number is supposed to reach 578 million by 2030. More than 1.1 million children suffer from type 1 diabetes mellitus (T1DM). The overall annual increase is estimated to be around 3 %. The age-sex standardized incidence rate of T1DM in Ukrainian children and adolescents aged 0–14 years lies between 5–10 per 100,000 population per annum, and it is not so high as in the other EU countries such as Finland (62.3) or Sweden (43.2) [1]. However, the possibility of early formation (in five years of the disease duration) of micro- and macrovascular complications makes the problem of T1DM extremely actual.

Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common complications of diabetes and the leading cause of the end-stage renal disease (ESRD). The prevalence of DN among US children with T1DM is 5.8 % [2]. DN is caused by alterations in the glomerular and tubular structure and function under the influence of hyperglycemia, high blood pressure, and generates advanced glycation end products (AGEs) [3]. Uncertainty remains regarding the diagnosis of early pathological changes in the kidneys of children with diabetes. Non-invasive methods of routine screening for DN in children and adolescents with T1DM must be preferable. The gold standard for DN identification consists in the measurement of urine albumin levels. Microalbuminuria (30–300 mg/24 hr) or macroalbuminuria (>300 mg/24 hr) are conventional biomarkers of DN and its progression to ESRD, but kidney structural damage might precede the albumin excretion [2,4]. Nowadays, significant numbers of novel biomarkers were detected in urine and can be used for early identification of DN, thus improving the in-time interpretation of the disease stage and adjusting therapy, unlike with traditional diagnostics.

Adiponectin is an anti-inflammatory cytokine produced by adipose tissue, and urinary adiponectin is an independent predictor of end-stage renal disease in diabetic patients. Adiponectin reduces angiotensin-induced inflammation, has an anti-fibrotic function, and decreases oxidative stress in renal cells [5,6]. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) is a glycoprotein expressed by endothelial cells and is a major regulator of leukocyte adhesion through interaction

with $\alpha 4\beta 1$ integrin [7]. VCAM-1 expression is activated by pro-inflammatory cytokines, high glucose concentration, and stress [8]. Its expression increases in the kidneys of DN patients and correlates with albuminuria in diabetic patients. VCAM-1 urine levels indicate an early inception of DN in T1DM patients [9].

Retinol-binding protein 4 (RBP 4) represents the family of lipocalins produced in the liver and mature adipocytes. Its filtration processes occur in the glomerulus, and then the RBP 4 is almost completely reabsorbed in the renal proximal tubules. Some sources claim, that an increase in RBP 4 in the urine was observed in diabetes patients with macro- and microvascular complications, which confirmed the predictive role of RBP 4. Increased urinary RBP 4 levels were also present in patients with diabetes and normal albumin in urine [10,11].

Aim

The aim of this study was to investigate the features of urinary adiponectin, VCAM-1, and RBP 4 levels in children depending on the diabetes duration.

Materials and methods

The study involved 55 participants (22 girls and 33 boys) aged from 7 to 17 years, the mean age was 13.7 ± 0.4 years, including 47 patients with T1DM and eight children without diabetes.

Children with T1DM were divided into three groups depending on the diabetes duration: <1 year (11 people), 1–5 years (24 people) and >5 years (12 people). The comparison group included individuals without T1DM and with urine clinical analysis within normal physiological ranges.

Complying with the Declaration of Helsinki (adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 held in Helsinki, Finland in June 1964, and amended by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000 and revised in October 2000, Edinburgh, Scotland), the study was performed following the approval of the Ethics Committee of Sumy State University. The children and their parents were informed of the study purpose and gave a written informed consent to participate in the study.

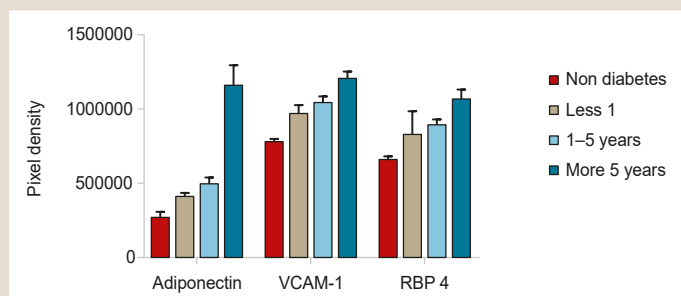


Fig. 1. The intensity of the chemiluminescence signal of the markers.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied groups (M ± m, CI)

Variables, units	Comparison group	Duration of T1DM		
		less than a year	1–5 years	over 5 years
Number of subjects, n (male/female)	8 (3/5)	11 (6/5)	24 (17/7)	12 (7/5)
Age, years old	12.50 ± 0.76 10.71–14.29	12.27 ± 1.02 10.00–14.54	13.63 ± 0.65 12.28–14.97	16.08 ± 0.38 15.25–16.92
Duration of DM, years	–	0.80 ± 0.06 0.7–0.9	3.60 ± 0.25 3.08–4.12	11.90 ± 0.97 9.76–14.04
Creatinine, μmol/l	80.24 ± 4.47 69.68–90.79	86.22 ± 3.92 77.35–95.09	97.52 ± 6.26 84.57–110.47 P = 0.032	96.36 ± 6.18 75.90–116.82 P = 0.049
GFR, ml/min/1.73 m ²	108.49 ± 15.75 71.25–145.74	88.38 ± 7.58 71.49–105.26	97.53 ± 6.84 83.38–111.68	96.46 ± 10.42 73.51–119.40

P: statistical significance relative to the comparison group.

Table 2. Increase in the intensity of signal/pixel density depending on the duration of T1DM in children

	Duration of T1DM		
	<1 year	1–5 years	>5 years
Adiponectin	1.5 times*	1.7 times*	3.9 times*
VCAM-1	1.3 times*	1.4 times*	1.6 times*
RBP 4	1.3 times*	1.3 times*	1.5 times*

*: statistical significance relative to the comparison group.

Table 3. Spearman's rank correlation coefficient (r) between GFR and urinary markers in children with T1DM

	r
GFR: Adiponectin	0.734*; P = 0.007
GFR: VCAM-1	0.345; P = 0.271
GFR: RBP 4	0.329; P = 0.189

*: statistical significance between parameters.

We diagnosed T1DM according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated April 27, 2006, No. 254 on providing medical care to children in the specialty "Pediatric Endocrinology" [12]. Creatinine-based "bedside Schwartz" formula was used to estimate glomerular filtration rate (GFR). According to the National Kidney Foundation (USA), this formula is currently considered to be the best method for assessing GFR in children (https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculatorPed).

The first morning urine sample from the enrolled children was collected in the Regional Children's Clinical Hospital in Sumy, centrifuged, and stored at -20 °C until providing an analysis. We analyzed the chemiluminescence intensity for urine adiponectin, VCAM-1 and RBP 4 in the children depending on the T1DM duration using a Proteome

Profiler Human Kidney Biomarker Antibody Array (R&D Systems, Minneapolis, USA) (https://www.rndsystems.com/products/teome-profiler-human-kidney-biomarker-array-kit_ary019). This assay is analogous to enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), but uses a membrane as a substrate rather than a plate. Urine samples were diluted, mixed with biotinylated detection antibodies, and incubated overnight with the membranes. Streptavidin-horseradish peroxidase and chemiluminescent detection reagents were applied, and a signal was amplified at each capture spot. Capture antibodies were spotted onto the membrane, with each pair of spots representing a different analyte. The membranes contained duplicate spots that represented each biomarker. The chemiluminescence signals (pixel density) from each spot of the membranes were detected with Bio-Rad ChemiDoc Touch (<https://www.bio-rad.com/>) and analyzed semi-quantitatively using Bio-Rad Image Lab Software. We pooled urine samples from each group (less than 1 year, 1–5 years, over 5 years, and the comparison). The data obtained from the study were analyzed using the GraphPad Prism 7.04 (<https://www.graphpad.com/>) and Microsoft Excel 2016 software package.

For statistical analysis of the study materials, we used descriptive statistics (mean (M), the mean error (m), confidence interval (CI)), and nonparametric methods (contingency tables for the difference between the comparison group and patients with T1DM). We calculated the statistical dependence between the rankings of two variables using Spearman's rank correlation coefficient (r). Statistically significant differences were indicated by P values <0.05.

Results

Table 1 represents clinical and demographic characteristics of the examined population. The study indicated the prevalence of males with T1DM in all groups, the general male-to-female ratio was 1.76 : 1.00. Such gender difference with a male excess is typical for populations of European origin [13]. The mean age of examined patients with T1DM was 13.73 ± 0.41 years. This result confirms that the highest incidence of T1DM is observed in 10–14-year-old patients [13].

Serum creatinine can not be an early predictor of DN because its level significantly elevated only between 1 to 5 years compared to the initial manifestation of T1DM in children.

One of the characteristic early renal functional changes in of DN includes hyperfiltration [14]. GFR, calculated according to the Schwartz creatinine-based formula, did not demonstrate any significant changes in patients with different duration of T1DM relative to the comparison group. That is why this marker and creatinine-based GFR were not effective to predict the occurrence of hyperfiltration in children with T1DM.

The analysis of contingency tables showed that urinary levels of adiponectin, VCAM-1, and RBP 4 were statistically increased in the very first year of diabetes onset in children (Fig. 1).

However, the urine adiponectin levels demonstrated greater dynamics throughout the study (Table 2).

Thus, we recommend this marker as a first line non-invasive indicator of kidney damage in children with T1DM. Urinary adiponectin was strongly correlated with

VCAM-1 ($r = 0.636$, $P = 0.026$) and RBP 4 ($r = 0.650$, $P = 0.022$). Therefore, their high levels may be foreseen in case of increased concentration of adiponectin in the urine. However, a statistically significant correlation with GFR was relevant only for urinary adiponectin. Neither VCAM-1 nor RBP 4 indicated changes of GFR (Table 3).

Thus, urinary adiponectin is more indicative of glomerular dysfunction in patients with T1DM, while VCAM-1 and RBP 4 illustrate the tubular apparatus impairment. The subsequent development of a biomarker panel that contains these three biomarkers would reliably and early predict and evaluate both tubular and glomerular kidney damage in children with T1DM.

Discussion

The prevalence of diabetes is increasing and has already pandemic proportions. Diagnosis of DN at incipient stages can improve treatment and the quality of life in patients with T1DM [1–3]. Albuminuria is a standard biomarker for the diagnosis of DN, but it has different limitations. Several biomarkers of renal dysfunction can precede microalbuminuria, assuming its presence after overt kidney failure has already occurred [15]. Hyperglycemia leads to the formation of AGEs that contribute to the proliferation and hypertrophy of renal cells. There occurs an activation of NADPH oxidase and increased release of reactive oxygen species (ROS), which activates protein kinase C (PKC), a mitogen-activated protein (MAP), and NF- κ B resulting in the overproduction of extracellular matrix proteins. Extracellular matrix accumulation in the tubular cells may be a significant factor for renal failure progression in diabetic patients [3,16]. Nevertheless, both renal tubules and glomeruli are heavily involved in the pathogenesis of DN [10]. We have identified several glomerular and tubular biomarkers predicting DN onset or progression in line with this. They are essential in early diagnostics, especially in normoalbuminuric diabetic patients with normal GFR [10,17].

Decreased concentration of plasma adiponectin is associated with insulin resistance in diabetes and metabolic syndrome [6]. Adiponectin prevents kidney podocytes from cell death by apoptosis, therefore, it is involved in recovery of renal function in diabetic conditions [18]. It also protects both kidney glomeruli and tubules. Glomerular cells express adiponectin receptor 1 (AdipoR1). AdipoR1 can activate adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) and plays a vital role in controlling oxidative stress and cell survival within the glomerulus [6,19]. The serum level of adiponectin was significantly elevated in children with poor T1DM control; it was directly associated with HbA1c and negatively correlated with the disease/year [20]. Elevated adiponectin levels in urine were associated with rapid GFR decline, CKD incidence, and persistent DN over six years in adults with T1DM [5]. Yamakado S. et al. have found that urinary adiponectin could be a new diagnostic index for assessing CKD related to diabetic nephropathy in adults [21]. Our study has established an essential role of urinary adiponectin as an early marker of glomerular damage in pediatric patients with T1DM.

Hyperglycemia impairs vascular endothelial cell function, probably in part owing to oxidation of low-density lipoprotein (LDL) and increased formation of free radicals. Free

radicals stimulate the release of proinflammatory cytokines, which induce the expression of adhesion molecules, including VCAM-1 [22]. VCAM-1 expression is directly activated by high glucose concentration [8]. Urine proteome analysis indicates that VCAM-1 is the most relevant protein for earlier stages DN diagnosis. The renal filtration function declines, and urinary albumin excretion levels increase progressively with an elevation in serum VCAM-1 levels [9,23,24]. VCAM-1 level was significantly higher in microalbuminuric patients, so it may be used as a predictive marker for risk stratification for nephropathy development and progression [24]. However, there are no studies that describe the role of urinary VCAM-1 in DN in children with T1DM. Therefore, our finding of VCAM-1 as a marker of kidney tubular apparatus lesion is novel and important.

Similar to adiponectin, RBP 4 is involved in mechanisms of insulin resistance. It induces an enzyme expression in hepatocytes (mainly phosphoenolpyruvate carboxykinase) in the gluconeogenesis and impairs insulin signaling pathways in skeletal muscle [11,25]. Serum RBP 4 positively correlates with diabetes duration, glucose level, HbA1c, and urine albumin-to-creatinine ratio (ACR). Negative correlations between serum RBP 4 and GFR illustrate that a decrease in GFR could lead to accumulation of RBP 4 in the systemic circulation [11]. This marker is filtered at the glomerulus and entirely reabsorbed in the proximal tubule. Thus, RBP 4 is one of the most sensitive functional biomarkers of proximal tubule damage [10,11]. Urinary RBP 4 excretion is elevated in diabetic subjects and correlates with urinary albumin excretion, serum and urine creatinine, GFR, indicating its potential clinical application as a marker of early DN [10,26]. Increased urinary excretion of RBP 4 could suggest that proximal tubular dysfunction may occur independently of glomerular alteration [10]. Our study has also shown that RBP 4 in the urine may indicate a tubular injury and serve as a tool for clinical monitoring of DN development and progression in children with T1DM.

Adiponectin, VCAM-1, and RBP 4 can serve as indicators of treatment effectiveness. Reducing angiotensin II levels by ACE inhibition may have a multifactorial effect on decreasing albuminuria, including reducing adhesion molecules and diminishing glomerular filtration pressure, as well as preventing the promotion of profibrotic pathways [22].

Conclusions

1. Serum creatinine could not be an early predictor of DN because its level was significantly elevated only between 1 to 5 years from the initial manifestation of T1DM in children.
2. Creatinine-based glomerular filtration rate calculation did not effectively predict hyperfiltration occurrence in children with T1DM.
3. Urinary adiponectin can be recommended as a first-line non-invasive kidney damage indicator in children with T1DM.
4. Urinary adiponectin is more indicative of glomerular dysfunction in patients with T1DM, while VCAM-1 and RBP 4 illustrate the tubular apparatus impairment.

Prospects for further research. It seems promising to assess the level of kidney damage biomarkers in urine individually for each patient with T1DM.

Acknowledgments

The authors acknowledge the research group of Thomas Boren (Department of Medical Biochemistry and Biophysics/MIMS, Umeå University) for the opportunity to research in the framework of collaboration in the Erasmus+ (KA1) program, 2018/2019.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2020
Після доопрацювання / Revised: 16.10.2020
Прийнято до друку / Accepted: 26.10.2020

Information about authors:

Vikhrova I. O., MD, PhD student, Trainee Teacher of the Department of Pediatrics, Medical Institute, Sumy State University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-5314-9955](https://orcid.org/0000-0002-5314-9955)
Loboda A. M., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Director of the Medical Institute, Sumy State University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-5400-773X](https://orcid.org/0000-0002-5400-773X)

Відомості про авторів:

Віхрова І. О., аспірант, викладач-стажист каф. педіатрії, Медичний інститут Сумського державного університету, Україна.
Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент каф. педіатрії, директор Медичного інституту Сумського державного університету, Україна.

Сведения об авторах:

Вихрова И. А., аспирант, преподаватель-стажер каф. педиатрии, Медицинский институт Сумского государственного университета, Украина.
Лобода А. Н., д-р мед. наук, доцент каф. педиатрии, директор Медицинского института Сумского государственного университета, Украина.

References

- [1] International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019*. <https://diabetesatlas.org/en/>
- [2] Dabelea, D., Stafford, J. M., Mayer-Davis, E. J., D'Agostino, R., Jr, Dolan, L., Imperatore, G., Linder, B., Lawrence, J. M., Marcovina, S. M., Mottl, A. K., Black, M. H., Pop-Busui, R., Saydah, S., Hamman, R. F., Pihoker, C., & SEARCH for Diabetes in Youth Research Group. (2017). Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA*, 317(8), 825-835. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0686>
- [3] Campion, C. G., Sanchez-Ferraz, O., & Batchu, S. N. (2017). Potential Role of Serum and Urinary Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Nephropathy. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 4, Article 2054358117705371. <https://doi.org/10.1177/2054358117705371>
- [4] Al-Rubeaan, K., Siddiqui, K., Al-Ghonaim, M. A., Youssef, A. M., Al-Sharqawi, A. H., & AlNaqeb, D. (2017). Assessment of the diagnostic value of different biomarkers in relation to various stages of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Scientific Reports*, 7(1), Article 2684. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02421-9>
- [5] Bjornstad, P., Pyle, L., Kinney, G. L., Rewers, M., Johnson, R. J., Maahs, D. M., & Snell-Bergeon, J. K. (2017). Adiponectin is associated with early diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes: A Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Journal of Diabetes and its Complications*, 31(2), 369-374. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.06.012>
- [6] Fang, H., & Judd, R. L. (2018). Adiponectin Regulation and Function. *Comprehensive Physiology*, 8(3), 1031-1063. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>
- [7] Mok, C. C., Soliman, S., Ho, L. Y., Mohamed, F. A., Mohamed, F. I., & Mohan, C. (2018). Urinary angiotensin, CXCL4 and VCAM-1 as biomarkers of lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy*, 20(1), Article 6. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1498-3>
- [8] Kong, D. H., Kim, Y. K., Kim, M. R., Jang, J. H., & Lee, S. (2018). Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), Article 1057. <https://doi.org/10.3390/ijms19041057>

- [9] Guillén-Gómez, E., Bardaji-de-Quixano, B., Ferrer, S., Brotons, C., Knepper, M. A., Carrascal, M., Abian, J., Mas, J. M., Calero, F., Ballarín, J. A., & Fernández-Llana, P. (2018). Urinary Proteome Analysis Identified Nephrylin and VCAM as Proteins Involved in Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, 2018, Article 6165303. <https://doi.org/10.1155/2018/6165303>
- [10] Fiseha, T., & Tamir, Z. (2016). Urinary Markers of Tubular Injury in Early Diabetic Nephropathy. *International Journal of Nephrology*, 2016, Article 4647685. <https://doi.org/10.1155/2016/4647685>
- [11] Mahfouz, M. H., Assiri, A. M., & Mukhtar, M. H. (2016). Assessment of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Biomarker Insights*, 11, 31-40. <https://doi.org/10.4137/BMI.S33191>
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2006, April 27). *Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy ditim za spetsialnistiu "Dytiacha endokrynolohiia" [About the statement of protocols of providing medical care to children on a specialty "Children's endocrinology" (No. 254)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06#Text>
- [13] Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(3), 481-497. <https://doi.org/10.1016/j.ec.2010.05.011>
- [14] Lovshin, J. A., Škrčić, M., Bjornstad, P., Moineddin, R., Daneman, D., Dunger, D., Reich, H. N., Mahmud, F., Scholey, J., Cherney, D., & Sochett, E. (2018). Hyperfiltration, urinary albumin excretion, and ambulatory blood pressure in adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 314(4), F667-F674. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00400.2017>
- [15] Uwaezuoke, S. N. (2017). The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review. *International Journal of Nephrology and Renal Vascular Disease*, 10, 221-231. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S143186>
- [16] Sharaf El Din, U., Salem, M. M., & Abdulazim, D. O. (2017). Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression – A review. *Journal of Advanced Research*, 8(4), 363-373. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.004>
- [17] Nauta, F. L., Boertien, W. E., Bakker, S. J., van Goor, H., van Oeveren, W., de Jong, P. E., Bilo, H., & Gansevoort, R. T. (2011). Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 34(4), 975-981. <https://doi.org/10.2337/dc10-1545>
- [18] Rutkowski, J. M., Wang, Z. V., Park, A. S., Zhang, J., Zhang, D., Hu, M. C., Moe, O. W., Susztak, K., & Scherer, P. E. (2013). Adiponectin promotes functional recovery after podocyte ablation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(2), 268-282. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012040414>
- [19] Cammisotto, P. G., & Bendayan, M. (2008). Adiponectin stimulates phosphorylation of AMP-activated protein kinase alpha in renal glomeruli. *Journal of Molecular Histology*, 39(6), 579-584. <https://doi.org/10.1007/s10735-008-9198-6>
- [20] Ayed, M. H., Amar, B. E., Omar, E. F., Walid, G. B., Njood, M. A., & Hassan, E. E. (2018). Study of Circulating Adiponectin Level in Children with Type 1 Diabetes Mellitus in Najran-KSA. *Current Research in Diabetes & Obesity Journal*, 9(1), Article 555755. <https://doi.org/10.19080/CRDOJ.2018.09.555755>
- [21] Yamakado, S., Cho, H., Inada, M., Morikawa, M., Jiang, Y. H., Saito, K., Nakaishi, K., Watabe, S., Takagi, H., Kaneda, N., Nakatsuma, A., Ninomiya, M., Imachi, H., Arai, T., Yoshimoto, T., Muroa, K., Chang, J. H., Chen, S. M., Shih, Y. C., Zeng, M. J., ... Ito, E. (2019). Urinary adiponectin as a new diagnostic index for chronic kidney disease due to diabetic nephropathy. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 7(1), Article e000661. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000661>
- [22] Lin, J., Glynn, R. J., Rifai, N., Manson, J. E., Ridker, P. M., Nathan, D. M., & Schaubert, D. A. (2008). Inflammation and progressive nephropathy in type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*, 31(12), 2338-2343. <https://doi.org/10.2337/dc08-0277>
- [23] Liu, J. J., Yeoh, L. Y., Sum, C. F., Tavintharan, S., Ng, X. W., Liu, S., Lee, S. B., Tang, W. E., Lim, S. C., & SMART2D study. (2015). Vascular cell adhesion molecule-1, but not intercellular adhesion molecule-1, is associated with diabetic kidney disease in Asians with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 29(5), 707-712. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.02.011>
- [24] Polat, S. B., Ugurlu, N., Aslan, N., Cuhaci, N., Ersoy, R., & Cakir, B. (2016). Evaluation of biochemical and clinical markers of endothelial dysfunction and their correlation with urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes mellitus. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 60(2), 117-124. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000116>
- [25] Yang, Q., Graham, T. E., Mody, N., Preitner, F., Peroni, O. D., Zabolotny, J. M., Kotani, K., Quadro, L., & Kahn, B. B. (2005). Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 436(7049), 356-362. <https://doi.org/10.1038/nature03711>
- [26] Park, S. E., Lee, N. S., Park, J. W., Rhee, E. J., Lee, W. Y., Oh, K. W., Park, S. W., Park, C. Y., & Youn, B. S. (2014). Association of urinary RBP4 with insulin resistance, inflammation, and microalbuminuria. *European Journal of Endocrinology*, 171(4), 443-449. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0247>

Мінливість каріотипу дітей із синдромом Дауна, які проживають в Одеській області

Н. В. Кульбачук^{1,B,C}, С. В. Матвіюк^{1,B,F}, С. В. Білоконь^{2,C,E}, О. Л. Січняк^{1D} *2,A,C,D

¹Спеціалізований медико-генетичний центр на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООР, Україна, ²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, 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 – аналіз частоти цитогенетичних варіантів синдрому Дауна у хворих в Одесі та області, а також виявлення поєднаних аномалій каріотипу.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили у 2013–2018 рр. в Одеському спеціалізованому медико-генетичному центрі. Групу дослідження формували з пацієнтів із цитогенетично підтвердженим синдромом Дауна. Хромосоми забарвлювали GTG-методом, ідентифікували згідно з ISCN 2013.

Результати. Серед хворих на синдром Дауна в 93,9 % випадків виявили повну трисомію-21, у 3,7 % – транслокаційну форму, у 2,4 % – мозаїчну форму. Подібні результати встановили під час аналізу популяцій, які належать до різних етнічних і расових груп. Повна трисомія-21 супроводжувалася хромосомними перебудовами інших хромосом або додатковими модифікаціями хромосоми 21, найчастіше спостерігали зміни гетерохроматину у хромосомі 9, додатковий гетерохроматин виявили в обох плечах хромосоми 1 та в довгому плечі хромосоми 21 – 5,5 % досліджених каріотипів; збільшення розмірів супутників на хромосомах 14, 15 і, найчастіше, 21, появу додаткових супутників на хромосомі 2 – 3,6 % досліджених каріотипів; делецією у хромосомі 6, що залучена у транслокацію з хромосомою 13. Транслокаційні форми включали робертсонівські транслокації між хромосомами 21 і 21, 14 і 21, а також транслокації між хромосомами 21 і 21, 21 і 22. Пацієнти з мозаїчною формою хвороби мали по дві клітинні лінії: з нормальним каріотипом (15–67 % досліджених клітин) і повною трисомією-21 без додаткових хромосомних аномалій (33–85 % досліджених клітин).

Висновки. У хворих на синдром Дауна з цитогенетично підтвердженим діагнозом співвідношення основних варіантів подібне до багатьох досліджених популяцій. Виявили додаткові зміни каріотипу, що можуть бути і варіантом норми, і обтяжувати перебіг хвороби. Це зумовлює необхідність наступних досліджень перебігу хвороби в таких пацієнтів.

Ключові слова: синдром Дауна, цитогенетичні варіанти, супутні аномалії каріотипу.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 77-82

*E-mail: a.sechnyak@onu.edu.ua

The karyotype variability in children with Down syndrome from the Odesa region

N. V. Kulbachuk, S. V. Matviuk, S. V. Bilokon, O. L. Sechnyak

The aim of the work is to analyze the frequency of cytogenetic variants of Down syndrome among patients in Odesa and the region, as well as to identify combined karyotype anomalies.

Materials and methods. Studies were conducted between 2013–2018 years in Odesa Specialized Medical Genetic Center. The experimental group was formed of patients with cytogenetically confirmed Down syndrome. Chromosomes were painted according to GTG method and identified according to ISCN 2013.

Results. Among patients with Down syndrome, in 93.9 % of cases complete trisomy 21 was observed, the translocation form was in 3.7 %, and the mosaic form was in 2.4 %. Similar results were revealed in the analysis of populations belonging to different ethnic and racial groups. Complete trisomy 21 was accompanied by chromosome rearrangements of other chromosomes or additional modifications of chromosome 21. Changes in the heterochromatin in chromosome 9 were more frequently observed. In total, 5.5 % of examined karyotypes were found with additional heterochromatin in both arms of chromosome 1 and in the long arm of chromosome 21. An increase in the size of satellites in chromosomes 14, 15 and more often 21, as well as the appearance of additional satellites in chromosome 2 represented 3.6 % of the total examined karyotypes. A deletion on chromosome 6 involved in translocation with chromosome 13 also was found. Translocation forms included Robertsonian translocations involving chromosomes 21 and 21, 14 and 21, as well as translocations involving chromosomes 21 and 21, 21 and 22. Patients with a mosaic form of the disease had two cell lines: with a normal karyotype (15–67 % of the studied cells) and with complete trisomy 21 without additional chromosomal abnormalities (33–85 % of the studied cells).

Conclusions. Among patients with cytogenetically confirmed diagnosis of Down syndrome, the ratio of the main variants was similar to many populations studied. At the same time, additional changes in the karyotype were identified which can either be a variant of the norm or aggravate the course of the disease. This requires further studies of the disease course in such patients.

Key words: Down syndrome, cytogenetic variants, concomitant karyotype abnormalities.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (1), 77-82

Изменчивость каріотипа детей с синдромом Дауна, проживающих в Одесской области

Н. В. Кульбачук, С. В. Матвиук, С. В. Белоконь, А. Л. Сечняк

Цель работы – анализ частоты цитогенетических вариантов синдрома Дауна у больных в Одессе и области, а также установление сочетанных аномалий каріотипа.

Ключевые слова: синдром Дауна, цитогенетические варианты, сопутствующие аномалии кариотипа.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 77-82

Материалы и методы. Исследования провели в 2013–2018 гг. в Одесском специализированном медико-генетическом центре. Исследуемую группу формировали из пациентов с цитогенетически подтвержденным синдромом Дауна. Хромосомы окрашивали GTG-методом, идентифицировали согласно ISCN 2013.

Результаты. Среди больных синдромом Дауна в 93,9 % случаев отмечена полная трисомия-21, в 3,7 % – транслокационная форма, в 2,4 % – мозаичная форма. Подобные результаты получены при анализе популяций, относящихся к различным этническим и расовым группам. Полная трисомия-21 сопровождалась хромосомными перестройками других хромосом или дополнительными модификациями хромосомы 21, чаще наблюдали изменения гетерохроматина в хромосоме 9, дополнительный гетерохроматин обнаружен в обоих плечах хромосомы 1 и в длинном плече хромосомы 21 – всего 5,5 % исследованных кариотипов; увеличение размеров спутников на хромосомах 14, 15 и, чаще, 21, а также появление дополнительных спутников на хромосоме 2 – в общем 3,6 % исследованных кариотипов; делеция в хромосоме 6, которая вовлечена в транслокацию с хромосомой 13. Транслокационные формы включали робертсоновские транслокации между хромосомами 21 и 21, 14 и 21, а также транслокации между хромосомами 21 и 21, 21 и 22. Пациенты с мозаичной формой болезни имели по две клеточные линии: с нормальным кариотипом (15–67 % исследованных клеток) и с полной трисомией-21 без дополнительных хромосомных аномалий (33–85 % исследованных клеток).

Выводы. Среди больных синдромом Дауна с цитогенетически подтвержденным диагнозом соотношение основных вариантов подобно многим исследованным популяциям. Установлены дополнительные изменения кариотипа, которые могут быть и вариантом нормы, и отягощать течение болезни. Это требует дальнейших исследований течения болезни у таких пациентов.

Надзвичайно актуальною залишається проблема вроджених вад розвитку, що протягом останніх років посідають чільне місце серед причин смертності малюків (20–35 %). Синдром Дауна – найчастіша аутосомна анеуплоїдія серед життєздатних новонароджених. Здебільшого синдром Дауна є результатом наявності додаткової копії хромосоми 21 у всіх клітинах. Основну частку (до 95 %) становлять випадки повної трисомії 21 через нерозходження хромосом у мейозі. Транслокаційні варіанти (D/21 і G/21) становлять 4,0–6,8 %, 50 % із них успадковуються від батьків-носіїв, інші – транслокації *de novo*. Мозаїки внаслідок мітотичного нерозходження хромосом після запліднення становлять у середньому 2,2 % [1]. Останнім часом чималу увагу приділяють частоті виявлення синдрому та його цитогенетичним варіантам у різних популяціях [2–5]. Показано суттєве варіювання в різних популяціях як частоти діагностування хвороби, так і частоти виявлення цитогенетичних варіантів синдрому Дауна й інших змін кариотипу.

Мета роботи

Аналіз частоти цитогенетичних варіантів синдрому Дауна у хворих в Одесі та області, а також виявлення поєднаних аномалій кариотипу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали з 2013 до 2018 рр. в Одеському спеціалізованому медико-генетичному центрі. Групу дослідження формували з новонароджених Одеської області, які були направлені на кариотипування через припущення про наявність різних спадкових хвороб, для яких показане кариотипування, як-от для підтвердження діагнозу синдрому Дауна. У групу залучали пацієнтів, в яких цитогенетично підтверджено синдром Дауна.

Для кариотипування використовували культуру лімфоцитів периферичної крові. Кров брали з периферичної вени, додавали 500 од. гепарину (Pharmex). Гепаринізовану кров поміщали у флакони з поживним середовищем РВ-мах (Gibco). Культивували впродовж трьох діб при +37 °С. Протягом останньої години культивування поділи зупиняли додаванням колхіцину

(ACROS Organics, кінцева концентрація 0,2 мкг/мл). Фіксацію здійснювали сумішшю етанолу та крижаної оцтової кислоти (3:1). Препарати готували розкрупнюванням клітинної суспензії. Хромосомні препарати забарвлювали GTG-методом [6] з використанням фосфатного буфера pH 6,8 (Gibco), трипсину 0,25 % (1X) (Gibco) і барвника KaryoMAX Giemsa Stain (Gibco). Препарати досліджували на мікроскопі Olympus BX 41 з використанням камери Jenoptik ProgRes MF та програми ВідеоТест-Каріо 3.1 для попередньої ідентифікації. Остаточну хромосому ідентифікували згідно з ISCN 2013 [7]. Результати опрацювали статистично [8], обраховуючи середні значення та похибки середніх для даних альтернативної мінливості.

Результати

За період 2013–2018 рр. для медико-генетичного консультування та кариотипування в Одеський спеціалізований медико-генетичний центр звернулися 3552 пацієнти, у 165 осіб цитогенетично підтверджено наявність синдрому Дауна (104 хлопчики та 61 дівчинка) (табл. 1).

Аналіз кариотипів хворих на синдром Дауна показав: у 93,9 % випадків (155 осіб) спостерігали регулярну форму захворювання, або повну трисомію-21. Серед інших варіантів 3,7 % становила транслокаційна форма, 2,4 % – мозаїчна форма. Повна форма трисомії-21 супроводжувалася хромосомними перебудовами інших хромосом або додатковими модифікаціями 21 хромосоми.

Найчастіше спостерігали зміни гетерохроматину у хромосомі 9 і в короткому, і в довгому плечах, в обох плечах хромосоми. Виявили один випадок додаткового гетерохроматину в обох плечах хромосоми 1, один – в довгому плечі хромосоми 21.

Інший варіант мінливості кариотипу – поява збільшених спутників на низці хромосом: 14, 15 (рис. 1) і, найчастіше, у 21, а також поява додаткових спутників на хромосомі 2.

Транслокаційні варіанти включали робертсонівські транслокації між хромосомами 21 і 21, 14 і 21, а також транслокації між хромосомами 21 і 21, 21 і 22.

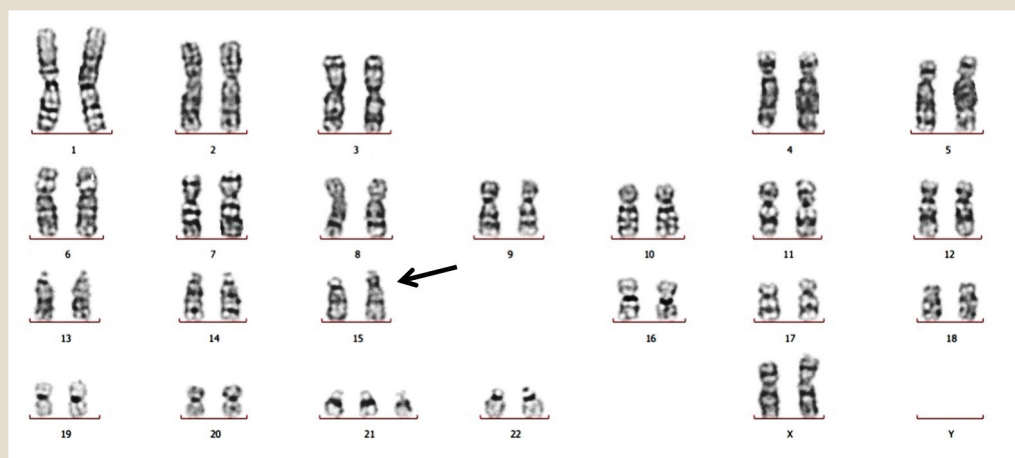


Рис. 1. Кариограма хворої на синдром Дауна дівчинки (проста трисомія-21) із супутньою аномалією – 15ps+. Об'єктив $\times 100$, окуляр $\times 10$.

Виявили просту повну трисомію з додатковими перебудовами інших хромосом, зокрема делецію в 6 хромосомі, яка до того ж залучена у транслокацію з 13 хромосомою.

Серед пацієнтів, в яких діагностували мозаїчну форму хвороби, – четверо хлопчиків та одна дівчинка. Усі мали по дві клітинні лінії: з нормальним кариотипом (15–67 % досліджених клітин) і з повною трисомією 21 без додаткових хромосомних аномалій (33–85 % досліджених клітин).

Обговорення

Виявлені частоти основних цитогенетичних варіантів синдрому Дауна подібні до тих, що встановлені в різних популяціях, які належать до різних етнічних і расових груп [9–12]. Проте припускали наявність відмінностей цитогенетичних варіантів синдрому в різних етнічних групах [13], однак у цій роботі група дослідження складалася з осіб, які мали фенотип, характерний для синдрому Дауна, але 20 % мали нормальний кариотип.

Варіювання за розмірами гетерохроматинових блоків у хромосомах людини – доволі поширене явище. У хромосомах із великими блоками конститутивного гетерохроматину (1, 9, 16 і Y) часто виявляють такі варіації, до яких належать і збільшення (qh+), і зменшення (qh–) розмірів гетерохроматинових блоків, і навіть інверсію всього блока гетерохроматину, як-от у хромосомі 9 [14]. Найпоширенішим варіантом інверсії є inv(9)(p12q13) [7]. Варіювання вмісту гетерохроматину в багатьох випадках вважають варіантом норми [7], однак може бути зумовлене й інверсіями, внаслідок чого ділянки еухроматину, що опинилися поряд із гетерохроматиновими регіонами, також спіралізуються. Інверсії потенційно небезпечні, оскільки вони можуть перешкоджати спарюванню мейотичних хромосом. У низці робіт припускають наявність асоціації інверсій у хромосомі 9 з окремими клінічними діагнозами. Є думка про підвищений ризик появи нащадків із синдромом Дауна в носіїв цієї аномалії [15], а також про звичні аборти в жінок із цією хромосомною перебудовою [16], порушення сперматогенезу в чоловіків [17]. Повідомляють про наявність інверсії за хромосомою 9 у хворих на синдром Кляйнфельтера (47, XXY, inv(9)) і транслокаційну форму синдрому Дауна, в родинах носіїв

Таблиця 1. Кариотипи дітей із синдромом Дауна

Хлопці		Дівчата	
Кариотип	Кількість	Кариотип	Кількість
Проста повна трисомія			
47,XY,+21	89	47,XX,+21	50
Проста повна трисомія з додатковою варіацією гетерохроматину			
47,XY,+21,1ph+gh+	1	47,XX,+21,9ph+	1
47,XY,+21,9ph+	2	47,XX,+21,9ph+qh+	1
47,XY,+21,9qh+	1	–	–
47,XY,+21,9ph+qh+	2	–	–
47,XY,+21qh+	1	–	–
Проста повна трисомія з додатковою варіацією супутникових ділянок			
47,XY,+21,2ps+	1	47,XX,+21,14ps+	1
47,XY,+21ps+	1	47,XX,+21,15ps+	1
–	–	47,XX,+21ps+	2
Проста повна трисомія з додатковими перебудовами інших хромосом			
–	–	47,XX,der(6)del(6)(q11)t(6;13)(q11?q10),+21	1
Транслокаційні форми			
46,XY,t(21;21)(q10;q10),+21	1	46,XX,t(21;21)(q10;q10)+21	2
46,XY,der(21)t(21;22)(q10;q10),+21	1	46,XX,rob(21;21),+21	1
46,XY,rob(14;21),+21	1	–	–
Мозаїчні форми			
mos:47,XY,+21[23]/46,XY[4]	1	mos: 47,XX,+21[20]/46,XY [4]	1
mos: 47,XY,+21[10]/46,XY[20]	1		
mos: 47,XY,+21[5]/46,XY[10]	1		
Загалом	104		61

inv(9) значно частіше відбувається внутрішньоутробна загибель плодів, у плодів із пренатально цитогенетично діагностованою інверсією хромосоми 9 визначено природжені вади та маркери патологічного розвитку [18].

Можливий механізм патологічного впливу перцентричної інверсії 9 хромосоми та інших варіантів гетерохроматину може бути пов'язаний із міжхромосомним ефектом, що призводить до аномального поділу мейотичних клітин і розвитку дисомних гамет [14]. Однак Н. В. Ковальова [19] з'ясувала: хоча носії збалансованих взаємних транслокацій (крім Робертсонівських) або інверсій мають підвищений ризик появи нащадків із трисомією 21, ці результати не підтверджують наявність міжхромосомного ефекту у звичайному сенсі, тобто як вплив хромосомної перебудови на сегрегацію інших хромосом при мейозі в носія. Автори роботи [20] заперечують наявність

міжхромосомного ефекту, принаймні в досліджуваній групі: носії збалансованих інверсій хромосом не мали вищі показники анеуплоїдії для хромосом, які не брали участі в інверсії, порівняно з контрольними групами.

Як відомо, супутники є відображенням ядра ядра в метафазі мітозу, а отже свідченням активної роботи генів рДНК. У роботі [21] з'ясували: кількість активних рибосомних генів у носіїв хромосомних аномалій – 119–190 копій, у середньому – 151 на диплоїдний геном. Тільки в цих межах може підтримуватися клітинний гомеостаз і життєздатність організму. Майже 10 % ембріонів із синдромом Дауна гинуть через надлишок активних рибосомних генів. Доза таких генів впливає і на життєздатність хворих із синдромом Дауна після народження: в новонароджених вона становила 139–194 копій ($\sigma^2 = 3,59$), а в пацієнтів віком 10–40 років – 152–190 ($\sigma^2 = 1,55$) з однаковими середніми [21]. Можливо, це пов'язано з втратою правильної регуляції активності та процесингу рДНК після ампліфікації [22].

Проста повна трисомія з додатковими перебудовами інших хромосом також не унікальна. У фаховій літературі описано випадки пацієнтів зі сполученням повної трисомії 21 із міжхромосомними перебудовами: транслокації $t(9;14)$, $t(12;22)$ pat, а також перичентричної інверсії $inv(7)(p12q21.1)mat$ [3].

Виявлені транслокації також характерні для синдрому Дауна. Повідомляють, що при транслокаціях найчастіше відбувається обмін між негомоллогічними хромосомами: дві різні хромосоми групи D (13–15), дві різні хромосоми групи G (21 і 22) або по одній хромосомі з груп D і G [23]. За даними різних авторів, 30–50 % транслокаційних форм успадковується від фенотипово здорових батьків-носіїв збалансованих транслокацій, які мають 45 хромосом. У таких осіб одна з хромосом складається ніби з двох частин і містить генетичний матеріал відсутньої хромосоми. Інша частка транслокаційних форм синдрому Дауна – транслокації, що виникли *de novo* [1]. У роботі [4] виявили транслокації $rob(14;21)$ і $gea(21;21)$, які автори визначають як *de novo*, оскільки батьки цих пацієнтів мали нормальний каріотип.

Транслокації можуть впливати на активність і рівень експресії генів рДНК, що може позначатися на життєздатності їхніх носіїв [11]. Як відомо, в нормальному каріотипі людини супутники мають акроцентричні хромосоми груп D і G. Дослідження транслокації $rob(13;14)$ показало: дериватна хромосома утворена за участі лише q-плечей вихідних хромосом, а отже такі транслокації можуть впливати на кількість супутників. Оцінювання кількості активних NOR показало наявність 8 з 10 можливих, тобто всі наявні NOR активні. Аналіз експресії рРНК показав: у носіїв транслокації рівні експресії 5S, 18S і 28S рРНК підвищені в 7–10 разів порівняно з контролем [24]. Отже, і поява додаткових супутників, і їхня втрата внаслідок транслокацій урешті впливають на рівень експресії генів рДНК і можуть бути додатковим фактором, що ускладнює перебіг хвороби.

Виявлена в цьому дослідженні частота мозаїчних форм хвороби збігається з результатами дослідження багатьох інших популяцій [9–12], утім слід відзначити: насправді мозаїчних форм виявили б більше, якби у дослідженні використовували кілька зразків тканин пацієнтів, однак на такі дослідження не погоджуються

батьки хворих. Крім того, мозаїчні форми виявляють не в усіх популяціях. П'ятнадцятирічні дослідження, здійснені в Орловській області РФ, виявили тільки дві форми синдрому Дауна: повну трисомію (94 %) і транслокаційну (6 %) [2]. Утворення мозаїчних форм пов'язують із помилками ембріогенезу [1], однак виявили також ознаки впливу раніших порушень. Описано крайній випадок мозаїцизму – дискордантна трисомія-21 монозиготного близнюка. Помилки роз'єднання хромосом у презиготичному материнському мейозі призвели до утворення зиготи з трисомією-21. Наступні події під час дроблення спричинили формування двох ембріонів: один – із трисомією-21, інший – із нормальним каріотипом, хоча його плацента була мозаїчною [25].

Оскільки синдром Дауна зумовлений трисомією аутосоми, то співвідношення хворих за статтю має бути близьким до 1:1. У докладному огляді Н. В. Ковальової [26] на основі аналізу 62 джерел, в яких досліджено осіб різних вікових груп за 1962–2001 рр., встановлена варіація співвідношення чоловіча стать vs. жіноча стать у межах 0,88–1,62. У нашому дослідженні це співвідношення становило 1,70 (104:61). З огляду на кількість пацієнтів у групі дослідження, це суттєве відхилення. Вважають [26], що смертність після народження в осіб обох статей однакова. Втім треба зважати на те, що до 60 % усіх зачат не реалізуються у вагітність [1]. Отже, яка насправді диференційна смертність зигот із синдромом Дауна (так само як і з іншими захворюваннями), не відомо.

Висновки

1. Частка хворих на синдром Дауна серед каріотипованих пацієнтів – 4,6 %. Аналіз каріотипів хворих на синдром Дауна показав, що у 93,9 % випадків спостерігали просту повну трисомію-21. Серед інших варіантів синдрому Дауна 3,7 % становила транслокаційна форма, 2,4 % – мозаїчна форма.

2. Повна форма трисомії-21 супроводжувалася також хромосомними перебудовами інших хромосом (1, 2, 6, 14, 15) або додатковими модифікаціями 21 хромосоми. Транслокації включали 6, 14, 21 і 22 хромосоми. У пацієнтів із мозаїчною формою хвороби трисомні клони становили 33–85 % досліджених клітин.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені додаткові зміни каріотипу, які можуть бути і варіантом норми, й обтяжувати перебіг хвороби. Це потребує наступних досліджень перебігу хвороби в таких пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 02.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.09.2020

Відомості про авторів:

Кульбачук Н. В., магістр, біолог, Спеціалізований медико-генетичний центр на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООП, Україна, ORCID ID: 0000-0003-2562-8673

Матвиюк С. В., лікар-генетик вищої категорії, зав. Спеціалізованого медико-генетичного центру на базі КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» ООП, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-2023-1709](https://orcid.org/0000-0002-2023-1709)

Білоконь С. В., канд. біол. наук, доцент каф. генетики та молекулярної біології, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3375-1989](https://orcid.org/0000-0003-3375-1989)

Січняк О. Л., канд. біол. наук, доцент каф. генетики та молекулярної біології, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7014-3053](https://orcid.org/0000-0002-7014-3053)

Information about authors:

Kulbachuk N. V., Master of Biology, Biologist, Specialized Medical Genetic Center based on Communal Non-Profit Enterprise "Odesa Regional Children's Clinical Hospital" of the Odesa Regional Council, Ukraine.

Matviuk S. V., MD, Clinical geneticist of higher category, Head of the Specialized Medical Genetic Center based on Communal Non-Profit Enterprise "Odesa Regional Children's Clinical Hospital" of the Odesa Regional Council, Ukraine.

Bilokon S. V., PhD, Associate Professor of the Department of Genetics and Molecular Biology, Odesa I. I. Mechnikov National University, Ukraine.

Sechnyak O. L., PhD, Associate Professor of the Department of Genetics and Molecular Biology, Odesa I. I. Mechnikov National University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кульбачук Н. В., магистр, биолог, Специализированный медико-генетический центр на базе КНП «Одесская областная детская клиническая больница» ООС, Украина.

Матвиюк С. В., врач-генетик высшей категории, зав. Специализированным медико-генетическим центром на базе КНП «Одесская областная детская клиническая больница» ООС, Украина.

Белоконь С. В., канд. биол. наук, доцент каф. генетики и молекулярной биологии, Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Украина.

Сечняк А. Л., канд. биол. наук, доцент каф. генетики и молекулярной биологии, Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Украина.

Список літератури

- Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика. 4-е изд. доп. и перераб. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 592 с.
- Динамика частоты синдрома Дауна у детей Орловской области, клинические варианты патологии, медико-психологическое сопровождение / Д. В. Кукушкин, Т. Н. Васина, Е. Н. Толмачёва, С. Н. Ставцева. *Ученые записки Орловского государственного университета*. 2015. № 6. С. 331-333.
- Редкие формы синдрома Дауна: цитогенетические и клинические характеристики, медико-генетическое консультирование / Н. В. Румянцева и др. *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности* : сб. науч. тр. Минск : Медисонт, 2017. Вып. 10. С. 298-302. http://www.medcenter.by/documents-downloads/publicatii/akusherstvoginekologiya/rnrcmd_2017_10.pdf
- Down syndrome: a cytogenetic study in North Indian population / P. Pandey, R. K. Verma, N. Kumar, S. Koonwar. *Biomedical Research*. 2018. Vol. 29. Issue 19. P. 3556-3560. <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-415>
- Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011-2017 гг. / Н. С. Демикова и др. *Педиатрия*. 2019. Т. 98. № 2. С. 43-48. <https://pediatrjournal.ru/archive?show=369§ion=5485>
- Баранов В. С., Кузнецова Т. В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб : Издательство Н-Л, 2006. 640 с. <https://www.booksmed.com/biologiya/2446-citogenetika-embrionalnogo-razvitiya-cheloveka-baranov.html>
- ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature (2013): recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclatures / ed. : L. G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid. Basel : Karger, 2013. 140 p.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва : Практика, 1999. 459 с.
- Руднік Н., Шевчук Т., Поручинська Т. Роль цитогенетичної діагностики у виявленні хромосомної патології та поліморфізмів хромосом у постнатальному періоді розвитку у Волинській області. *Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки*. 2015. № 2. С. 204-211. <https://doi.org/10.29038/2617-4723-2015-302-204-211>
- Belmokhtar F., Belmokhtar R., Kerfouf A. Cytogenetic study of down syndrome in Algeria: Report and review. *Journal of Medical Sciences*. 2016. Vol. 36. Issue 2. P. 46-52. <https://doi.org/10.4103/1011-4564.181526>
- Cytogenetic Analysis of Down Syndrome / G. S. Kadakol, R. S. Bulagouda, S. V. Patil, I. Bagoji. *International Journal of Clinical and Biomedical Research*. 2019. Vol. 5. Issue 1. P. 37-40. <https://doi.org/10.31878/ijcbr.2018.51.10>
- Cytogenetic, epidemiological and clinical profile of children with Down syndrome in Karnataka / S. Krishnaveni, K. R. Asha, P. S. Lakshmi, S. K. Jayarama. *Journal of the Anatomical Society of India*. 2018. Vol. 67. Issue 2. P. 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.jasi.2018.11.001>
- Phenotypes and Congenital Anomalies of Down Syndrome In Manipur / T. Daimei, V. Sinam, T. N. Singh, N. D. Devi. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015. Vol. 14. Issue 5. P. 1-9. <https://doi.org/10.9790/0853-14550109>
- Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure / A. Jr. Šipek et al. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014. Vol. 29. Issue 2. P. 245-250. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.04.021>
- Pericentric inversion of chromosome 9: prevalence in 300 Down syndrome families and molecular studies of nondisjunction / A. Serra et al. *American Journal of Medical Genetics*. 1990. Vol. 37. Issue S7. P. 162-168. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370733>
- Ceylan G., Ceylan C., Yuce H. A rare seen case with homozygosity for pericentric inversion of chromosome 9 and primary infertility. *American Journal of Case Reports*. 2008. Vol. 9. P. 385-388.
- Генетические факторы мужского бесплодия, их сочетания и спермиологическая характеристика мужчин с нарушением фертильности / Н. Ю. Сафина и др. *Андрология и генитальная хирургия*. 2018. Т. 19. № 2. С. 40-51. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-40-51>
- Поліморфізми та інверсії хромосом в пренатальній діагностиці патології плода / Т. В. Нікітчина, І. Ю. Гордієнко, О. М. Тарапурова, О. О. Ващенко. *Клінічна генетика і перинатальна діагностика*. 2018. № 2. С. 34-38.
- Ковалева Н. В. Повышенный риск трисомии 21 у потомства носителей сбалансированных перестроек аутосом, не вовлекающих хромосому 21, не обусловлен межхромосомным эффектом. *Генетика*. 2013. Т. 49. № 2. С. 259-268. <http://dx.doi.org/10.7868/S0016675812110045>
- Infertility patients with chromosome inversions are not susceptible to an inter-chromosomal effect / D. Young et al. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2019. Vol. 36. Issue 3. P. 509-516. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1376-1>
- Effects of the copy number of ribosomal genes (genes for rRNA) on viability of subjects with chromosomal abnormalities / N. A. Lyapunova et al. *Gene*. 2017. Vol. 611. P. 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.02.027>
- Alteration of rRNA gene copy number and expression in patients with intellectual disability and heteromorphic acrocentric chromosomes / I. S. Kolesnikova et al. *Egyptian Journal of Medical Genetics*. 2018. Vol. 19. Issue 2. P. 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.08.010>
- A rare balanced parental t (21q; 21q) Robertsonian translocation that results in Down syndrome in all viable pregnancies / S. Vikraman et al. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2015. Vol. 4. Issue 2. P. 514-517. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20150451>
- Robertsonian translocation 13/14 associated with rRNA genes overexpression and intellectual disability / A. A. Dolskiy et al. *Egyptian Journal of Medical Genetics*. 2018. Vol. 19. Issue 2. P. 141-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2017.11.002>
- Monozygotic twins discordant for trisomy 21: Discussion of etiological events involved / Y. L. Chang et al. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017. Vol. 56. Issue 5. P. 681-685. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.08.019>
- Ковалева Н. В. Соотношение полов при болезни Дауна. *Цитология и генетика*. 2002. Т. 36. № 6. С. 54-69. <http://cytogen.com/ru/2002/54-69N6V36.htm>

References

- Bochkov, N. P., Puzyrev, V. P., & Smirnikhina, S. A. (2015). *Klinicheskaya genetika [Clinical genetics]* (4th ed.). GEOTAR-Media. [in Russian].
- Kukushkin, D. V., Vasina, T. N., Tolmacheva, E. N., & Stavtseva, S. N. (2015). Dinamika chastoty sindroma Dauna u detei Orlovskoi oblasti, klinicheskie varyanty patologii, mediko-psikhologicheskoe soprovod-

- zhdenie [Dynamics of frequency of Down's syndrome in children of Orel region, clinical variants of pathology, medical and psychological support]. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta*, (6), 331-333. [in Russian].
- [3] Rumiantseva, N. V., Khurs, O. M., Golovataya, E. I., Zobikova, O. L., Padiashchuk, L. V., Zubko, Y. A., Yaroshevich, E. Y., Popkova, V. N., Egorova, T. M., Gromyko, O. A., & Naumchik, I. V. (2017). Redkie formy sindroma Dauna: tsitogeneticheskie i klinicheskie kharakteristiki, mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie [Down syndrome rare forms: cytogenetical and clinical characteristics, genetic counseling]. *Sovremennye perinatal'nye meditsinskie tekhnologii v reshenii problem demograficheskoi bezopasnosti*. Collection of scientific papers. (Vol. 10. pp. 298-302). Medisont. http://www.medcenter.by/documents-downloads/publicacii/akusherstvo-ginekologiya/rmpcmd_2017_10.pdf [in Russian].
 - [4] Pandey, P., Verma, R. K., Kumar, N., & Koonwar, S. (2018). Down syndrome: a cytogenetic study in North Indian population. *Biomedical Research*, 29(19), 3556-3560. <https://doi.org/10.4066/biomedicalresearch.29-18-415>
 - [5] Demikova, N. S., Podolnaya, M. A., Lapina, A. S., Volodin, N. N. & Asanov, A. Yu. (2019). Dinamika chastoty trisomii 21 (sindroma Dauna) v regionakh Rossiiskoi Federatsii za 2011-2017 gg. [Trisomy 21 (Down syndrome) incidence dynamics in the regions of the Russian Federation in 2011-2017]. *Pediatrics*, 98(2), 43-48. <https://pediatricjournal.ru/archive?show=369§ion=5485> [in Russian].
 - [6] Baranov, V. S., & Kuznetsova, T. V. (2006). *Tsitogenetika embrional'no-gorazvitiya cheloveka: Nauchno-prakticheskie aspekty* [Cytogenetics of human embryonic development: Scientific and practical aspects]. Izdatel'stvo N-L. [in Russian]. <https://www.booksmed.com/biologiya/2446-citogenetika-embrionalnogo-razvitiya-cheloveka-baranov.html>
 - [7] Shaffer, L. G., McGowan-Jordan, J., & Schmid, M. (Eds.). (2013). *ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature (2013): recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclatures*. Karger.
 - [8] Glants, S. (1999). *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical statistics]. Praktika. [in Russian].
 - [9] Rudnik, N., Shevchuk, T., & Poruchinska T. (2015). Rol tsytohennykh noy diagnostyky u vyavleni khromosomnoi patolohii ta polimorfizm khromosom upostnatalnomu periodi rozvytku u Volynskii oblasti [The Role of Cytogenetic Diagnosis in Villane Chromosomal Abnormalities and Polymorphisms of Chromosomes in the Postnatal Period of Development in Volyn Region]. *Naukovyi visnyk Skhidnoievropeiskoho natsionalnoho universytetu imeni Lesi Ukrainky*, (2), 204-211. <https://doi.org/10.29038/2617-4723-2015-302-204-211> [in Ukrainian].
 - [10] Belmokhtar, F., Belmokhtar, R., & Kerfouf, A. (2016). Cytogenetic study of down syndrome in Algeria: Report and review. *Journal of Medical Sciences*, 36(2), 46-52. <https://doi.org/10.4103/1011-4564.181526>
 - [11] Kadakol, G. S., Bulagouda, R. S., Patil, S. V., & Bagoji, I. (2019). Cytogenetic Analysis of Down Syndrome. *International Journal of Clinical and Biomedical Research*, 5(1), 37-40. <https://doi.org/10.31878/ijcbr.2018.51.10>
 - [12] Krishnaveni, S., Asha, K. R., Lakshmi, P. S., & Jayarama, S. K. (2018). Cytogenetic, epidemiological and clinical profile of children with Down syndrome in Karnataka. *Journal of the Anatomical Society of India*, 67(2), 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.jasi.2018.11.001>
 - [13] Daimei, T., Sinam, V., Singh, T. N., & Devi, N. D. (2015). Phenotypes and Congenital Anomalies of Down Syndrome In Manipur. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 14(5), 1-9. <https://doi.org/10.9790/0853-14550109>
 - [14] Šípek, A. Jr., Mihalová, R., Panczak, A., Hrková, L., Janaschia, M., Kaspříková, N., & Kohoutová, M. (2014). Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure. *Reproductive BioMedicine Online*, 29(2), 245-250. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.04.021>
 - [15] Serra, A., Brahe, C., Millington-Ward, A., Neri, G., Tedeschi, B., Tasone, F., & Bova, R. (1990). Pericentric inversion of chromosome 9: prevalence in 300 Down syndrome families and molecular studies of nondisjunction. *American Journal of Medical Genetics*, 37(S7), 162-168. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370733>
 - [16] Ceylan, G., Ceylan, C., & Yuce, H. (2008). A rare seen case with homozygosity for pericentric inversion of chromosome 9 and primary infertility. *American Journal of Case Reports*, 9, 385-388.
 - [17] Safina, N. Yu., Yamandi, T. A., Chernykh, V. B., Akulenko, L. V., Bogolyubov, S. V., Vityazeva, I. I., Ryzhkova, O. P., Stepanova, A. A., Adyan, T. A., Bliznets, E. A., & Polyakov, A. V. (2018). Geneticheskie faktory muzhskogo besplodiya, ikh sochetaniya i spermiologicheskaya kharakteristika muzhchin s narusheniem ferti'lnosti [Genetic factors of male infertility, their combinations and the spermatological characteristics of men with fertility failures]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*, 19(2), 40-51. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2018-19-2-40-51> [in Russian].
 - [18] Nikitchyna, T. V., Gordienko, I. Yu., Tarapurova, O. M., & Vashchenko, O. O. (2018). Polimorfizmy ta inversii khromosom v prenatalni diagnostytsi patolohii ploda [Polymorphisms and inversions of chromosomes in prenatal diagnosis of fetal pathology]. *Klinichna henetyka i perynatalna diagnostyka*, (2), 34-38. [in Ukrainian].
 - [19] Kovaleva, N. V. (2013). Povyshennyi risk trisomii 21 u potomstva nositelei sbalansirovannykh perestroek autosom, ne vovlekayushchikh khromosomu 21, ne obusloven mezhkhromosomnym efektom [Increased Risk of Trisomy 21 in Offspring of Carriers of Balanced NonContributing Autosomal Rearrangements Is Not Explained by Interchromosomal Effect]. *Genetika*, 49(2), 259-268. <http://dx.doi.org/10.7868/S0016675812110045> [in Russian].
 - [20] Young, D., Klepacka, D., McGarvey, M., Schoolcraft, W. B., & Katz-Jaffe, M. G. (2019). Infertility patients with chromosome inversions are not susceptible to an inter-chromosomal effect. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36(3), 509-516. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1376-1>
 - [21] Lyapunova, N. A., Porokhovnik, L. N., Kosyakova, N. V., Mandron, I. A., & Tsvetkova, T. G. (2017). Effects of the copy number of ribosomal genes (genes for rRNA) on viability of subjects with chromosomal abnormalities. *Gene*, 611, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.02.027>
 - [22] Kolesnikova, I. S., Dolskiy, A. A., Lemskaia, N. A., Maksimova, Y. V., Shorina, A. R., Graphodatsky, A. S., Galanina, E. M., & Yudkin, D. V. (2018). Alteration of rRNA gene copy number and expression in patients with intellectual disability and heteromorphic acrocentric chromosomes. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 19(2), 129-134. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2017.08.010>
 - [23] Vikraman, S., Chandra, V., Balakrishnan, B., Batra, M., Kuriakose, R., & Kannoly, G. (2015). A rare balanced parental t (21q; 21q) Robertsonian translocation that results in Down syndrome in all viable pregnancies. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 4(2), 514-517. <https://doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20150451>
 - [24] Dolskiy, A. A., Lemskaia, N. A., Maksimova, Y. V., Shorina, A. R., Kolesnikova, I. S., & Yudkin, D. V. (2018). Robertsonian translocation 13/14 associated with rRNA genes overexpression and intellectual disability. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 19(2), 141-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2017.11.002>
 - [25] Chang, Y. L., Yi, W. P., Chao, A. S., Chen, K. J., Cheng, P. J., Wang, T. H., & Chang, S. D. (2017). Monozygotic twins discordant for trisomy 21: Discussion of etiologic events involved. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56(5), 681-685. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.08.019>
 - [26] Kovaleva, N. V. (2002). Sootnoshenie polov pri bolezni Dauna [Sex Ratio in Down Syndrome]. *Tsytolohiia i henetyka*, 36(6), 54-69. <http://cytgen.com/rur/2002/54-69N6V36.htm> [in Russian].

Вплив медикаментозної терапії на функціональні результати ендопротезування кульшових і колінних суглобів у хворих на ревматоїдний артрит

С. І. Герасименко^F, А. С. Герасименко^{A,C}, І. В. Гужевський^{B,D},
М. В. Полулях^E, А. М. Бабко^A

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

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

Мета роботи – визначити вплив медикаментозної антиревматоїдної терапії на функціональні результати ендопротезування кульшового та колінного суглобів у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріали та методи. Використовуючи математичні методи статистичного опрацювання даних, проаналізували результати 160 операцій тотального ендопротезування кульшових і 148 операцій тотального ендопротезування колінних суглобів у хворих із ревматоїдними ураженнями суглобів. Пацієнтів поділили на 4 групи: I – без протизапальної терапії, II – отримували гормональну терапію, III – базисну терапію, IV група – ті, хто на час операції отримував і базисну, і гормональну терапію.

Результати. Результати свідчать, що помірна кореляція наявна між терапією та обсягом рухів у суглобах нижніх кінцівок при базисній терапії та поєднаній нестероїдній, гормональній і базисній терапії, а обсяг рухів вірогідно відрізняється в разі застосування комбінованої терапії від тільки гормональної. Найсильніший відгук оцінювальної шкали J. Joseph, E. E. Kaufman спостерігали на комбіновану терапію з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), гормональної та базисної терапії; менший – на поєднання гормональної та НПЗП; найгірший – на поєднання базисної терапії та НПЗП.

Найбільший приріст рухів у колінному суглобі визначили в пацієнтів, які отримували гормональну чи базисну терапію, порівняно з пацієнтами, які зовсім не приймали ці препарати або приймали їх у комплексі. Встановили майже однаковий вплив антиревматоїдної терапії на результати ендопротезування і кульшових, і колінних суглобів, виявили тенденцію до більшого відсотка хороших і відмінних результатів у чоловіків незалежно від локалізації ураження, оптимальне співвідношення між задовільними-незадовільними та хорошими-відмінними результатами в пацієнтів віком до 40 років.

Висновки. Результати дослідження дають підстави вважати комбіновану медикаментозну терапію фактором слабкого та помірного впливу на функціональні результати ендопротезування кульшових і колінних суглобів на пізніх стадіях ревматоїдного артриту та вважати можливим не припиняти планову антиревматоїдну медикаментозну терапію в періопераційному періоді.

Ключові слова:

ендопротезування кульшового суглоба, ендопротезування колінного суглоба, ревматоїдний артрит.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 83-89

*E-mail:

Guzhevsky.Igor@gmail.com

The effect of drug treatment on functional outcomes of hip and knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis

S. I. Herasymenko, A. S. Herasymenko, I. V. Huzhevskiy, M. V. Poluliakh, A. M. Babko

Aim – to determine the effect of drug antirheumatic therapy on the functional outcomes of hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. The results of 160 operations of total hip arthroplasty and 148 operations of total arthroplasty of knee joints in patients with rheumatoid joint lesions were analyzed using mathematical methods of statistical processing. Patients were divided into 4 groups: Group I – without anti-inflammatory therapy, Group II – received hormone therapy, Group III – basic therapy and Group IV – received both the basic and hormonal therapy at the time of surgery.

Results. The obtained results indicated a moderate correlation between therapy and the joint range of motion of the lower extremities using basic therapy and combined nonsteroidal, hormonal and basic therapy, and the range of motion differed significantly in combination therapy from hormonal alone. The highest scores of the J. Joseph, E. E. Kaufman rating scale were observed in combination therapy with NSAIDs, hormonal and basic therapy; the lower scores – in hormonal and NSAIDs combination; and the lowest ones – in the combination of basic therapy with NSAIDs.

The greatest increase in the knee joint range of motion was observed in the patients who received hormonal drugs or basic therapy compared to the patients who did not take any one or received both of these medicines in combination. Almost the same effect of antirheumatic therapy on the results of both hip and knee arthroplasty was determined with an upward trend in percentage of good and excellent results in males regardless of the lesion location and the most optimal ratio between satisfactory-unsatisfactory and good-excellent results in the patients under 40 years of age.

Conclusions. The studies conducted allow to consider the combined drug therapy as a factor of weak and moderate influence on the functional outcomes of hip and knee arthroplasty in the late stages of rheumatoid arthritis and suggest that antirheumatic drug therapy should not be discontinued in the perioperative period.

Key words:

hip replacement arthroplasty, knee placement arthroplasty, rheumatoid arthritis.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 83-89

Ключевые слова:

эндопротезирование
тазобедренного
сустава,
эндопротезирование
коленного
сустава,
ревматоидный
артрит.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 83-89

Влияние медикаментозной терапии на функциональные результаты эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у больных с ревматоидным артритом

С. И. Герасименко, А. С. Герасименко, И. В. Гужевский, М. В. Полулях, А. Н. Бабко

Цель работы – определить влияние медикаментозной антиревматоидной терапии на функциональные результаты эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы. Используя математические методы статистической обработки данных, проанализировали результаты 160 операций тотального эндопротезирования тазобедренных и 148 операций тотального эндопротезирования коленных суставов у больных с ревматоидным поражением суставов.

Пациентов поделили на 4 группы: I – без противовоспалительной терапии, II – принимали гормональную терапию, III – базисную терапию, IV – на момент операции принимавшие и базовую, и гормональную терапию.

Результаты. Результаты свидетельствуют, что умеренная корреляция отмечена между терапией и объемом движений в суставах нижних конечностей при базисной терапии и сочетанном применении нестероидной, гормональной и базисной терапии, а объем движений достоверно отличается при комбинированной терапии от только гормональной. Наивысшие показатели оценочной шкалы J. Joseph, E. E. Kaufman отмечены при комбинированной терапии с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), гормональной и базисной терапии; более низкие – на сочетание гормональной и НПВП; самые низкие – на сочетание базисной терапии с НПВП.

Наибольший прирост движений в коленном суставе отмечен у пациентов, принимавших гормональную или базисную терапию, по сравнению с пациентами, которые не принимали ни один из этих препаратов или принимали их в комплексе. Установлено практически одинаковое влияние антиревматоидной терапии на результаты эндопротезирования и тазобедренных, и коленных суставов, при этом отмечена тенденция к большему количеству позитивных результатов у мужчин независимо от локализации поражения, оптимальное соотношение между удовлетворительными-неудовлетворительными и удовлетворительными-хорошими результатами у пациентов возрастом до 40 лет.

Выводы. Результаты исследования позволяют рассматривать комбинированную медикаментозную терапию как фактор слабого и умеренного влияния на функциональные результаты эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов на поздних стадиях ревматоидного артрита и считать возможным не прекращать плановую антиревматоидную медикаментозную терапию в периоперационном периоде.

На пізніх стадіях ревматоїдних уражень суглобів кінцівок виправити деформації та поновити рух у суглобах можна тільки за допомогою реконструктивно-відновних операцій, і методом вибору є тотальне ендопротезування (ТЕП) [1–5].

Але слід взяти до уваги: ендопротезування великих суглобів – складне оперативне втручання, що супроводжується пригніченням захисних властивостей організму, що має особливе значення для пацієнтів, котрі на час операції приймають базисні препарати, глюкокортикостероїди та TNF-інгібітори, яким притаманна імуносупресивна дія [6–10].

У багатьох країнах світу використовують певні критерії призначення системної антиревматоїдної терапії в періопераційному періоді [11]. Так, багато авторів підтримують доцільність використання безперервної схеми приймання метотрексату, що не викликає підвищення ризику септичних ускладнень після ТЕП [12,13], але інші дослідники наводять дані, що подібна терапія може спричиняти підвищення такого ризику [14–16].

Але немає остаточної думки щодо тактики ведення хворих, які отримують базисні препарати в періопераційному періоді.

Мета роботи

Визначити вплив медикаментозної антиревматоїдної терапії на функціональні результати ендопротезування кульшового та колінного суглобів у хворих на ревматоїдний артрит.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували результати 160 операцій ТЕП кульшових суглобів (КШС) (у 43 випадках оперативне втручання виконали з обох боків) і 148 – ТЕП колінних суглобів (КС), які виконали у клініці захворювань суглобів у дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» хворим із пізніми стадіями ревматоїдних уражень суглобів. Вік хворих становив від 18 до 72 років, у середньому – 44 роки. Тривалість захворювання до операції – від 4 до 42 років, у середньому дорівнювала 11,7 року.

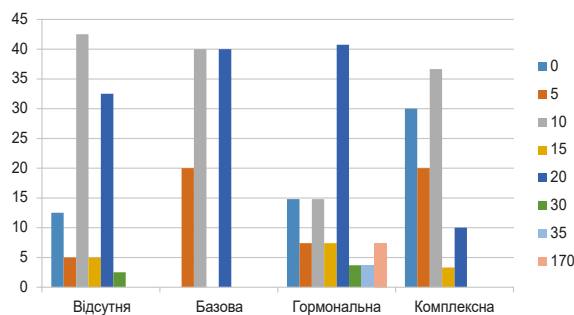
Усіх пацієнтів поділили на 4 групи: I – без протизапальної терапії, II – приймали гормональну терапію, III – базисну терапію, IV група – ті, хто на час операції отримували комплексне лікування (і базисну, і гормональну терапію).

Для аналізу впливу приймання нестероїдних протизапальних, гормональних та/чи базисних препаратів на обсяг рухів у післяопераційному періоді застосували парну лінійну кореляцію Пірсона. Для об'єктивізації оцінювання впливу терапії на результати ТЕП КС застосували також парну нелінійну кореляцію обсягу рухів у колінному суглобі від типу консервативного лікування, використовуючи шкалу Чеддока.

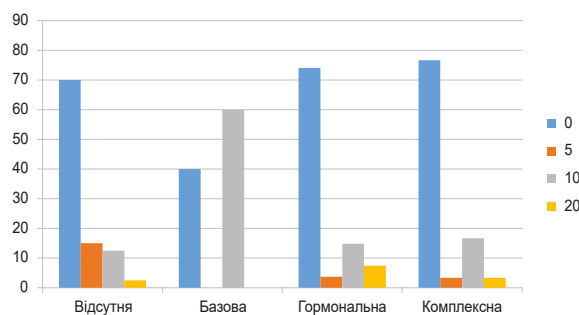
Вивчаючи функціональні результати ТЕП, застосовували такі критерії оцінювання функції нижньої кінцівки:

– відмінні – відсутність болю під час рухів в оперованих суглобах, хворий може ходити без сторонньої допомоги на великі відстані, самостійно підійматися та спускатися сходами, рухи в оперованих суглобах у повному обсязі, сила м'язів M5;

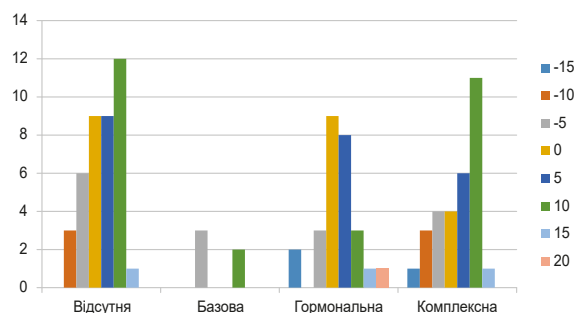
1



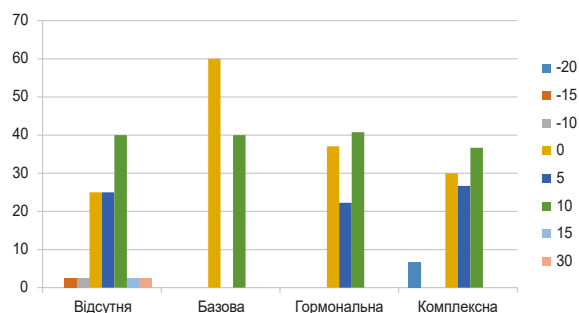
2



3



4



5

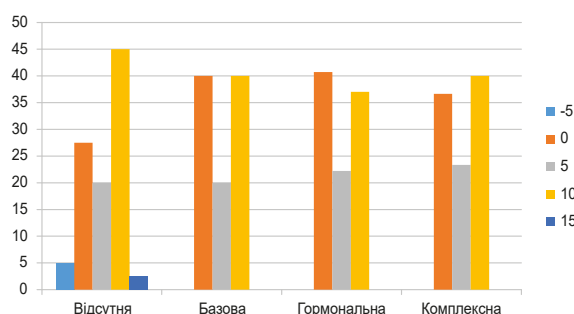


Рис. 1. Залежність приросту обсягу рухів у сагітальній площині від типу медикаментозного лікування після ТЕП кульшових суглобів.

Рис. 2. Залежність приросту обсягу рухів у фронтальній площині (відведення) від типу медикаментозного лікування після ТЕП кульшових суглобів.

Рис. 3. Залежність приросту обсягу рухів у фронтальній площині (приведення) від типу медикаментозного лікування після ТЕП кульшових суглобів.

Рис. 4. Залежність приросту обсягу зовнішньої ротації від типу медикаментозного лікування після ТЕП кульшових суглобів.

Рис. 5. Залежність приросту обсягу внутрішньої ротації від типу медикаментозного лікування після ТЕП кульшових суглобів.

– хороші – відсутність болю під час рухів в оперованих суглобах, хворий може ходити без сторонньої допомоги, самостійно сісти на стілець, унітаз, в автомобіль тощо;

– задовільні – відсутність болю в оперованих суглобах, пересування за допомогою палиці або однієї милиці, хворий у побуті (користування унітазом, ванною тощо) потребує застосування спеціальних пристроїв;

– незадовільні – рецидив контрактури та больового синдрому в одному чи кількох оперованих суглобах, що ускладнює пересування та самообслуговування хворого, септична чи асептична нестабільність компонентів ендопротеза, що потребує ревізійного ендопротезування оперованого раніше суглоба.

Для полегшення опрацювання інформації та можливості виконувати кореляційний аналіз із лабораторними показниками результати зашифрували в балах: 0 балів – незадовільний; 1 бал – задовільний; 2 бали – хороший; 3 бали – відмінний резуль-

тат. Віддалені результати оцінювали в термін від 1 до 14 років.

Результати

Після ТЕП КШС найбільший приріст рухів у сагітальній площині визначили в пацієнтів, які отримували гормональну чи базисну терапію (40 % хворих), порівняно з пацієнтами, які зовсім не приймали ці препарати або приймали їх у комплексі (30 % і 10 % відповідно) (рис. 1). Схожа тенденція визначена у фронтальній площині (рис. 2, 3).

Приріст ротаційних рухів – майже однаковий в усіх групах дослідження (рис. 4, 5).

За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу дослідили вплив терапії на окремі показники, що досліджували, після ТЕП КС. Вивчили реакцію активності запального процесу (рис. 6), приросту рухів у колінному суглобі (рис. 7) та оцінили стан пацієнта за шкалою J. Joseph, E. E. Kaufman (рис. 8).

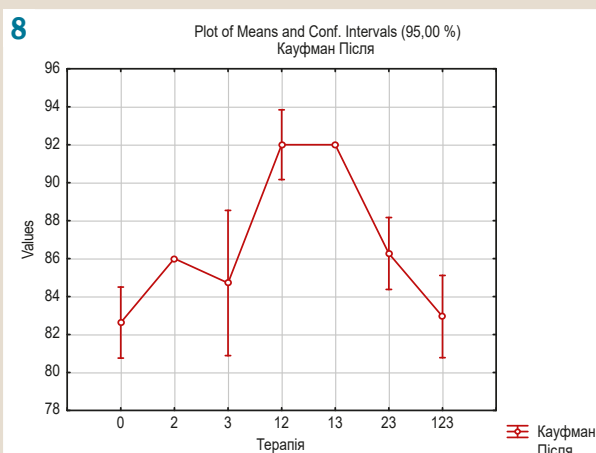
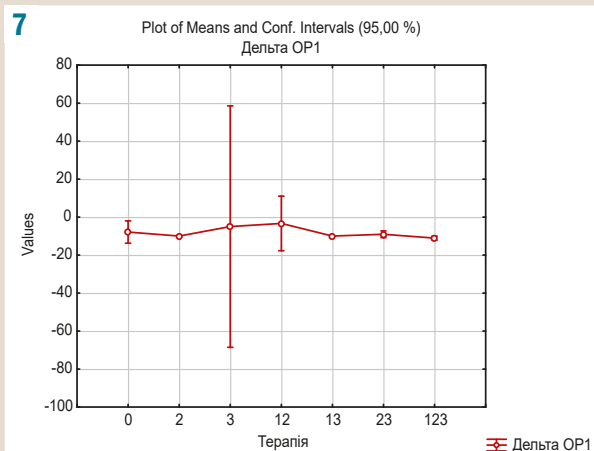
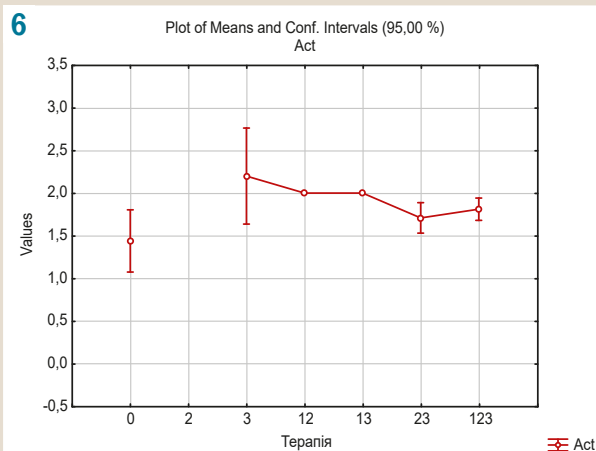


Рис. 6. Вплив терапії на активність процесу за даними однофакторного дисперсійного аналізу (0 – відсутність терапії, 1 – базисна, 2 – нестероїдна протизапальна, 3 – гормональна терапія).

Рис. 7. Вплив терапії на приріст рухів за даними однофакторного дисперсійного аналізу (0 – відсутність терапії, 1 – базисна, 2 – нестероїдна протизапальна, 3 – гормональна терапія).

Рис. 8. Вплив терапії на оцінку стану пацієнта за шкалою J. Joseph, E. E. Kaufman у післяопераційному періоді за даними однофакторного дисперсійного аналізу (0 – відсутність терапії, 1 – базисна, 2 – нестероїдна протизапальна, 3 – гормональна терапія).

Обговорення

Графіки показують, що активність запального процесу вірогідно відповідає на гормональну та комбіновану терапію, у складі якої є гормонотерапія, а обсяг рухів вірогідно відрізняється в разі призначення комбінованої терапії від тільки гормональної. На рис. 8 показано, що найсильнішу відповідь оцінювальної шкали J. Joseph, E. E. Kaufman (1990) зареєстрували на комбіновану терапію з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), гормональної та базисної терапії; менший – на поєднання гормональної та НПЗП; найгірший – на поєднання базисної терапії з НПЗП. Найбільший приріст рухів у колінному суглобі спостерігали в пацієнтів, які отримували гормональну чи базисну терапію (40 % хворих), порівняно з пацієнтами, котрі зовсім не приймали ці препарати або приймали їх у комплексі (30 % і 10 % відповідно).

Показники парної нелінійної кореляції між терапією та рухами в колінному суглобі в сагітальній площині наведені на рис. 9 і 10. Результати свідчать, що помірна кореляція наявна між терапією та обсягом рухів у суглобах нижніх кінцівок у разі призначення базисної терапії та поєднаної нестероїдної, гормональної та базисної терапії. Встановили помірну нелінійну кореляцію між терапією та згинанням у колінному суглобі після ендопротезування насамперед унаслідок призначення гормональної терапії.

Віддалені результати лікування хворих на ревматоїдний артрит (РА) з ураженням КШС і КС за бальною шкалою наведені на рис. 11, 12.

Отже, відсоток незадовільних результатів у хворих на РА з ураженнями кульшових і колінних суглобів майже однаковий. Визначили тенденцію до більшого відсотка хороших і відмінних результатів у чоловіків незалежно від локалізації ураження, оптимальне співвідношення між задовільними-незадовільними та хорошими-відмінними результатами в пацієнтів віком до 40 років. Відношення шансів отримання оптимального результату лікування в осіб віком до 40 років у 1,3 раза ($OR = 1,3$) вище, ніж після 40 років.

Висновки

1. Статистичний аналіз дає змогу вважати комбіновану медикаментозну терапію фактором слабого та помірного впливу на функціональні результати ендопротезування кульшових і колінних суглобів на пізніх стадіях РА.

2. Незважаючи на факт слабого та помірного впливу медикаментозної терапії на функціональні результати ендопротезування кульшових і колінних суглобів у хворих на РА, вірогідність утримання досягнутого ендопротезування збільшення обсягу рухів у суглобах у хворих обраної групи вища без припинення планової

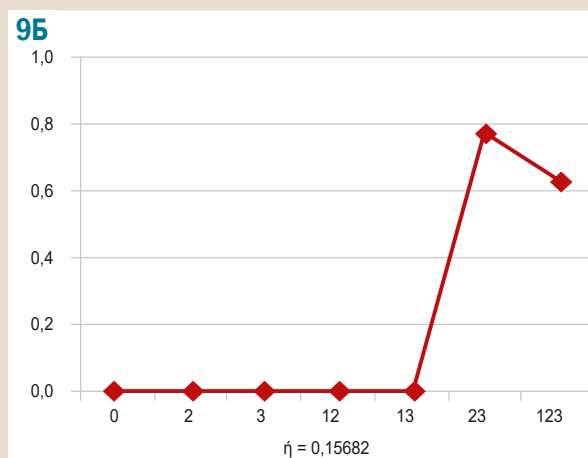
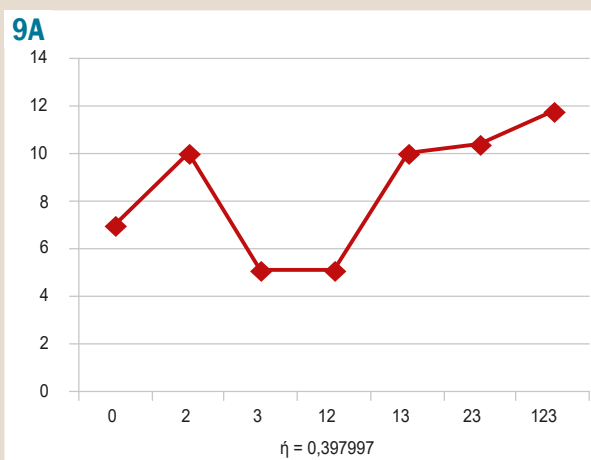


Рис. 9. Показники парної нелінійної кореляції між терапією та розгинанням у колінному суглобі до (А) та після (Б) операції.

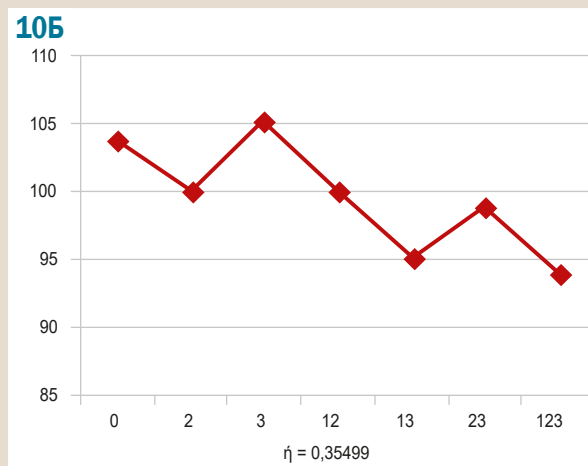
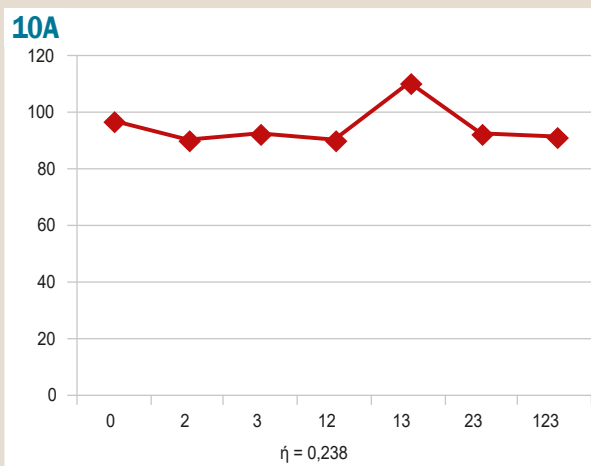


Рис. 10. Показники парної нелінійної кореляції між терапією та згинанням у колінному суглобі до (А) та після (Б) операції.

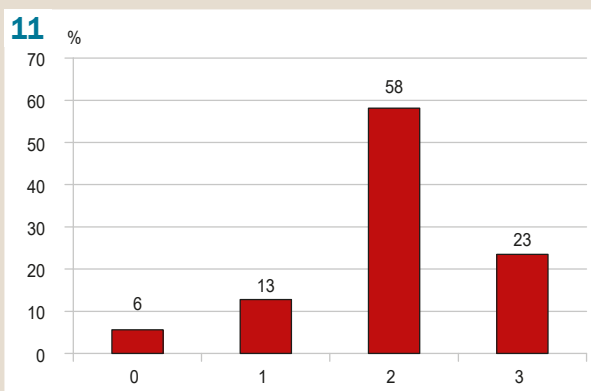


Рис. 11. Віддалені результати лікування хворих на РА з ураженням кульшового суглоба за бальною шкалою.

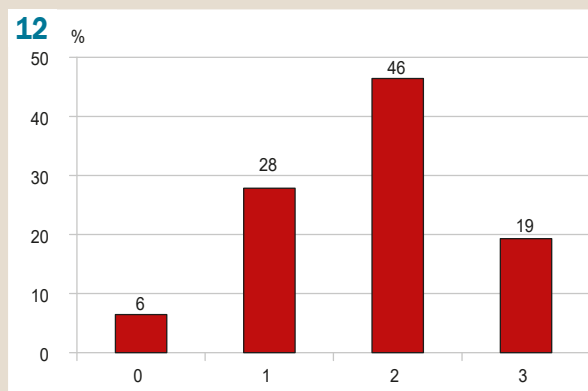


Рис. 12. Віддалені результати лікування хворих на РА з ураженням колінного суглоба за бальною шкалою.

протизапальної та базисної антиревматоїдної медикаментозної терапії. Тому на практиці в періопераційному періоді доцільно не змінювати обсяг медикаментозного антиревматоїдного лікування.

Перспективи подальших досліджень. Поширеність РА серед населення, впровадження біологічних агентів для лікування РА та відсутність альтернативи

ендопротезуванню на пізніх стадіях ревматоїдних уражень кульшових і колінних суглобів залишає актуальним вивчення впливу сучасних біологічних препаратів на функціональні результати ендопротезування у хворих обраної групи. Але для статистичного опрацювання таких досліджень необхідне накопичення клінічних спостережень.

Фінансування

Робота є фрагментом НДР ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»: «Вивчити патогенетичний механізм виникнення деформацій нижніх кінцівок у хворих на ревматоїдний артрит, розробити нові та удосконалити існуючі методи їх профілактики та лікування». № держреєстрації 0117U007737.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції: 17.09.2020

Після доопрацювання: 06.10.2020

Прийнято до друку: 12.10.2020

Відомості про авторів:

Герасименко С. І., д-р мед. наук, професор, заступник директора з лікувально-координаційної роботи, керівник відділу захворювань суглобів у дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-6378-1196](https://orcid.org/0000-0002-6378-1196)

Герасименко А. С., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0003-4895-499X](https://orcid.org/0000-0003-4895-499X)

Гужевський І. В., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-0265-2876](https://orcid.org/0000-0002-0265-2876)

Полулях М. В., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0002-1698-8952](https://orcid.org/0000-0002-1698-8952)

Бабко А. М., д-р мед. наук, старший науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.
ORCID ID: [0000-0001-5919-5429](https://orcid.org/0000-0001-5919-5429)

Information about authors:

Herasymenko S. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv.
Herasymenko A. S., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Huzhevskiy I. V., MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Poluliakh M. V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Babko A. M., MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Joint Diseases in Adults, SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Герасименко С. И., д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по лечебно-координационной работе, руководитель отдела заболеваний суставов у взрослых, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

Герасименко А. С., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела заболеваний суставов у взрослых, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

Гужевский И. В., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний суставов у взрослых, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

Полулях М. В., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела заболеваний суставов у взрослых, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

Бабко А. Н., д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела заболеваний суставов у взрослых, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Вплив супутніх факторів захворювання та консервативного лікування на результати тотального ендопротезування кульшового суглоба у хворих на ревматоїдний артрит / С. І. Герасименко, М. В. Полулях, А. М. Бабко, А. С. Герасименко. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 4. С. 68-75.
- [2] The effect of rheumatoid arthritis on patient-reported outcomes following knee and hip replacement: evidence from routinely collected data / E. Burn et al. *Rheumatology*. 2019. Vol. 58. Issue 6. P. 1016-1024. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key409>
- [3] Orthopedic Surgery in Rheumatoid Arthritis: Results from the Spanish National Registry of Hospitalized Patients over 17 Years / M. Peña et al. *The Journal of Rheumatology*. 2020. Vol. 47. Issue 3. P. 341-348. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190182>
- [4] Effect of total knee arthroplasty on other joints in patients with rheumatoid arthritis evaluated by 18-FDG-PET / Y. Yonemoto et al. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 20. Issue 6. P. 702-707. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12855>
- [5] Trends in Joint Replacement Surgery in Patients with Rheumatoid Arthritis / B. L. Young et al. *The Journal of Rheumatology*. 2018. Vol. 45. Issue 2. P. 158-164. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170001>
- [6] Effects of Concomitant Methotrexate on Large Joint Replacement in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan / S. Asai et al. *Arthritis Care & Research*. 2015. Vol. 67. Issue 10. P. 1363-1370. <https://doi.org/10.1002/acr.22596>
- [7] Flares in Patients with Rheumatoid Arthritis after Total Hip and Total Knee Arthroplasty: Rates, Characteristics, and Risk Factors / S. M. Goodman et al. *The Journal of Rheumatology*. 2018. Vol. 45. Issue 5. P. 604-611. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170366>
- [8] Risk of Total Knee and Hip Arthroplasty in Patients With Rheumatoid Arthritis: A 12-Year Retrospective Cohort Study of 65,898 Patients / Y. H. Lee et al. *The Journal of Arthroplasty*. 2020. Vol. 35. Issue 12. P. 3517-3523. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.06.085>
- [9] Rates and outcomes of total knee replacement for rheumatoid arthritis compared to osteoarthritis / L. Mooney et al. *ANZ Journal of Surgery*. 2019. Vol. 89. Issue 3. P. 184-190. <https://doi.org/10.1111/ans.15035>
- [10] Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis / A. I. Rutherford, S. Subesinghe, K. L. Hyrich, J. B. Galloway. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. Vol. 77. Issue 6. P. 905-910. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212825>
- [11] Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers / R. L. Cordtz et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. Vol. 77. Issue 2. P. 281-288. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212339>
- [12] Failure After Modern Total Knee Arthroplasty: A Prospective Study of 18,065 Knees / M. Pitta et al. *The Journal of Arthroplasty*. 2018. Vol. 33. Issue 2. P. 407-414. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.09.041>
- [13] Risk of Biologics and Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis Undergoing Arthroplasty: A Cohort Study / M. D. George et al. *Annals of Internal Medicine*. 2019. Vol. 170. Issue 12. P. 825-836. <https://doi.org/10.7326/M18-2217>
- [14] 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty / S. M. Goodman et al. *Arthritis Care & Research*. 2017. Vol. 69. Issue 8. P. 1111-1124. <https://doi.org/10.1002/acr.23274>
- [15] Anti-rheumatic treatment and prosthetic joint infection: an observational study in 494 elective hip and knee arthroplasties / Y. Borgas, A. Gülfe, M. Kindt, A. Stefánsdóttir. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020. Vol. 21. Issue 1. P. 410. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03459-z>
- [16] Moderating effects of immunosuppressive medications and risk factors for post-operative joint infection following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis / E. Salt et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017. Vol. 46. Issue 4. P. 423-429. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.011>

References

- [1] Gerasymenko, S. I., Poluliakh, M. V., Babko, A. M., & Gerasymenko, A. S. (2019). Vplyv suputnykh faktoriv zakhvoriuvannya ta konservatyvnoho likuvannya na rezultaty totalnoho endoprotezuвання kulshovoho sughoba u khvorykh na revmatoidnyi artyt [Influence of concomitant factors of disease and conservative treatment on the results of total hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*, (4), 68-75. [in Ukrainian].
- [2] Burn, E., Edwards, C. J., Murray, D. W., Silman, A., Cooper, C., Arden, N. K., Pinedo-Villanueva, R., & Prieto-Alhambra, D. (2019). The effect of rheumatoid arthritis on patient-reported outcomes following knee

- and hip replacement: evidence from routinely collected data. *Rheumatology*, 58(6), 1016-1024. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key409>
- [3] Peña, M., Quirós-Donate, J., Pérez Fernández, E., Crespi-Villarias, N., Dieguez Costa, E., García-Vadillo, A., Espinosa, M., Macía-Villa, C., Morell-Hita, J. L., Martínez-Prada, C., Villaverde, V., Morado Quiroga, I., Guzmán-Illescas, O., Barbadillo, C., Fernandez Prada, M., Godoy, H., Herranz Varela, A., Galindo Izquierdo, M., & Mazzucchelli, R. (2020). Orthopedic Surgery in Rheumatoid Arthritis: Results from the Spanish National Registry of Hospitalized Patients over 17 Years. *The Journal of Rheumatology*, 47(3), 341-348. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190182>
 - [4] Yonemoto, Y., Okamura, K., Kaneko, T., Okura, C., Kobayashi, T., Suto, T., Tsushima, Y., & Takagishi, K. (2017). Effect of total knee arthroplasty on other joints in patients with rheumatoid arthritis evaluated by 18-FDG-PET. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 20(6), 702-707. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12855>
 - [5] Young, B. L., Watson, S. L., Perez, J. L., McGwin, G., Singh, J. A., & Ponce, B. A. (2018). Trends in Joint Replacement Surgery in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 45(2), 158-164. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170001>
 - [6] Asai, S., Kojima, T., Oguchi, T., Kaneko, A., Hirano, Y., Yabe, Y., Kanayama, Y., Takahashi, N., Funahashi, K., Hanabayashi, M., Hirabara, S., Yoshioka, Y., Takemoto, T., Terabe, K., Asai, N., & Ishiguro, N. (2015). Effects of Concomitant Methotrexate on Large Joint Replacement in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. *Arthritis Care & Research*, 67(10), 1363-1370. <https://doi.org/10.1002/acr.22596>
 - [7] Goodman, S. M., Bykerk, V. P., DiCarlo, E., Cummings, R. W., Donlin, L. T., Orange, D. E., Hoang, A., Mirza, S., McNamara, M., Andersen, K., Bartlett, S. J., Szymonifka, J., & Figgie, M. P. (2018). Flares in Patients with Rheumatoid Arthritis after Total Hip and Total Knee Arthroplasty: Rates, Characteristics, and Risk Factors. *The Journal of Rheumatology*, 45(5), 604-611. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170366>
 - [8] Lee, Y. H., Ko, P. Y., Kao, S. L., Lin, M. C., & Cheng-Chung Wei, J. (2020). Risk of Total Knee and Hip Arthroplasty in Patients With Rheumatoid Arthritis: A 12-Year Retrospective Cohort Study of 65,898 Patients. *The Journal of Arthroplasty*, 35(12), 3517-3523. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.06.085>
 - [9] Mooney, L., Lewis, P. L., Campbell, D. G., Peng, Y., & Hatton, A. (2019). Rates and outcomes of total knee replacement for rheumatoid arthritis compared to osteoarthritis. *ANZ Journal of Surgery*, 89(3), 184-190. <https://doi.org/10.1111/ans.15035>
 - [10] Rutherford, A. I., Subesinghe, S., Hyrich, K. L., & Galloway, J. B. (2018). Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(6), 905-910. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212825>
 - [11] Cordtz, R. L., Zobbe, K., Højgaard, P., Kristensen, L. E., Overgaard, S., Odgaard, A., Lindegaard, H., & Dreyer, L. (2018). Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(2), 281-288. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212339>
 - [12] Pitta, M., Esposito, C. I., Li, Z., Lee, Y. Y., Wright, T. M., & Padgett, D. E. (2018). Failure After Modern Total Knee Arthroplasty: A Prospective Study of 18,065 Knees. *The Journal of Arthroplasty*, 33(2), 407-414. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.09.041>
 - [13] George, M. D., Baker, J. F., Winthrop, K., Alemao, E., Chen, L., Connolly, S., Hsu, J. Y., Simon, T. A., Wu, Q., Xie, F., Yang, S., & Curtis, J. R. (2019). Risk of Biologics and Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis Undergoing Arthroplasty: A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 170(12), 825-836. <https://doi.org/10.7326/M18-2217>
 - [14] Goodman, S. M., Springer, B., Guyatt, G., Abdel, M. P., Dasa, V., George, M., Gewurz-Singer, O., Giles, J. T., Johnson, B., Lee, S., Mandl, L. A., Mont, M. A., Sculco, P., Sporer, S., Stryker, L., Turgunbaev, M., Brause, B., Chen, A. F., Gilliland, J., Goodman, M., ... Yates, A. (2017). 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care & Research*, 69(8), 1111-1124. <https://doi.org/10.1002/acr.23274>
 - [15] Borgas, Y., Gülfe, A., Kindt, M., & Stefánsdóttir, A. (2020). Anti-rheumatic treatment and prosthetic joint infection: an observational study in 494 elective hip and knee arthroplasties. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 21(1), Article 410. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03459-z>
 - [16] Salt, E., Wiggins, A. T., Rayens, M. K., Morris, B. J., Mannino, D., Hoellein, A., Donegan, R. P., & Crofford, L. J. (2017). Moderating effects of immunosuppressive medications and risk factors for post-operative joint infection following total joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(4), 423-429. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.011>

Результати оперативного лікування хворих з асептичною нестабільністю компонентів ендопротезів кульшового суглоба

Г. В. Гайко^{ID A,E,F}, В. М. Підгаєцький^{ID *A,B,C,D}

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

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

Ключові слова:

кульшовий суглоб, ендопротез, нестабільність, ревізійне протезування.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 90-97

*E-mail:
pidgvm72@gmail.com

Мета роботи – вивчити результати ревізійних ендопротезувань у хворих з асептичною нестабільністю компонентів ендопротезів кульшового суглоба.

Матеріали та методи. Проаналізували результати 158 випадків ревізійного протезування у 152 хворих з асептичною нестабільністю компонентів ендопротеза кульшового суглоба. Пацієнтів прооперували в ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у 2008–2018 рр. Тотальну нестабільність компонентів ендопротеза встановили в 43 (27,2 %), нестабільність ацетабулярного компонента – в 65 (41,1 %), нестабільність стегового компонента – в 50 (31,6 %) випадках. Більшість ендопротезів дестабілізувалась у період від 5 до 9 років після операції протезування. Протягом роботи використали клінічний, рентгенологічний і статистичний методи дослідження.

Результати. У хворих із нестабільністю ацетабулярного компонента результати ревізійної заміни найкращі при дефектах кульшової западини I–II типів за Paprosky. Так, через 10 років після ревізійної заміни абсолютна більшість ацетабулярних компонентів ($n = 33$; 86,8 %) залишалися стабільними ($t = 9,3$; $p < 0,05$). Результати ревізійної заміни нестабільних феморальних компонентів компонентами з цементним і безцементним типами фіксації через 10 років після ревізії вірогідно не відрізнялися. Рецидив асептичної нестабільності зареєстрували у 7 випадках, з-поміж них 5 (71,4 %) – із цементним типом фіксації. У разі тотальної нестабільності не виявили різниці за результатами ревізійної імплантації при застосуванні тільки первинних компонентів і в комбінації первинних із ревізійними реконструктивними системами компонентів. Через 10 років визначили вірогідно більше ($n = 35$; 81,4 %) випадків зі збереженою стабільністю компонентів ($t = 7,3$; $p < 0,05$). Рецидив нестабільності одного з компонентів визначили у 8 випадках, тобто 18,6 % від загальної кількості тотальної ревізійної заміни компонентів.

Висновки. У хворих із нестабільністю ацетабулярних і стегових компонентів за наявності кісткових дефектів I–II типів за Paprosky результати ревізійної заміни найкращі в разі імплантації первинних компонентів із безцементним типом фіксації. За наявності кісткових дефектів кульшової западини та стегової кістки III типу за Paprosky результати найкращі в разі застосування ревізійних антипротрузійних ацетабулярних і подовжених стегових модульних чи моноблокових систем із безцементним типом фіксації. Застосування для ревізії компонентів із цементним типом фіксації показало вірогідно гірші результати порівняно з безцементними та суттєво менший термін функціонування.

Key words:

hip joint, endoprosthesis, instability, replacement.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (1), 90-97

Results of surgical treatment in patients with aseptic instability of components of hip joint endoprosthesis

H. V. Haiko, V. M. Pidhaietskyi

The aim. To study the results of revision endoprosthetics in patients with aseptic instability of the components of the hip joint endoprosthesis.

Materials and methods. The basis of this work was the analysis of the revision prosthetics results in 152 patients (158 cases) with aseptic instability of components of hip joint endoprosthesis, who underwent surgery at the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" between 2008 and 2018. Total instability in the endoprosthesis components was observed in 43 cases (27.2 %), acetabular component instability – in 65 cases (41.1 %), femoral component instability was detected in 50 cases (31.6 %). Endoprosthesis dislocation occurred mostly between 5 and 9 years after the primary surgery. Clinical, radiological and statistical methods were used in the work.

Results. Patients with acetabular component instability showed the best results of revision replacement for Paprosky I, II types acetabular defects ($t = 9.3$, $P < 0.05$). The vast majority of components became unstable between 5 and 9 years after the primary replacement. The results of unstable femoral component revisions did not reveal any significant difference between cemented and cementless types of component fixation 10 years after the procedure. Recurrent aseptic instability was observed only in 7 cases, 5 of which (71.4 %) were fixated with cement. In the case of total instability, there was no difference in the revision implantation results between the use of primary components alone and in the combination with revision reconstructive systems. Component stability constituted the great majority (35 cases, which was 81.4 %) of cases after 10 years ($t = 7.3$, $P < 0.05$). The recurrent instability of one component was observed in 8 cases, which represented 18.6 % of the total number of revisions.

Conclusions. In patients with instability of acetabular and femoral components in the presence of Paprosky I–II bone defects, the results of the revision replacement were better when implanting primary components using cementless type of fixation. The use of revision antiprotusion acetabular and elongate femoral modular or monoblock systems with cementless type of fixation achieved better results in Paprosky III type acetabular and femoral bone defects. The revision of cemented components showed significantly worse results and implant survival rate compared to cementless fixation technique.

Результаты оперативного лечения пациентов с асептической нестабильностью компонентов эндопротеза тазобедренного сустава

Г. В. Гайко, В. М. Пидгаецкий

Цель работы – изучить результаты ревизионных эндопротезирований у больных с асептической нестабильностью компонентов эндопротезов тазобедренного сустава.

Материалы и методы. Проанализировали результаты 158 случаев ревизионного протезирования у 152 больных с асептической нестабильностью компонентов эндопротеза тазобедренного сустава. Пациенты прооперированы в ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» за период 2008–2018 гг. Тотальная нестабильность компонентов эндопротеза зарегистрирована в 43 (27,2 %), нестабильность ацетабулярного компонента – в 65 (41,1 %), нестабильность бедренного компонента – в 50 (31,6 %) случаях. Большинство эндопротезов дестабилизированы в период от 5 до 9 лет после операции протезирования. В работе использованы клинический, рентгенологический и статистический методы исследования.

Результаты. У больных с нестабильностью ацетабулярного компонента результаты ревизионной замены лучше при дефектах вертлужной впадины I, II типов по Parosky. Так, через 10 лет после ревизионной замены абсолютное большинство ацетабулярных компонентов ($n = 33$; 86,8 %) остаются стабильными ($t = 9,3$; $p < 0,05$). Результаты ревизионной замены нестабильных феморального компонентами с цементным и бесцементным типами фиксации через 10 лет после ревизии достоверно не отличались. Рецидив асептической нестабильности отмечен в 7 случаях, 5 (71,4 %) из них – с цементным типом фиксации. При тотальной нестабильности не установили различия по результатам ревизионной имплантации при применении исключительно первичных компонентов и в комбинации первичных с ревизионными реконструктивными системами компонентов. Через 10 лет отмечено достоверно больше ($n = 35$, 81,4 %) случаев с сохраненной стабильностью компонентов ($t = 7,3$; $p < 0,05$). Рецидив нестабильности одного из компонентов зарегистрирован в 8 случаях, то есть 18,6 % от общего количества тотальной ревизионной замены компонентов.

Выводы. У больных с нестабильностью ацетабулярного и бедренных компонентов при наличии костных дефектов I–II типов по Parosky результаты ревизионной замены лучше при имплантации первичных компонентов с бесцементным типом фиксации. При наличии костных дефектов вертлужной впадины и бедренной кости III типа за Parosky результаты лучше в случае применения ревизионных антипротрузионных ацетабулярных и удлинённых бедренных модульных или моноблочных систем с бесцементным типом фиксации. Применение ревизии компонентов с цементным типом фиксации показало достоверно худшие результаты по сравнению с бесцементными и значительно меньший срок функционирования.

Ключевые слова: тазобедренный сустав, эндопротез, нестабильность, ревизионное протезирование.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 90-97

У широку клінічну практику впроваджено ендопротезування кульшового суглоба (КС), і невпинно зростає кількість ускладнень, що і з ним пов'язані (частота – 7–30 %) [1–4,9,11–13,29]. Найчастіше реєструють асептичну нестабільність компонентів, вивих голівки ендопротеза, гетеротопічну осифікацію, перипротезні переломи стегнової кістки (СК), гнійні ускладнення [5,14,16,17,21,23,30,31].

З-поміж ускладнень ендопротезування КС у майже 50,3 % випадків реєструють асептичну нестабільність компонентів ендопротеза [10,15,16,22,25,30,35]. Асептичну нестабільність компонентів ендопротеза при тотальному безцементному ендопротезуванні кульшового суглоба визначають у 51 % випадків із терміном функціонування 5 років, у 58 % випадків – через 10 років після імплантації [7,8,10,17,19,20,21,27,31]. Через 10 років після протезування нестабільність ацетабулярного компонента становить понад 13,0 %, а стегнового – тільки 4,0 % [6,7,11,13,16,18,25,26,29,30]. Саме нестабільність у 20,8 % випадків – причина ревізійних втручань [10,22,24,25,30,31]. Важливим є аналіз випадків нестабільності компонентів, визначення причин, що призвели до їхнього розвитку.

За відомостями фахової літератури, результати ревізійного протезування істотно гірші за результати первинного. Так, за даними, що наводять деякі автори [14–16], середній термін до ревізії після первинного протезування становить 7,8 року, після першої ревізії – 2,9 року, після другої – 2,2 року, третьої – 1,7 року, четвертої – 1 рік. У строк 10 років після операції повторна нестабільність ревізійних компонентів становить 31 %, до 15 років – майже 60 % [7,11,12,14,16,22,25,30].

Опубліковано відомості, що нестабільність ревізійного компонента настає раптово у 46 % випадків у перші 3–4 роки [2,6,8,10,18,22,25,28,30,31].

Розвиток тих чи інших ускладнень ендопротезувань кульшового суглоба потребує ревізійних втручань, їхня кількість із кожним роком збільшується, зокрема і в Україні. Безумовно, це зумовлює необхідність фахового детального аналізу результатів первинного та ревізійного протезування.

Мета роботи

Вивчити результати ревізійних ендопротезувань у хворих з асептичною нестабільністю компонентів ендопротезів кульшового суглоба.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували результати 158 випадків ревізійного протезування у 152 хворих з асептичною нестабільністю компонентів ендопротеза кульшового суглоба. Пацієнтів прооперували в ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у 2008–2018 рр. Тотальну нестабільність компонентів ендопротеза встановили у 43 (27,2 %), нестабільність ацетабулярного компонента – у 65 (41,1 %), нестабільність стегнового компонента – в 50 (31,6 %) випадках. Більшість ендопротезів дестабілізувалась у період від 5 до 9 років після операції протезування. Протягом роботи використали клінічний, рентгенологічний і статистичний методи дослідження. Статистичний аналіз виконано з допомогою пакета Statistica (StatSoft), версія 12.6 (2015).

Результати

Асептичну нестабільність компонентів ендопротеза одного кульшового суглоба діагностували у 152 хворих, нестабільність компонентів обох кульшових суглобів – у 3 пацієнтів. Отже, асептичну нестабільність компонентів зареєстрували у 158 випадках ендопротезування кульшового суглоба.

Усім хворим з асептичною нестабільністю компонентів ендопротеза виконали ревізійне втручання з повторною імплантацією компонента чи компонентів із вилученням останніх і зануренням проксимального відділу стегнової кістки в кульшову западину за Гірділ-стоном.

Серед нестабільних ацетабулярних переважали компоненти з безцементним типом фіксації ($n = 59$; 54,6 %). 3-поміж нестабільних стегнових компонентів більшість – компоненти з цементним типом фіксації ($n = 53$; 57,0 %).

Нестабільність ацетабулярного компонента виявлена в 65 (41,1 %) випадках з-поміж усіх випадків нестабільності.

Структуру ревізійних втручань при асептичній нестабільності ацетабулярного компонента (АК) ендопротеза наведено в *таблиці 1*.

За даними, що наведені, в абсолютній більшості випадків ревізійну заміну АК виконали з імплантацією первинних компонентів – 90,8 % ($t = 15,9$; $p < 0,05$). У всіх цих хворих або не було кісткових дефектів, або вони були невеликими (I–II тип за Paprosky). У 38 (64,4 %) випадках використали компоненти з безцементним типом фіксації ($t = 3,2$; $p < 0,05$), у 21 (35,6 %) – із цементним типом фіксації.

У 6 хворих зі значними кістковими дефектами кульшової западини (IIIA, IIIB за Paprosky) імплантовано антипро-трузійні реконструктивні ревізійні ацетабулярні системи, 2 – з цементним типом фіксації (Beznoska II, B-S), 4 – з безцементним типом фіксації (3 RSC-Beznoska, 1 Octopus-DePuy) та пластичним заміщенням дефектів (алочіпси, «Тутопласт», трикальційфосфат «Bio-1»).

Ефективність хірургічного лікування асептичної нестабільності АК оцінювали опосередковано за кількістю рецидивів нестабільності імплантованих компонентів при ревізійному втручанні.

Випадки рецидиву нестабільності застосованих під час ревізії первинних АК наведені в *таблиці 2*.

З-поміж усіх ревізійних втручань у 37 (57 %) випадках компоненти залишалися стабільними ($t = 1,58$; $p < 0,05$). Рецидив нестабільності зареєстрували у 28 (43 %) випадках у різні терміни після операції, у 26 випадках визначена нестабільність первинних АК, у 2 – нестабільність реконструктивних ацетабулярних систем (із безцементним типом фіксації). В 1 випадку нестабільність реконструктивної ревізійної ацетабулярної системи була септичною. За даними, що наведені в *таблиці 2*, встановили вірогідно більше ($t = 5,5$; $p < 0,05$) рецидивів АК із цементним типом фіксації – 21 випадок (80,8 %). Слід відзначити, що розхитались усі (100 %) компоненти, що імплантовані на цементі, найбільша кількість розхиталась у термін до 10 років. Щодо ревізійних втручань із застосуванням безцементних АК, то із 38 імплантованих розхитались лише 5 (13,2 %) ацетабулярних компонентів, більшість із них – після 10

років. Стабільними залишилися 33 (86,8 %) компоненти ($t = 9,3$; $p < 0,05$).

Середні показники терміну функціонування та кількості балів за Harris Hip Score та оцінюванням клініки наведено в *таблиці 3*.

За даними, що наведені, середній термін функціонування ацетабулярних компонентів (первинних) із безцементним типом фіксації, імплантованих під час ревізії, становив $-8,2 \pm 0,5$ року. Кількість балів за Harris Hip Score та оцінюванням клініки – $328,96 \pm 13,972$ та $87,6 \pm 0,256$ відповідно. Отже, результат визначили як добрий.

Середній термін функціонування ацетабулярних компонентів (первинних) із цементним типом фіксації, імплантованих під час ревізії, майже вдвічі менший, ніж у безцементних АК, становив $4,5 \pm 0,5$ року. Кількість балів за Harris Hip Score та оцінюванням клініки – $154,09 \pm 15,582$ та $50,2 \pm 0,115$ відповідно; тобто зареєстрували незадовільний результат.

Отже, у хворих із нестабільністю АК результати ревізійної заміни найкращі в разі імплантації первинних ацетабулярних компонентів із безцементним типом фіксації, оскільки більшість ($n = 33$, 86,8 %) компонентів залишаються стабільними ($t = 9,3$; $p < 0,05$). Середня кількість балів за Harris Hip Score та оцінюванням клініки становить $328,96 \pm 13,972$ та $87,6 \pm 0,256$ відповідно. Ці показники відповідають хорошему результату.

Нестабільність феморального компонента (ФК) зареєстрували у 50 випадках, тобто 31,6 % від усіх випадків.

Структуру ревізійних втручань при асептичній нестабільності ФК наведено в *таблиці 4*. У більшості випадків ревізійну заміну ФК виконали з імплантацією первинних компонентів – 38 (76,0 %) випадків ($t = 6,02$, $p < 0,05$). В усіх цих хворих або не було кісткових дефектів, або вони були невеликими (I–II тип за Paprosky). У 21 (55,3 %) випадку використали компоненти з безцементним типом фіксації, у 17 (44,7 %) – із цементним типом фіксації.

У 12 (24 %) випадках із чималими кістковими дефектами кульшової западини (III, IV тип за Paprosky) імплантували подовжені реконструктивні ревізійні стегнові системи, 3 – з цементним типом фіксації (Beznoska-1, CPT Long Zimmer-2), 9 – із безцементним типом фіксації (4-ZMR Zimmer, 3-Vagner Zimmer, 2-Мотор Січ) та пластичним заміщенням дефектів (аллотрансплантати «Тутопласт», трикальційфосфат «Bio-1»).

Ефективність хірургічного лікування асептичної нестабільності ФК оцінювали за кількістю рецидиву нестабільності імплантованих компонентів при ревізійному втручанні.

З-поміж усіх 50 ревізійних втручань у зв'язку з заміною стегнових компонентів у 43 (86 %) випадках ($t = 10,3$; $p < 0,05$) на час дослідження компоненти залишалися стабільними. Рецидив нестабільності діагностували у 7 (14 %) випадках у різні терміни після операції, в 6 випадках – нестабільність первинних СК (п'ять первинних із цементним типом фіксації, один із безцементним типом фіксації Omnifit), в 1 випадку – нестабільність подовженої ревізійної системи з безцементним типом фіксації (ZMR Zimmer). Випадки рецидиву нестабільності застосованих при ревізії ФК наведено в

таблиці 5. За даними, що наведені, більшість рецидивів нестабільності становили первинні ФК із цементним типом фіксації (5 (71,4 %) випадків), що розхитались у термін до 10 років. Тільки у 2 випадках компоненти були з безцементним типом фіксації, які розхитались у термін до 5 років, в 1 випадку нестабільність настала після синтезованого перипротезного перелому, отриманого внаслідок ДТП.

Середні показники терміну функціонування та кількості балів за Harris Hip Score та оцінювання клініки наведені в таблиці 6.

За відомостями, що наведені, середній термін функціонування стегнових компонентів із безцементним типом фіксації, імплантованих під час ревізії, – $7,8 \pm 0,5$ року. Середня кількість балів за Harris Hip Score та оцінювання клініки дорівнювала $348,16 \pm 10,732$ та $86,7 \pm 0,257$ відповідно, тобто зареєстрували хороший результат.

Середній термін функціонування стегнових компонентів із цементним типом фіксації, що імплантовані під час ревізії, аналогічний до безцементних ФК, становив $8,1 \pm 0,5$ року. Кількість балів за Harris Hip Score та оцінювання клініки – $326,12 \pm 13,324$ та $90,2 \pm 0,235$ відповідно; результат визначили як хороший.

Отже, результати ревізійної заміни нестабільних ФК компонентами з цементним і безцементним типами фіксації не мали вірогідної різниці. Рецидив асептичної нестабільності діагностували лише у 7 випадках, тобто 14 % від усіх ревізій. У 43 (86 %) випадках ($t = 10,3$; $p < 0,05$) на час цього дослідження компоненти залишалися стабільними.

Тотальну асептичну нестабільність обох компонентів ендопротеза кульшового суглоба діагностували у 43 випадках, тобто 27,2 % від усіх випадків нестабільності. У 6 (14 %) випадках вилучено ендопротези з зануренням проксимального відділу стегнової кістки в кульшову западину за методикою Гірділстона. У 37 (86 %) випадках виконали ревізійну заміну обох компонентів, різниця вірогідна ($t = 9,5$; $p < 0,05$). Структуру ревізійних утручань у разі тотальної нестабільності компонентів ендопротеза кульшового суглоба наведено на рис. 1.

3-поміж пацієнтів, яким виконали ревізійну заміну обох компонентів, первинні системи для ендопротезування застосували в 17 (39,5 %) випадках, ревізійні системи – у 20 (46,5 %). Вірогідне домінування певного типу застосованих компонентів не визначили.

Серед 17 пацієнтів, яким виконали ревізійну заміну компонентів з імплантацією первинних систем, у 5 (29,4 %) випадках застосували обидва компоненти з цементним типом фіксації, у 10 (58,8 %) – обидва компоненти з безцементним типом фіксації, у 2 (11,8 %) – пряму гібридну фіксацію (безцементний АК і цементний ФК).

Структуру ревізійних утручань із застосуванням первинних систем при тотальній нестабільності компонентів ендопротеза кульшового суглоба наведено на рис. 2.

Структуру ревізійних утручань із застосуванням ревізійних систем при тотальній нестабільності компонентів ендопротеза кульшового суглоба наведено на рис. 3.

За даними, що наведені, з-поміж 20 випадків, коли виконали ревізійну заміну компонентів із застосуван-

Таблиця 1. Розподіл ревізійних утручань при асептичній нестабільності АК

Тип фіксації	Тип ацетабулярного компонента				Загалом	
	Первинний		Ревізійна анти-протрузійна система			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цементний	21	35,6	2	33,3	23	35,4
Безцементний	38	64,4	4	66,7	42	64,6
Загалом	59	90,8	6	9,2	65	100

Таблиця 2. Випадки рецидиву нестабільності АК

Час після операції, роки	Тип фіксації				Загалом випадків	
	Цементний		Безцементний			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–1	5	23,8	–	–	5	19,2
1–5	9	42,9	–	–	9	34,6
5–10	7	33,3	2	40,0	9	34,6
Понад 10	–	–	3	60,0	3	11,6
Загалом	21	80,8	5	19,2	26	100

Таблиця 3. Середні показники терміну функціонування та кількість балів за Harris Hip Score та оцінювання клініки після ревізії АК

Тип фіксації	Середні показники		
	Термін функціонування, роки	Кількість балів	
		Harris Hip Score	Оцінювання клініки
Цементний	$4,5 \pm 0,5$	$50,200 \pm 0,115$	$154,090 \pm 15,582$
Безцементний	$8,2 \pm 0,5$	$87,600 \pm 0,256$	$328,960 \pm 13,972$

Таблиця 4. Структура ревізійних утручань при асептичній нестабільності ФК

Тип фіксації	Тип феморального компонента				Загалом	
	Первинний компонент		Ревізійний подовжений моноблок чи модульна система			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Цементний	17	44,7	3	25,0	20	40,0
Безцементний	21	55,3	9	75,0	30	60,0
Загалом	38	76,0	12	24,0	50	100,0

Таблиця 5. Розподіл випадків рецидиву нестабільності ФК

Термін після операції, роки	Тип фіксації ФК				Загалом	
	Цементний		Безцементний			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–1	1	20,0	–	–	1	14,3
1–5	3	60,0	2	100	5	71,4
5–10	1	20,0	–	–	1	14,3
Понад 10	–	–	–	–	–	–
Загалом	5	71,4	2	28,6	7	100

Таблиця 6. Середні показники терміну функціонування та кількості балів за Harris Hip Score та оцінювання клініки після ревізії ФК

Тип фіксації феморального компонента	Середні показники		
	Термін функціонування	Кількість балів	
		Harris Hip Score	Оцінювання клініки
Цементний	$8,1 \pm 0,5$	$90,2 \pm 0,235$	$326,12 \pm 13,324$
Безцементний	$7,8 \pm 0,5$	$86,7 \pm 0,257$	$348,16 \pm 10,732$

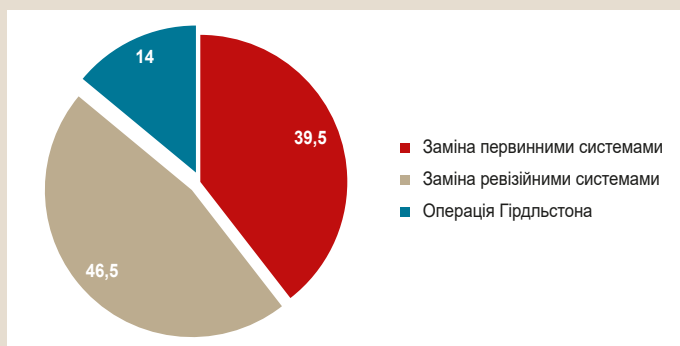


Рис. 1. Структура ревізійних утручань при тотальній нестабільності компонентів ендопротеза кульшового суглоба.

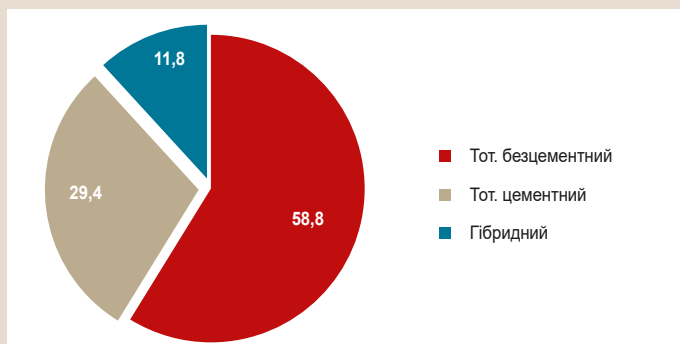


Рис. 2. Структура ревізійних утручань із застосуванням первинних систем при тотальній нестабільності компонентів ендопротеза кульшового суглоба.

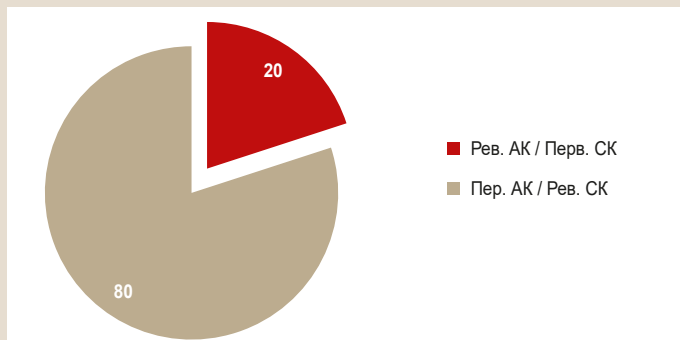


Рис. 3. Структура ревізійних утручань із застосуванням ревізійних систем при тотальній нестабільності компонентів ендопротеза кульшового суглоба.

ням ревізійних систем, у 4 (20 %) застосовано ревізійну ацетабулярну систему в комбінації з первинним стегновим компонентом, у 16 (80 %) – ревізійний подовжений стегновий компонент у комбінації з первинним ацетабулярним компонентом. Випадків одночасного застосування реконструктивних ревізійних систем обох компонентів за період спостереження не було.

Рецидив нестабільності зареєстрували у 8 випадках, тобто 18,6 % від загальної кількості тотальної ревізійної заміни компонентів ендопротезів кульшового суглоба. Абсолютна вірогідна більшість ($t = 7,3$; $p < 0,05$) – випадки зі збереженою стабільністю компонентів (35 (81,4 %) випадків). Середня кількість балів за Harris Hip Score та оцінюванням клініки – $338,12 \pm 11,432$ та $87,4 \pm 0,153$ відповідно; результат визначено як добрий.

3-поміж 8 випадків повторної нестабільності п'ять (62,5 %) – при тотальному застосуванні первинних компонентів, три (37,5 %) – також первинних компонентів, але які були імплантовані в комбінації з реконструктивними.

Не встановили вірогідну різницю за результатами ревізійної імплантації при застосуванні тільки первинних компонентів і в комбінації первинних із ревізійними реконструктивними системами компонентів у разі тотальної нестабільності. Так, середня кількість балів за Harris Hip Score та оцінюванням клініки в разі застосування первинних компонентів становила $326,12 \pm 12,411$ та $82,3 \pm 0,341$ відповідно – добрий результат. Середня кількість балів за Harris Hip Score та оцінюванням клініки при застосуванні первинних компонентів у комбінації з ревізійними реконструктивними дорівнювала $346,07 \pm 13,131$ та $81,4 \pm 0,242$ відповідно; це також добрий результат.

Обговорення

У хворих із нестабільністю ацетабулярного компонента результати ревізійної заміни найкращі при дефектах кульшової западини I–II типів за Paprosky. Так, через 10 років після ревізійної заміни абсолютна більшість ацетабулярних компонентів (33 компоненти, 86,8 %) залишалися стабільними ($t = 9,3$; $p < 0,05$).

Результати ревізійної заміни нестабільних феморальних компонентів компонентами з цементним і безцементним типами фіксації через 10 років після ревізії вірогідно не відрізнялися. Рецидив асептичної нестабільності виявили у 7 випадках, з-поміж них 5 (71,4 %) – із цементним типом фіксації. У разі тотальної нестабільності не виявили різниці за результатами ревізійної імплантації при застосуванні тільки первинних компонентів і в комбінації первинних із ревізійними реконструктивними системами компонентів. Через 10 років визначили вірогідно більше ($n = 35$; 81,4 %) випадків зі збереженою стабільністю компонентів ($t = 7,3$; $p < 0,05$).

Рецидив нестабільності одного з компонентів визначили у 8 випадках, тобто 18,6 % від загальної кількості тотальної ревізійної заміни компонентів. Застосування для ревізії компонентів із цементним типом фіксації мали вірогідно гірші результати порівняно з безцементними та значно менший термін функціонування.

Висновки

1. Асептичну нестабільність компонентів ендопротеза одного кульшового суглоба виявили у 152 хворих, яким у 158 випадках виконали ендопротезування кульшового суглоба. Тотальну нестабільність компонентів ендопротеза встановили у 43 (27,2 %), нестабільність ацетабулярного компонента – у 65 (41,1 %), нестабільність стегнового компонента – у 50 (31,6 %) випадках.

2. Серед нестабільних ацетабулярних компонентів домінували компоненти з безцементним типом фіксації (59 компонентів, 54,6 %). 3-поміж нестабільних стегнових компонентів домінували компоненти з цементним типом фіксації (53 компоненти, 57,0 %). Більшість ендопротезів дестабілізувалась у період від 5 до 9 років після операції протезування (64 випадки, 40,5 %).

3. У хворих із нестабільністю ацетабулярного компонента результати ревізійної заміни найкращі при дефектах кульшової западини I–II типів за Paprosky та ревізійній імплантації первинних ацетабулярних компонентів з безцементним типом фіксації. Так, через 10 років після ревізійної заміни абсолютна більшість ацетабулярних компонентів ($n = 33$; 86,8 %) залишалися стабільними ($t = 9,3$; $p < 0,05$). Середній термін функціонування ацетабулярних компонентів (первинних) із безцементним типом фіксації, імплантованих під час ревізії, становив $8,2 \pm 0,5$ року, а з цементним типом фіксації – $4,5 \pm 0,5$ року.

4. Результати ревізійної заміни нестабільних феморальних компонентів компонентами з цементним і безцементним типами фіксації через 10 років після ревізії вірогідно не відрізнялися. Так, середній термін функціонування стегнових компонентів із безцементним типом фіксації, імплантованих під час ревізії, становив $7,8 \pm 0,5$ року, з цементною фіксацією – $8,1 \pm 0,5$ року. Рецидив асептичної нестабільності визначили тільки в 7 випадках, з-поміж них 5 (71,4 %) – з цементним типом фіксації.

5. У разі тотальної ревізійної заміни не виявили різниці за результатами ревізійної імплантації при застосуванні тільки первинних компонентів і в комбінації первинних із ревізійними реконструктивними системами компонентів. Через 10 років визначили вірогідно більше ($n = 35$; 81,4 %) випадків зі збереженою стабільністю компонентів ($t = 7,3$; $p < 0,05$). Рецидив нестабільності одного з компонентів визначили у 8 випадках, тобто 18,6 % від загальної кількості тотальної ревізійної заміни компонентів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.07.2020

Після доопрацювання / Revised: 08.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 24.09.2020

Відомості про авторів:

Гайко Г. В., д-р мед. наук, професор, керівник відділу травматології та ортопедії дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», академік НАМН України, м. Київ. ORCID ID: 0000-0002-5168-6431

Підгаєцький В. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу травматології та ортопедії дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ. ORCID ID: 0000-0001-7304-9145

Information about authors:

Haiko H. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv. Pidhaietskyi V. M., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Traumatology and Orthopedics of Adults, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Гайко Г. В., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела травматологии и ортопедии взрослых, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», академик НАМН Украины, г. Киев.

Підгаєцький В. М., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела травматологии и ортопедии взрослых, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Васюк В. Л., Васильчишин Я. М., Процюк В. В. Особливості ревізійного ендопротезування кульшового суглоба в разі нестабільності компонентів ендопротеза. *Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України*. Івано-Франківськ, 2019. С. 99.
- [2] Використання адитивних технологій при лікуванні хворих із дефектами кульшової западини / Г. В. Гайко та ін. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2018. № 3. С. 4–10.
- [3] Попередження люксацій феморального компоненту ендопротеза кульшового суглоба при складному та ревізійному його ендопротезуванні / Г. І. Герцен та ін. *Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України*. Івано-Франківськ, 2019. С. 103–104.
- [4] Зазірний І. М. Національні реєстри ендопротезування кульшового суглоба – сучасні тенденції. *Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України*. Івано-Франківськ, 2019. С. 94–95.
- [5] 2D-планирование эндопротезирования тазобедренного сустава / Г. М. Кавалерский и др. *Травматология и ортопедия России*. 2015. № 4. С. 95–102. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2015-0-4-95-102>
- [6] Обеспечивают ли новые и более дорогие имплантаты лучший результат эндопротезирования тазобедренного сустава? / А. Н. Коваленко, И. И. Шубняков, Р. М. Тихилов, А. Ж. Чёрный. *Травматология и ортопедия России*. 2015. № 1. С. 5–20. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2015-0-1-30-36>
- [7] Лоскутов А. Е., Лоскутов О. А., Синегубов Д. А. Двустороннее эндопротезирование тазобедренных суставов при диспластическом коксартрозе у пациентов с остеопенией и остеопорозом. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2018. № 4. С. 58–63. <https://doi.org/10.15674/0030-59872018458-63>
- [8] Лоскутов О. А. Выбор позиции ацетабулярного компонента при эндопротезировании больных с диспластическим коксартрозом. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2018. № 3. С. 27–31.
- [9] Материалы Второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции / под общ. ред. Р. М. Тихилова, С. А. Божковой, И. И. Шубнякова. СПб.: РНИИТО им. Р. Р. Вредена, 2019. 314 с.
- [10] Эндопротезирование тазобедренного сустава как возможность улучшения качества жизни пациентов старческого возраста с ложным суставом шейки бедренной кости / В. Ю. Мурылев и др. *Успехи геронтологии*. 2017. Т. 30. № 5. С. 725–732.
- [11] Полулях М. В., Герасименко С. І., Бабко А. М., Герасименко А. С., Полулях Д. М. Ревізійне протезування ацетабулярного компонента протеза кульшового суглоба. *Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів-травматологів України*. Івано-Франківськ, 2019. С. 105.
- [12] Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с диссоциацией костей таза / Я. Рукин и др. *Врач*. 2017. № 12. С. 66–70.
- [13] Имеется ли клинический смысл в разделении врожденного вывиха бедра у взрослых на типы C1 и C2 по Hartofilakidis? / Р. М. Тихилов и др. *Травматология и ортопедия России*. 2019. Т. 25. № 3. С. 9–24. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-9-24>
- [14] Влияние различных факторов на темпы износа полиэтиленового вкладыша в эндопротезах тазобедренного сустава / Р. М. Тихилов и др. *Травматология и ортопедия России*. 2018. Т. 24. № 1. С. 18–28. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-18-28>
- [15] Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики РНИИТО им. Р. Р. Вредена / И. И. Шубняков и др. *Травматология и ортопедия России*. 2017. Т. 23. № 2. С. 81–101. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101>
- [16] Что изменилось в структуре ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в последние годы? / И. И. Шубняков и др. *Травматология и ортопедия России*. 2019. Т. 25. № 4. С. 9–27. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-9-27>
- [17] Validation of revision data for total hip and knee replacements undertaken at a high volume orthopaedic centre against data held on the National Joint Registry / I. Afzal et al. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2019. Vol. 14. Issue 1. P. 318. <https://doi.org/10.1186/13018-019-1304-9>
- [18] Lower limb arthroplasty: can we produce a tool to predict outcome and failure, and is it cost-effective? An epidemiological study / N. Arden et al. *Programme Grants for Applied Research*. 2017. Vol. 5. Issue 12. <https://doi.org/10.3310/pgfar05120>
- [19] Fixation, sex, and age: highest risk of revision for uncemented stems in elderly women – data from 66,995 primary total hip arthroplasties in the Norwegian Arthroplasty Register / H. Dale et al. *Acta Orthopaedica*.

2020. Vol. 91. Issue 1. P. 33-41. <https://doi.org/10.1080/17453674.2019.1682851>
- [20] Hip and Knee Arthroplasty Orthopedic Literature in Medical Journals-Is It Negatively Biased? / R. E. Delanois et al. *The Journal of Arthroplasty*. 2018. Vol. 33. Issue 2. P. 615-619. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.09.017>
- [21] Current Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States: National Inpatient Sample 2009 to 2013 / C. U. Gwam et al. 2017. *The Journal of Arthroplasty*. Vol. 32. Issue 7. P. 2088-2092. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.046>
- [22] Understanding outcomes and toxicological aspects of second generation metal-on-metal hip implants: a state-of-the-art review / M. Kovochich et al. *Critical Reviews in Toxicology*. 2018. Vol. 48. Issue 10. P. 839-887. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1563048>
- [23] The benefits of collaboration: the Nordic Arthroplasty Register Association / K. T. Mäkelä et al. *EFORT Open Reviews*. 2019. Vol. 4. Issue 6. P. 391-400. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180058>
- [24] Projections of hip arthroplasty in OECD countries up to 2050 / C. Pabinger, H. Lohaller, N. Portner, A. Geissler. *Hip International*. 2018. Vol. 28. Issue 5. P. 498-506. <https://doi.org/10.1177/1120700018757940>
- [25] Patient Characteristics Influence Revision Rate of Total Hip Arthroplasty: American Society of Anesthesiologists Score and Body Mass Index Were the Strongest Predictors for Short-Term Revision After Primary Total Hip Arthroplasty / R. M. Peters et al. *The Journal of Arthroplasty*. 2020. Vol. 35. Issue 1. P. 188-192.E2. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.08.024>
- [26] Impact of comorbid conditions on outcomes of hip and knee replacement surgery: a systematic review and meta-analysis / B. Podmore et al. 2018. *BMJ Open*. Vol. 8. Issue 7. P. e021784. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021784>
- [27] Patient-reported outcomes after revision surgery compared to primary total hip arthroplasty / A. E. Postler et al. *Hip International*. 2017. Vol. 27. Issue 2. P. 180-186. <https://doi.org/10.5301/hipint.5000436>
- [28] Periprosthetic joint infection in aseptic total hip arthroplasty revision / G. Renard et al. *International Orthopaedics*. 2020. Vol. 44. Issue 4. P. 735-741. <https://doi.org/10.1007/s00264-019-04366-2>
- [29] Varnum C. Outcomes of different bearings in total hip arthroplasty – implant survival, revision causes, and patient-reported outcome. *Danish Medical Journal*. 2017. Vol. 64. Issue 3. P. B5350.
- [30] Orthopaedic registries with patient-reported outcome measures / I. Wilson et al. *EFORT Open Reviews*. 2019. Vol. 4. Issue 6. P. 357-367. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180080>
- [31] Midterm Results of Total Hip Arthroplasty in Patients With High Hip Dislocation After Suppurative Hip Arthritis / W. N. Zeng et al. *The Journal of Arthroplasty*. 2019. Vol. 34. Issue 1. P. 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.081>
- References**
- [1] Vasiuk, V. L., Vasylyshyn, Ya. M., & Protsiuk, V. V. (2019). Osoblyvosti reviziynoho endoprotezuвання кульшового суглоба в разі нестабільності компонентів ендопротези [Revision hip joint arthroplasty specificity in case of endoprosthesis component aseptic instability]. *Proceedings of the 18th Congress of Orthopedic Surgeons of Ukraine* (p. 99). Ivano-Frankivsk. [in Ukrainian].
- [2] Gayko, G. V., Haluzynskiy, O. A., Kozak, R. A., Pidhaietskiy, V. M., & Burburska, S. V. (2018). Vykorystannia adytyvnykh tekhnolohii pry likuvanni khvorykh iz defekty kulshovoi zapadyny [The use of additive technologies in the treatment of acetabulum defects]. *Visnyk ortopedii, travmatologii ta protezuвання*, (3), 4-10. [in Ukrainian].
- [3] Herten, H. I., Shtonda, D. V., Bilozhkin, H. H., Movchan, O. S., Protsyk, A. I., & Ostapchuk, R. M. (2019). Poperedzhennia liuksatsii femoralnoho komponentu endoproteza kulshovoho sughloba pry skladnomu ta revizinomu yoho endoprotezuванні [Prevention of hip prosthesis femoral component luxations in cases of its complex and revision replacement]. *Proceedings of the 18th Congress of Orthopedic Surgeons of Ukraine* (pp. 103-104). Ivano-Frankivsk. [in Ukrainian].
- [4] Zazymyi, I. M. (2019). Natsionalni rehistry endoprotezuвання kulshovoho sughloba – suchasni tendentsii [National registries of hip joint replacement – current trends]. *Proceedings of the 18th Congress of Orthopedic Surgeons of Ukraine* (pp. 94-95). Ivano-Frankivsk. [in Ukrainian].
- [5] Kavalersky, G. M., Sereda, A. P., Murylev, V. Yu., Rukin, Ya. A., Gavrilov, A. V., Arkhipov, I. V., Yatchenko, A. M., & Bychkov, I. Yu. (2015). 2D-planirovaniye endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava [2D planning for hip arthroplasty]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, (4), 95-102. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2015-0-4-95-102> [in Russian].
- [6] Kovalenko, A. N., Shubnyakov, I. I., Tikhilov, R. M., & Cherny, A. Zh. (2015). Obespechivayut li novye i bolee dorigie implantaty luchshii rezul'tat endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava? [Do new and more expensive implants provide better outcomes in total hip arthroplasty?]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, (1), 5-20. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2015-0-1-30-36> [in Russian].
- [7] Loskutov, A. E., Loskutov, O. A., & Syniehubov, D. A. (2018). Dvustoronnee endoprotezirovaniye tazobedrennykh sustavov pri displasticheskom koksartroze u patsientov s osteopeniei i osteoporozom [Bilateral hip joint arthroplasty in dysplastic hip arthritis in patients with osteopenia and osteoporosis]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*, (4), 58-63. <https://doi.org/10.15674/0030-59872018458-63> [in Russian].
- [8] Loskutov, O. A. (2018). Vybory pozitsii atsetabulyarnogo komponenta pri endoprotezirovani bol'nykh s displasticheskim koksartrozom [The choice of the position of the acetabular component in endoprosthetics among patients with dysplastic coxarthrosis]. *Visnyk ortopedii, travmatologii ta protezuвання*, (3), 27-31. [in Russian].
- [9] Tikhilov, R. M., Bozhkova, S. A., & Shubnyakov, I. I. (Eds.). (2019). *Materialy Vtoroi mezhdunarodnoi soglasitel'noi konferentsii po skeletno-myshechnoi infektsii [Proceedings of the Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection]*. RNIITO im. R. R. Vredena. [in Russian].
- [10] Murylov, V. Yu., Elizarov, P. M., Rukin, Ya. A., Rubin, G. G., & Kukovenko, G. A. (2017). Endoprotezirovaniye tazobedrennogo sustava kak vozmozhnost' uluchsheniya kachestva zhizni patsientov starchykh vozrasta s lozhnym sustavom sheki bedrennoi kosti [Hip arthroplasty as a chance to improve quality of life in elderly group of patients]. *Uspekhi gerontologii*, 30(5), 725-732. [in Russian].
- [11] Poluliakh, M. V., Herasymenko, S. I., Babko, A. M., Herasymenko, A. S., & Poluliakh, D. M. (2019). Reviziine protezuвання atsetabuliarnoho komponenta proteza kulshovoho sughloba [Revision replacement of the acetabular component of hip joint prosthesis]. *Proceedings of the 18th Congress of Orthopedic Surgeons of Ukraine* (p. 105). Ivano-Frankivsk. [in Ukrainian].
- [12] Rukin, Ya., Murylev, V., Lychagin, A., Elizarov, P., Grichyuk, A., & Yavlieva, R. (2017). Revizionnoe endoprotezirovaniye tazobedrennogo sustava u patsientov s disositsiatsiei kostei taza [Revision hip arthroplasty in patients with pelvic dissociation]. *Vrach*, (12), 66-70. [in Russian].
- [13] Tikhilov, R. M., Shubnyakov, I. I., Denisov, A. O., Pliev, D. G., Shubnyakov, M. I., Vahrman, A. G., & Avdeev, A. I. (2019). Imeetsya li klinicheskii smysl v razdelenii vrozhdennogo vyvika bedra u vzroslykh na tipy C1 i C2 po Hartofilakidis? [Is the Any Clinical Importance for Separation Congenitally Dislocated Hip in Adults into Types C1 and C2 by Hartofilakidis?]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 25(3), 9-24. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-3-9-24> [in Russian].
- [14] Tikhilov, R. M., Shubnyakov, M. I., Boyarov, A. A., Denisov, A. O., & Shubnyakov, I. I. (2018). Vliyaniye razlichnykh faktorov na tempy iznosa poliethilennogo vkladysya v endoprotezakh tazobedrennogo sustava [Impact of Various Factors on the Polyethylene Wear Rate in Total Hip Arthroplasty]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 24(1), 18-28. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-18-28> [in Russian].
- [15] Shubnyakov, I. I., Tikhilov, R. M., Nikolaev, N. S., Grigorieva, L. G., Ovsyankin, A. V., Cherny, A. Zh., Drozdova, P. V., Denisov, A. O., Veber, E. V., & Kuzmina, I. V. (2017). Epidemiologiya pervichnogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava na osnovanii dannykh registra artroplastiki RNIITO im. R. R. Vredena [Epidemiology of Primary Hip Arthroplasty: Report from Register of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 23(2), 81-101. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101> [in Russian].
- [16] Shubnyakov, I. I., Tikhilov, R. M., Denisov, A. O., Akhmedilov, M. A., Cherny, A. Zh., Totoev, Z. A., Javadov, A. A., Karpukhin, A. S., & Muravyeva, Yu. V. (2019). Chto izmenilos' v strukture revizionnogo endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava v poslednie gody? [What Has Changed in the Structure of Revision Hip Arthroplasty?]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*, 25(4), 9-27. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-9-27> [in Russian].
- [17] Afzal, I., Radha, S., Smoljanovic, T., Stafford, G. H., Twyman, R., & Field, R. E. (2019). Validation of revision data for total hip and knee replacements undertaken at a high volume orthopaedic centre against data held on the National Joint Registry. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 14(1), Article 318. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1304-9>
- [18] Arden, N., Altman, D., Beard, D., Carr, A., Clarke, N., Collins, G., Cooper, C., Culliford, D., Delmestri, A., Garden, S., Griffin, T., Javadi, K., Judge, A., Latham, J., Mullee, M., Murray, D., Ogundimu, E., Pinedo-Villanueva, R., Price, A., ... Raftery, J. V. (2017). Lower limb arthroplasty: can we produce a tool to predict outcome and failure, and is it cost-effective? An epidemiological study. *Programme Grants for Applied Research*, 5(12). <https://doi.org/10.3310/pgfar05120>
- [19] Dale, H., Børshiem, S., Kristensen, T. B., Fenstad, A. M., Gjertsen, J. E., Hallan, G., Lie, S. A., & Furnes, O. (2020). Fixation, sex, and age: highest risk of revision for uncemented stems in elderly women – data from 66,995 primary total hip arthroplasties in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthopaedica*, 91(1), 33-41. <https://doi.org/10.1080/17453674.2019.1682851>

- [20] Delanois, R. E., Gwam, C. U., Piuze, N. S., Chughtai, M., Malkani, A. L., Bonutti, P. M., & Mont, M. A. (2018). Hip and Knee Arthroplasty Orthopedic Literature in Medical Journals-Is It Negatively Biased? *The Journal of Arthroplasty*, 33(2), 615-619. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.09.017>
- [21] Gwam, C. U., Mistry, J. B., Mohamed, N. S., Thomas, M., Bigart, K. C., Mont, M. A., & Delanois, R. E. (2017). Current Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States: National Inpatient Sample 2009 to 2013. *The Journal of Arthroplasty*, 32(7), 2088-2092. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.02.046>
- [22] Kovochich, M., Finley, B. L., Novick, R., Monnot, A. D., Donovan, E., Unice, K. M., Fung, E. S., Fung, D., & Paustentbach, D. J. (2018). Understanding outcomes and toxicological aspects of second generation metal-on-metal hip implants: a state-of-the-art review. *Critical Reviews in Toxicology*, 48(10), 839-887. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1563048>
- [23] Mäkelä, K. T., Furnes, O., Hallan, G., Fenstad, A. M., Rolfson, O., Kärrholm, J., Rogmark, C., Pedersen, A. B., Robertsson, O., W-Dahl, A., Eskelinen, A., Schröder, H. M., Äärämaa, V., Rasmussen, J. V., Salomonsson, B., Hole, R., & Overgaard, S. (2019). The benefits of collaboration: the Nordic Arthroplasty Register Association. *EFORT Open Reviews*, 4(6), 391-400. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180058>
- [24] Pabinger, C., Lothaller, H., Portner, N., & Geissler, A. (2018). Projections of hip arthroplasty in OECD countries up to 2050. *Hip International*, 28(5), 498-506. <https://doi.org/10.1177/1120700018757940>
- [25] Peters, R. M., van Steenberghe, L. N., Stewart, R. E., Stevens, M., Rijk, P. C., Bulstra, S. K., & Zijlstra, W. P. (2020). Patient Characteristics Influence Revision Rate of Total Hip Arthroplasty: American Society of Anesthesiologists Score and Body Mass Index Were the Strongest Predictors for Short-Term Revision After Primary Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 35(1), 188-192.E2. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.08.024>
- [26] Podmore, B., Hutchings, A., van der Meulen, J., Aggarwal, A., & Konan, S. (2018). Impact of comorbid conditions on outcomes of hip and knee replacement surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 8(7), Article e021784. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021784>
- [27] Postler, A. E., Beyer, F., Wegner, T., Lützner, J., Hartmann, A., Ojodu, I., & Günther, K. P. (2017). Patient-reported outcomes after revision surgery compared to primary total hip arthroplasty. *Hip International*, 27(2), 180-186. <https://doi.org/10.5301/hipint.5000436>
- [28] Renard, G., Laffosse, J. M., Tibbo, M., Lucena, T., Cavaignac, E., Rouvillain, J. L., Chiron, P., Severyns, M., & Reina, N. (2020). Periprosthetic joint infection in aseptic total hip arthroplasty revision. *International Orthopaedics*, 44(4), 735-741. <https://doi.org/10.1007/s00264-019-04366-2>
- [29] Varnum, C. (2017). Outcomes of different bearings in total hip arthroplasty – implant survival, revision causes, and patient-reported outcome. *Danish Medical Journal*, 64(3), Article B5350.
- [30] Wilson, I., Bohm, E., Lübbecke, A., Lyman, S., Overgaard, S., Rolfson, O., W-Dahl, A., Wilkinson, M., & Dunbar, M. (2019). Orthopaedic registries with patient-reported outcome measures. *EFORT Open Reviews*, 4(6), 357-367. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180080>
- [31] Zeng, W. N., Liu, J. L., Jia, X. L., Zhou, Q., Yang, L., & Zhang, Y. (2019). Midterm Results of Total Hip Arthroplasty in Patients With High Hip Dislocation After Suppurative Hip Arthritis. *The Journal of Arthroplasty*, 34(1), 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.081>

Assessment of the hormonal levels in different management strategies for women with cervical insufficiency and a history of anovulatory infertility

L. V. Pakhareno^{ID} *A,C,D,E,F, O. M. Perkhulyn^{ID} B,C,D

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

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

Key words:

cervical insufficiency, treatment, cervical cerclage, cervical pessary, progesterone.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 98-104

*E-mail:

ludapak@ukr.net

Cervical insufficiency (CI) is one of the causes of preterm birth. The rate of CI is higher in women after in vitro fertilization treatment for infertility compared to the general population.

The aim. To assess the hormonal level in women with CI and a history of anovulatory infertility in the second and third trimesters of pregnancy in different management strategies for CI.

Materials and methods. 60 pregnant women with CI who conceived through in vitro fertilization treatment for anovulatory infertility were divided into two groups: in the I group (30 women), CI was corrected only with cervical cerclage / pessary in the II trimester of pregnancy, in the II group (30 persons), cervical cerclage / pessary was combined with vaginal progesterone 200 mg ones a day until 34 full weeks of gestation. 30 pregnant women without CI or infertility with the physiological course of pregnancy were controls. The concentrations of estradiol, progesterone, placental lactogen, prolactin and cortisol were determined in the terms of 19–22 and 30–32 weeks of gestation in the maternal blood serum.

Results. In the patients with CI at 19–22 gestational weeks, the estradiol and placental lactogen concentrations were slightly lower in the I and II groups than those in the control women, the level of progesterone was less in the I group by 13.44 %, in the II group – by 17.30 % ($P < 0.05$) compared to the controls; the levels of prolactin and cortisol in the I and II groups were increased significantly ($P < 0.001$). At 30–32 gestational weeks, the levels of estradiol ($P < 0.05$), progesterone (a decrease of 23.10 %, $P < 0.001$) and placental lactogen (a decrease of 10.74 %, $P < 0.05$) were significantly less as compared to the physiological ranges, while these parameters in the II group patients were on the lower limit of normal. In the I group, the concentrations of prolactin and cortisol were higher by 41.70 % ($P < 0.001$) and 27.36 % ($P < 0.001$), respectively, than the controls, in the II group – only by 24.10 % ($P < 0.05$) and 13.70 % ($P < 0.05$), respectively.

Conclusions. In the women with cervical insufficiency after in vitro fertilization treatment for anovulatory infertility, the levels of estradiol, progesterone and placental lactogen are not significantly different from physiological indices, but the prolactin and cortisol concentrations are much higher. Adjunctive vaginal progesterone treatment to cervical cerclage/pessary in the third trimester of pregnancy promotes the normalization of progesterone, estradiol and placental lactogen levels, the decrease in prolactin and cortisol indices at 30–32 gestational weeks compared to the women with cervical cerclage/pessary alone.

Ключові слова:

істміко-цервікальна недостатність, лікування, цервікальний серкляж, акушерський песарій, прогестерон.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 98-104

Оцінювання гормонального фону при різних методах лікування істміко-цервікальної недостатності в жінок з ановуляторним безпліддям в анамнезі

Л. В. Пахаренко, О. М. Перхулин

Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) – одна з причин передчасних пологів. Частота ІЦН вища в жінок після лікування безпліддя за допомогою екстракорпорального запліднення порівняно з показником у популяції загалом.

Мета роботи – оцінити рівень гормонів у жінок з істміко-цервікальною недостатністю й ановуляторним безпліддям в анамнезі у другому та третьому триместрах вагітності при різних тактиці ведення ІЦН.

Матеріали та методи. 60 вагітних із ІЦН, в яких вагітність настала після лікування ановуляторного безпліддя за допомогою екстракорпорального запліднення, поділили на дві групи: в I групі (30 пацієнток) корекцію ІЦН виконали тільки накладенням цервікального серкляжа або встановленням акушерського песарія у II триместрі вагітності; у II групі (30 осіб), крім цервікального серкляжа/акушерського песарія, додатково призначали вагінальний прогестерон по 200 мг один раз на добу до 34 повних тижнів вагітності. 30 вагітних без ІЦН і безпліддя з фізіологічним перебігом вагітності включили в контрольну групу. Концентрації естрадіолу, прогестерону, плацентарного лактогену, пролактину та кортизолу визначали в 19–22 і 30–32 тижні гестації в сироватці крові матері.

Результати. У 19–22 тижні вагітності в пацієнтів з ІЦН концентрації естрадіолу, плацентарного лактогену в I і II групах дещо нижчі, ніж у жінок контрольної групи, рівень прогестерону нижчий в I групі на 13,44 %, у II групі – на 17,30 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем; концентрація пролактину й кортизолу в I і II групах істотно збільшена ($p < 0,001$). На 30–32 тижні вагітності рівні естрадіолу ($p < 0,05$), прогестерону (зниження на 23,10 %, $p < 0,001$) і плацентарного лактогену (зниження на 10,74 %, $p < 0,05$) значущо нижчі порівняно з фізіологічними параметрами, а в пацієнтів II групи ці величини були на нижньому рівні значень норми. У I групі концентрації пролактину та кортизолу вищі на 41,70 % ($p < 0,001$) і 27,36 % ($p < 0,001$) відповідно щодо норми, у II групі – тільки на 24,10 % ($p < 0,05$) і 13,70 % ($p < 0,05$).

Висновки. У жінок з істміко-цервікальної недостатністю після лікування ановуляторного безпліддя шляхом екстракорпорального запліднення рівні естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену істотно не відрізняються від фізіологічних показників, але концентрації пролактину й кортизолу вірогідно вищі. Додаткове використання вагінального прогестерону у III триместрі вагітності разом із накладанням цервікального серкляжу/акушерського пессарію сприяє нормалізації кількості прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену, зменшенню показників пролактину й кортизолу в 30–32 тижні гестації порівняно з жінками, в яких тільки встановлено цервікальний серкляж/пессарій.

Оценка гормонального фона при различных методах лечения истмико-цервикальной недостаточности у женщин с ановуляторным бесплодием в анамнезе

Л. В. Пахаренко, О. М. Перхулин

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) — одна из причин преждевременных родов. Частота ИЦН выше у женщин после лечения бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения по сравнению с показателем в общей популяции.

Цель работы — оценить уровень гормонов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и ановуляторным бесплодием в анамнезе во втором и третьем триместрах беременности при различной тактике ведения истмико-цервикальной недостаточности.

Материалы и методы. 60 женщин с ИЦН, у которых беременность наступила после лечения ановуляторного бесплодия с помощью экстракорпорального оплодотворения, разделены на две группы: в I группе (30 пациенток) коррекция ИЦН проведена только наложением цервикального серкляжа или установкой акушерского пессария во II триместре беременности; во II группе (30 человек) помимо цервикального серкляжа/акушерского пессария дополнительно назначали вагинальный прогестерон по 200 мг один раз в день до 34 полных недель беременности. 30 беременных без ИЦН и бесплодия с физиологическим течением беременности составили контрольную группу. Концентрации эстрадиола, прогестерона, плацентарного лактогена, пролактина и кортизола определяли в 19–22 и 30–32 недели гестации в сыворотке крови матери.

Результаты. В 19–22 недели беременности у пациентов с ИЦН концентрации эстрадиола, плацентарного лактогена в I и II группах несколько ниже, чем у женщин контрольной группы, уровень прогестерона ниже в I группе на 13,44 %, во II группе — на 17,30 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; содержание пролактина и кортизола в I и II группах значительно увеличено ($p < 0,001$). На 30–32 неделе беременности уровни эстрадиола ($p < 0,05$), прогестерона (снижение на 23,10 %, $p < 0,001$) и плацентарного лактогена (снижение на 10,74 %, $p < 0,05$) значительно ниже по сравнению с физиологическими параметрами, а у пациентов II группы эти величины были на нижнем уровне значений нормы. В I группе концентрации пролактина и кортизола выше на 41,70 % ($p < 0,001$) и 27,36 % ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с нормой, во II группе — только на 24,10 % ($p < 0,05$) и 13,70 % ($p < 0,05$).

Выводы. У женщин с истмико-цервикальной недостаточностью после лечения ановуляторного бесплодия путем экстракорпорального оплодотворения уровни эстрадиола, прогестерона и плацентарного лактогена существенно не отличаются от физиологических показателей, но концентрации пролактина и кортизола значительно выше. Дополнительное использование вагинального прогестерона в III триместре беременности вместе с наложением цервикального серкляжа/акушерского пессария способствует нормализации количества прогестерона, эстрадиола и плацентарного лактогена, уменьшению показателей пролактина и кортизола в 30–32 недели гестации по сравнению с женщинами, имеющими только цервикальный серкляж/пессарий.

Ключевые слова:

истмико-цервикальная недостаточность, лечение, цервикальный серкляж, акушерский пессарий, прогестерон.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 98-104

Preterm labor and pregnancy loss remain major challenges for practical obstetrics. Among the most common risk factors are statuses following a spontaneous preterm delivery, medically indicated preterm birth or conization of the cervix; an interpregnancy interval of less than 12 months, young maternal age under 18 years old, bacterial vaginosis, asymptomatic bacteriuria, vaginal bleeding during gestation, etc. [1]. Also, the main reasons of the pregnancy loss include cervical insufficiency (CI), large uterine fibroid, threatened miscarriage related to chorionic or placental abruption, a prior history of multiple pregnancy loss, injuries to the uterine cervix [2]. Besides, it was established that the risk of preterm birth even in singleton gestation is associated with additional reproductive technology, particularly, with in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection compared with spontaneously conceived pregnancy [3].

CI is a known risk factor for preterm labor. Its frequency is about 1 % of all pregnancies [4], but its prevalence is greater in the women after in vitro fertilization (IVF) reaching 9.7–14.4 % [5]. Usually, it is diagnosed in the second trimester of pregnancy and associated with cervical trauma during the previous labor, operations, or cervical manipulations [6]. Currently, the concept of a short cervix is commonly

used in the obstetrical practice. It is generally defined as the uterine cervical length less than 25 mm by transvaginal ultrasound [7]. Ordinarily, the short cervix may lead to the preterm birth. The management strategy for pregnant women with CI has remained constant for many years. Typically, this pathology is corrected with cervical cerclage (prophylactic or rescue) or cervical pessary [8–10]. In recent years, the administration of vaginal progesterone alone or in a combination with cervical cerclage/pessary has been discussed in the treatment for women with short cervix and CI at low or high risk of preterm birth [7, 11].

Aim

To assess the hormonal level in the women with CI and a history of anovulatory infertility in the second and third trimesters of pregnancy in different management strategies for CI.

Materials and methods

The study included 60 pregnant women with CI who conceived after the treatment for anovulatory infertility through

Table 1. Reproductive anamnesis of the previous pregnancies in the examined patients (abs., %)

Reproductive data	I group (n = 30)	II group (n = 30)	Control group (n = 30)
Previous labor, total:	2 (6.67)	3 (10.00)	10 (33.33)
term	2 (6.67)	2 (6.67)	10 (33.33)
preterm	–	1 (3.33)	–
Miscarriage	5 (16.67)	4 (13.33)	2 (6.67)
Missed abortion	1 (3.33)	2 (6.67)	–
Molar pregnancy	–	1 (3.33)	–
Induced abortion	3 (10.00)	2 (6.67)	2 (6.67)
Ectopic pregnancy	1 (3.33)	4 (13.33)	–

IVF. All these patients received progesterone until 20–22 weeks of pregnancy (vaginal micronised progesterone 200–800 mg with tapering of the dose over the second trimester) and were divided into two groups according to the treatment type for CI. The I group involved 30 women in whom CI was corrected only with cervical cerclage or cervical pessary in the second trimester of pregnancy. In 30 persons of the II group, the cervical cerclage or cervical pessary was combined with vaginal micronised progesterone 200 mg ones a day until 34 full weeks of gestation. 30 pregnant women without CI or infertility with the physiological course of pregnancy were controls.

The results of randomized clinical trials and meta-analysis performed by R. Romero et al. demonstrated that vaginal progesterone leads to a significant 44 % decrease in preterm birth in high-risk for this entity women with a singleton pregnancy as well as the lower frequency of neonatal mortality and morbidity, and rates of admission to the neonatal intensive care unit at term less than 33 weeks' gestation [12]. In addition, the analysis of the results including 36 randomized controlled trials established the benefits of vaginal progesterone in a reduction in the risk of preterm labor. The use of vaginal progesterone for high-risk women was associated with a significant reduction in the rate of preterm birth at less than 28 and 34 weeks' gestation and in the frequency of infant birth weight less than 2500 g, neonatal death, necrotising enterocolitis and other neonatal morbidities [13]. The results of these and similar studies prompted us to prescribe vaginal progesterone until 34 full weeks of gestation.

CI was diagnosed according to transvaginal ultrasound measurements – the uterine cervical length of 25 mm and less and the cervical funneling progression to a V-shaped funnel by 40 % or more [14]. Infertility was detected on the World Health Organization's recommendations [15]. The diagnosis of placental dysfunction was based on a combination of the results of ultrasound placental parameters (localization, volume, thickness, degree of maturity, presence of infarcts, calcification) and Doppler examination of placental and uterine artery blood flow velocity, presence of fetal growth restriction. The ultrasound examination was carried out with the help of an ultrasound machine Voluson 730 Pro.

Inclusion criteria: singleton pregnancy, CI, infertility associated with anovulation, written consent to participate from a patient. Exclusion criteria: multiple pregnancy, antiphospholipid syndrome, thrombophilia, pregnancy complicated by ovarian hyperstimulation syndrome, cytogenetic causes of pregnancy loss after IVF, male infertility,

connective tissue dysplasia, increased risk for fetal chromosomal abnormalities according to first- or second-trimester genetic screening. The study was carried out in the City Clinical Perinatal Centre (Ivano-Frankivsk, Ukraine) and approved by the Ethics Commission at Ivano-Frankivsk National Medical University (protocol 97/17, 19.10.2017) in accordance with the Declaration of Helsinki.

Maternal serum hormone concentrations were determined by ELISA method using test system kits on an "IMMULITE 2000 Systems Analyzer" (Siemens). We measured the levels of estradiol, progesterone, placental lactogen, prolactin and cortisol at 19–22 and 30–32 weeks' gestation with reagents "IMMULITE 2000 Estradiol", "IMMULITE 2000 Progesterone", "IMMULITE 2000 Placental lactogen", "IMMULITE 2000 Prolactin" and "IMMULITE 2000 Cortisol", respectively. The hormonal levels in the I and II groups were assessed relative to the control group results which were taken as normal indicators in the corresponding gestational age.

The statistical results were calculated in the program Statistica 6.0. The data of the arithmetic mean value, average standard error, criterion χ^2 (chi-square test with Yates correction), the nonparametric Mann–Whitney test (to compare two independent groups by a single feature) were used. The difference between the values was considered statistically significant at $P \leq 0.05$.

Results

The mean age of the patients in the I (30.67 ± 0.92 years old, $P = 0.02$) and II (32.17 ± 0.63 years, $P < 0.001$) groups was statistically higher than in the control individuals (27.30 ± 0.92 years). Equal proportions of women in all groups presented with their first pregnancy – 21 (70.00 %) in the I group, 18 (60.00 %) – II, and 17 (56.67 %) – in the control group; with their second pregnancy – 4 (13.33 %), 6 (20.00 %) and 8 (26.67 %) individuals, respectively, with the third pregnancy – 5 (16.67 %), 6 (20.00 %) and 5 (10.00 %) women, respectively. However, primiparous women predominated among those with CI and anovulatory infertility compared to the control subjects. 28 (93.33 %) patients in the I group were primiparous that was 1.47 times more ($\chi^2 = 6.28$, $P < 0.05$) than in the control group (19 women, 63.33 %), 27 (90.00 %) persons – in the II group, 1.42 times more ($\chi^2 = 4.56$, $P < 0.05$) compared to the controls. Multiparous women constituted 2 (6.67 %), 3 (10.00 %) and 11 (36.67 %) individuals in the I, II and the control groups, respectively. The outcomes of the previous pregnancies are demonstrated in Table 1.

The first half of pregnancy was complicated by threatened spontaneous abortion before 12 weeks of gestation in 18 (60.00 %) women in the I group and 23 (76.67 %) – in the II, after 12 weeks of gestation – in 18 (60.00 %) and 14 (46.67 %) individuals, respectively. In the control group, 1 (3.33 %) person had early threatened spontaneous abortion, 2 (6.67 %) – late threatened spontaneous abortion.

Extragenital diseases were diagnosed more often in the I and II groups compared to the control one. Renal pathology was detected in 5 (16.67 %) persons in the I group and 2 (6.67 %) – in the II, gastrointestinal pathology – in 8 (26.67 %) and 11 (36.67 %) women, respectively, overweight and obesity – in 7 (23.33 %) and 9 (30.00 %),

Table 2. The hormone concentration in the examined women

Hormone, units	I group (n = 30)		II group (n = 30)		Control group (n = 30)	
	19–22 weeks	30–32 weeks	19–22 weeks	30–32 weeks	19–22 weeks	30–32 weeks
Estradiol, pg/ml	9345.67 ± 207.76	15293.77 ± 530.97*	9140.57 ± 343.92	16087.07 ± 360.25	9826.43 ± 286.38	16715.07 ± 305.04
Progesterone, ng/ml	45.72 ± 2.95	82.28 ± 3.79°	43.68 ± 2.53*	95.75 ± 4.89	52.82 ± 3.18	106.99 ± 4.93
Placental lactogen, mg/L	2.52 ± 0.17	6.48 ± 0.21*	2.55 ± 0.13	6.81 ± 0.25	2.86 ± 0.19	7.26 ± 0.28
Prolactin, ng/ml	277.10 ± 13.70°	387.30 ± 13.36°	261.04 ± 15.72*	339.20 ± 16.69°	162.33 ± 10.76	273.32 ± 15.56
Cortisol, nmol/L	573.36 ± 23.07°	715.28 ± 18.26°	593.75 ± 26.83°	638.57 ± 25.93*	409.04 ± 25.09	561.64 ± 22.04

•: significance of the difference in the indicator relative to the control group ($P < 0.05$); *: significance of the difference in the indicator relative to the control group ($P < 0.01$); °: significance of the difference in the indicator between the I and II groups ($P < 0.01$).

respectively. Only 1 (3.33 %) control person had renal disease, 4 (13.33 %) – gastrointestinal pathology and 3 (10.00 %) – overweight and obesity. It is worth drawing attention to the prevalence of thyroid diseases among the individuals with CI and infertility. Pathology of thyroid gland was statistically more often in the I group of patients ($n = 9$, 30.00 %) than that in the control women ($n = 1$ (3.33 %; $\chi^2 = 5.88$, $P < 0.05$)), and 6 (20.00 %) persons in the II group were diagnosed with thyroid diseases.

At 19–22 gestational weeks, the maternal serum estradiol concentration in the I and II group patients was slightly lower than that in the control women, but the results were not significant (Table 2). A 13.44 % decrease in progesterone levels was in the I group as compared to the controls and it was more pronounced to 17.30 % ($P < 0.05$) in the II group. The differences in the placental lactogen levels in the women with CI and infertility were also insignificant indicating an 11.89 % and 10.84 % decrease relative to the controls. At the same time, a significant increase was estimated regarding the prolactin and cortisol concentrations. The prolactin elevation was 70.70 % ($P < 0.001$) and 60.80 % ($P < 0.001$) in the I and II groups, respectively, compared to the control index. The cortisol concentrations were 40.17 % ($P < 0.001$) and 45.16 % ($P < 0.001$) higher in the I and II group women, respectively, than in the controls.

At 30–32 gestational weeks, we found considerable changes in estradiol and progesterone levels in the patients without adjunct progesterone treatment relative to the physiological index. Indeed, the maternal estradiol concentration was statistically less in the I group ($P < 0.05$) in contrast to the estradiol level in the II group ($P > 0.05$). The analogous situation occurred in the progesterone level. If the maternal progesterone concentration was significantly 17.30 % lower than the control index in the II group at 19–22 gestational weeks, it was slightly 10.51 % ($P > 0.05$) lowered at 30–32 gestational weeks. However, this hormone level was markedly decreased by 13.44 % in the I group at the pregnancy period between 19 and 22 weeks and by 23.10 % ($P < 0.001$) at the 30–32 gestational weeks in comparison with the controls. A similar trend was observed in placental lactogen concentration. At the 30–32 gestational weeks, its level in the II group was around the ranges of the control women. Meanwhile, it was significantly 10.74 % ($P < 0.05$) decreased in the patients of the I group compared to the controls. The dynamics of prolactin in the I group demonstrated its higher level than that in the II and control groups. In the patients with CI without progesterone intake, the concentration of this hormone was 41.70 % ($P < 0.001$) greater than that in the control women, whereas the maternal prolactin concentration in

the II group was only 24.10 % ($P < 0.05$) higher compared to the controls. In addition, this hormone concentration was also statistically significantly different ($P < 0.05$) between the persons of the I and II groups. At 30–32 gestational weeks, the cortisol concentration was higher by 27.36 % ($P < 0.001$) in the persons of the I group, by 13.70 % ($P < 0.05$) – in the II group compared to the physiological index. The maternal cortisol parameters were also significantly different ($P < 0.05$) between women of the two groups.

The role of estradiol during pregnancy is very important. At the beginning of the gestation, it promotes endometrium transformation and implantation of the gestational sac, formation of the chorionic villi. Estradiol also contributes to the formation of blood vessels in the chorionic villi – angiogenesis and vasculogenesis, supports the steroid production, increases the uterine artery blood flow velocity, induces mammary gland for lactation, and increases the uterine activity [16]. The level of estradiol during pregnancy may indicate the development of placental dysfunction [17].

Some researchers demonstrated the elevated levels of prolactin and cortisol in the blood serum of pregnant women after the treatment for infertility with additional reproductive technology [18]. The scientists determined the higher levels of stress, particularly, state and trait anxiety levels in these patients compared to pregnant women who conceived naturally, thus, cortisol and prolactin were considered to be stress-associated hormones.

Among complications in the second half of pregnancy, the threatened preterm labor was diagnosed in 17 (56.67 %) women in the I group and 11 (36.67 %) – in the II one, placental dysfunction – in 20 (66.67 %) and 12 (40.00 %) individuals, respectively, oligohydramnios – in 5 (16.67 %) and 1 (3.33 %), polyhydramnios – 7 (23.33 %) and 2 (6.67 %), small-for-gestation-age fetus – 7 (23.33 %) and 3 (10.00 %), respectively, fetal growth restriction – in 3 (10.00 %) women in the I group only. In the control group, 6 (20.00 %) women had placental dysfunction, 2 (6.67 %) – threatened preterm labor, and 1 (3.33 %) – small-for-gestation-age fetus. 23 (76.67 %) pregnant women underwent spontaneous labor at term in the I group, 27 (90.00 %) – II group, 30 (100.00 %) controls; preterm labor – 7 (23.33 %) individuals in the I group, 3 (10.00 %) – in the II group. The labor was by cesarean section in the majority of women of the I group – 20 (66.67 %) and in 14 (46.67 %) subjects of the II group, vaginal delivery was in 10 (33.33 %) and 16 (53.33 %) persons, respectively, among them 1 (3.33 %) patient in the I group and 2 (6.67 %) in the II group had vacuum-assisted vaginal delivery. The main indications for cesarean section in both groups were associated with fetal distress. Fetal distress during pregnancy was an indication for surgery in 11 (36.67 %) women in the I group and 4

(13.33 %) – in the II, fetal distress during the first period of labor – 9 (30.00 %) and 8 (26.67 %) persons, respectively; one (3.33 %) patient in the II group was also operated due to discoordination of contractile uterus activity and one (3.33 %) – for combined indications (preeclampsia progression, the first pregnancy after the age of 35 years following infertility treatment).

In the control group, only two (6.67 %) pregnancies ended by cesarean section (because of ineffective treatment for decreased uterine contraction strength and fetal distress in the first period of labor), that was 9.99 ($\chi^2 = 20.74$, $P < 0.001$) and 6.99 ($\chi^2 = 10.31$, $P = 0.001$) times less than in the I and II groups, respectively. In the control group, 28 (93.33 %) patients delivered vaginally.

Discussion

Preterm birth may be related to bacterial inflammation, decidual bleeding, vascular diseases, decidual senescence, impaired maternofetal immune tolerance, "functional" progesterone withdrawal or overstretching of the myometrium [1]. The most common causes of short cervix are a suspension of progesterone action, congenital short cervix, cervical surgery, CI, infection, history of a previous preterm birth and others [12].

The management for CI patients depends on many factors and includes the timely diagnosis and individual approach. It is considered that surgical correction for CI has benefits before 24 weeks of pregnancy with additional indomethacin intake 48 hours prior to the procedure; in diagnosis of CI at a later gestational age, a cervical pessary placement with intravaginal micronized progesterone is recommended [19]. Nowadays, there is a discussion about the benefits of vaginal progesterone use versus cervical cerclage in the cases of short cervix [20]. The analysis of 33 pregnant women diagnosed with a short cervix (a mean cervical length of 12.09 mm) demonstrated that adjunct vaginal progesterone treatment to cervical cerclage was found to prolong the pregnancy (36.36 weeks) compared to the individuals with cervical cerclage alone (32.36 weeks, $P = 0.0036$), and also was associated with higher birth weight ($P = 0.0065$) [21]. A group of scientists performed a meta-analysis including 5 trials and 419 women with singleton gestation and a short cervical length and without prior preterm birth that demonstrated the effectiveness of cervical cerclage in the cases of 10 mm cervical length and less compared to cervical length of 25 mm [22]. A similar effectiveness of cervical cerclage, cervical pessary or vaginal progesterone was found in women with singleton pregnancy and the history of preterm labor and short cervix in terms of perinatal losses, neonatal morbidity and preterm labor [11]. Investigators of 5 trials comparing vaginal progesterone to placebo (265 women) and 5 comparing cerclage to no cerclage (504 women) in patients with a sonographic short cervix [23] concluded that vaginal progesterone and cervical cerclage are equally effective for preventing preterm birth in women with singleton pregnancies diagnosed with a short cervix on second-trimester transvaginal sonography. The similar results demonstrating almost equal efficacy of cervical cerclage, cervical pessary or vaginal progesterone in women with a short cervix were obtained in the multicenter randomized controlled

trial [7]. An examination of women with CI and a cervical length less than 15 mm, isthmic uterine fibroids and a history of obstetric complications confirmed the benefits of the cervical cerclage and vaginal progesterone treatment, and an intervention by the Arabin cervical pessary insertion reduced the rate of preterm delivery by 1.7 times. A combination of the two methods (cervical cerclage/Arabin pessary with vaginal progesterone adjunctive therapy) in patients at high risk of preterm labor lead to term delivery in 70.4 % of the cases [2].

Insufficient progesterone level was also found in patients with CI in the second and third trimesters of pregnancy [24]. Besides that, there are data that progesterone metabolites detected at the late first trimester or early second trimester may serve as markers for delivery prior to 32 weeks [25]. Low maternal progesterone concentration was found to be associated with preterm labor and cervical ripening [12]. Higher levels of maternal serum prolactin and cortisol were observed among patients with disorders of cervical obturation [26] as well as in women after intervention of additional reproductive technology in the first, second and third trimesters of pregnancy [18]. Our results match these data and demonstrate the insufficiency of progesterone in the second trimester in the women with CI after IVF as well as higher maternal prolactin and cortisol concentrations in these persons. Both adjunctive micronized progesterone (vaginal or sublingual form) treatment to arginine glutamate before 34–35 weeks and CI correction (cervical cerclage/pessary) in women with CI can lead to a decrease in preterm birth rate and placental dysfunction [24]. Our study showed that adjunctive vaginal progesterone treatment to cervical cerclage or pessary in the women with CI after IVF increases the progesterone concentration and promotes normalization of prolactin and cortisol in the third trimester of pregnancy. That may lead to lower rate of pregnancy complications associated with progesterone insufficiency and elevated prolactin and cortisol concentrations. We have not found the scientific publications about the detailed mechanisms of vaginal progesterone adjunctive action on the other hormone levels in pregnant women. Nevertheless, it was studied that, for example, placental disorders were associated with deficiency of placental lactogen, which may be an indicator of placental insufficiency [17]. One of the explanations of progesterone significance during pregnancy is related to its anxiolytic and sedative effects resulting in a decrease in stress and anxiety levels in a woman, thus reducing a concentration of stress-associated hormones, including prolactin and cortisol.

Conclusions

1. There were no significant changes in estradiol, progesterone and placental lactogen concentrations in the second trimester of pregnancy in the women with cervical insufficiency after in vitro fertilization treatment for anovulatory infertility ($P > 0.05$). The levels of these hormones were slightly less than the control indices. However, maternal prolactin (by 60.80–70.70 %) and cortisol levels (by 40.17–45.16 %) were much higher than the physiological ranges ($P < 0.05$).

2. In patients after in vitro fertilization treatment for anovulatory infertility with adjunctive vaginal progesterone

treatment to cervical cerclage / pessary for cervical insufficiency, the progesterone level reached the normal indices (10.51 % less than the physiological ranges, $P > 0.05$) at 30–32 gestational weeks, whereas in women without adjunctive progesterone treatment, this hormone concentration in the third trimester was 23.10 % ($P < 0.05$) decreased compared to the controls. In addition, adjunctive use of vaginal progesterone led to normalization of placental lactogen, lower indices of prolactin and cortisol compared to the women with cervical cerclage / pessary alone.

Prospects for the further research. It seems perspective to perform a detailed analysis of neonatal outcomes in patients with different management strategies in CI after IVF treatment for anovulatory infertility.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.07.2020
Після доопрацювання / Revised: 20.10.2020
Прийнято до друку / Accepted: 26.10.2020

Information about authors:

Pakharenko L. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4774-8326](https://orcid.org/0000-0003-4774-8326)

Perkhulyn O. M., MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-0033-5156](https://orcid.org/0000-0002-0033-5156)

Відомості про авторів:

Пахаренко Л. В., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Перхулін О. М., асистент каф. акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Пахаренко Л. В., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства и гинекологии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Перхулин О. М., ассистент каф. акушерства и гинекологии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

References

- Berger, R., Abele, H., Bahlmann, F., Bedei, I., Doubek, K., Felderhoff-Müser, U., Fluhr, H., Garnier, Y., Grylka-Baeschlin, S., Helmer, H., Herting, E., Hoopmann, M., Hösl, I., Hoyme, U., Jendrezek, A., Krentel, H., Kuon, R., Lütje, W., Mader, S., Maul, H., ... Surbek, D. (2019). Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 79(8), 813-833. <https://doi.org/10.1055/a-0903-2735>
- Barinov, S. V., Artyuk, N. V., Novikova, O. N., Shamina, I. V., Tirskaia, Y. I., Belinina, A. A., Lazareva, O. V., Kadcyna, T. V., Borisova, A. V., Stepanov, S. S., & Di Renzo, G. C. (2019). Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1656195>
- Cavoretto, P., Candiani, M., Giorgione, V., Inversetti, A., Abu-Saba, M. M., Tiberio, F., Sigismondi, C., & Farina, A. (2018). Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/CSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 51(1), 43-53. <https://doi.org/10.1002/uog.18930>
- Brown, R., Gagnon, R., & Delisle, M. F. (2019). No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 41(2), 233-247. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.08.009>
- Trifonova, N. S., Zhukova, E. V., Grineva, A. M., Aleksandrov, L. S., Ishchenko, A. I., Nikonov, A. P., & Soboleva, V. V. (2017). Klinicheskie osobennosti techeniya beremennosti, rodov i perinatal'nye iskhody u zhenshchin posle ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya s primeneniem donorskikh ovotsitov [Clinical features of the course of pregnancy, labor, delivery, and perinatal outcomes in women after in vitro fertilization using donor oocytes]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*, 17(1), 46-52. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717146-52> [in Russian].
- Roman, A., Suhag, A., & Berghella, V. (2016). Overview of Cervical Insufficiency: Diagnosis, Etiologies, and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59(2), 237-240. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000184>
- Hezelgrave, N. L., Watson, H. A., Ridout, A., Diab, F., Seed, P. T., Chin-Smith, E., Tribe, R. M., & Shennan, A. H. (2016). Rationale and design of SuPPoRT: a multi-centre randomised controlled trial to compare three treatments: cervical cerclage, cervical pessary and vaginal progesterone, for the prevention of preterm birth in women who develop a short cervix. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1), Article 358. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1148-9>
- Černohorská, P., Vításková, H., Kokrdová, Z., Hájek, Z., Koucký, M., & Pařízek, A. (2019). Cervical cerclage – history and contemporary use. *Czech Gynaecology*, 84(1), 55-60.
- Timofeev, J. (2016). Use of Cervical Pessary in the Management of Cervical Insufficiency. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59(2), 311-319. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000196>
- Boelig, R. C., & Berghella, V. (2017). Current options for mechanical prevention of preterm birth. *Seminars in Perinatology*, 41(8), 452-460. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.003>
- Alfirevic, Z., Owen, J., Carreras Moratona, E., Sharp, A. N., Szychowski, J. M., & Goya, M. (2013). Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(2), 146-151. <https://doi.org/10.1002/uog.12300>
- Romero, R., Yeo, L., Miranda, J., Hassan, S. S., Conde-Agudelo, A., & Chaiworapongsa, T. (2013). A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *Journal of Perinatal Medicine*, 41(1), 27-44. <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0272>
- Dodd, J. M., Jones, L., Flenady, V., Cincotta, R., & Crowther, C. A. (2013). Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), Article CD004947. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004947.pub3>
- Holianovskiy, O. V., Mekhedko, V. V., Halych, I. D., & Bachynska, M. A. (2012). Istniko-tservikalna nedostatnist: suchasni metody korektsii [Cervical insufficiency: modern methods of correction]. *Zhinochyi likar*, (2), 39-45. [in Ukrainian].
- World Health Organization. (2018, February 19). *Preterm birth*. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Dovzhikova, I. V., & Lutsenko, M. T. (2016). Sovremennye predstavleniya o roli estrogenov vo vremya beremennosti (obzor literatury) [Modern concepts of estrogens role at pregnancy (review)]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, 61, 120-127. <https://doi.org/10.12737/21463> [in Russian].
- Zhabchenko, I. A., Korniets, N. H., & Tertychna-Teliuk, S. V. (2020). Hormonalno-metabolichni osoblyvosti fetoplatcentarnoho kompleksu u vahitnykh-peremishchenykh osib [Hormonal and metabolic features of the placental complex in pregnant women-displaced persons]. *Zaporozhye medical journal*, 22(1), 79-85. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194541> [in Ukrainian].
- Vygivskaya, L. M., Usevych, I. A., Maidannyk, I. V., & Oleshko, V. F. (2018). Osoblyvosti psikhoeemotsiynoho stanu ta bioproduktivnaniya stres-asotsioivanykh hormoniv u vahitnykh pislia zastosuvanniya dopomiznykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Features of psychoemotional condition and stress-associated hormones bioproduction in pregnant women after application of assisted reproductive technologies]. *Zdorov'e zhenshchyny*, (6), 118-121. [in Ukrainian].
- Dobrokhotova, Yu. E., Borovkova, E. I., Zaleskaya, S. A., Nagaitseva, E. A., & Raba, D. P. (2018). Diagnostika i taktika vedeniya patsientok s istniko-tservikal'noi nedostatochnost'yu [Diagnosis and management patients with cervical insufficiency]. *Ginekologiya*, 20(2), 41-45. <http://doi.org/10.26442/2079-5696.2018.2.41-45> [in Russian].
- Wang, S. W., Ma, L. L., Huang, S., Liang, L., & Zhang, J. R. (2016). Role of Cervical Cerclage and Vaginal Progesterone in the Treatment of Cervical Incompetence with/without Preterm Birth History. *Chinese Medical Journal*, 129(22), 2670-2675. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.193451>
- Roman, A. R., Da Silva Costa, F., Araujo Júnior, E., & Sheehan, P. M. (2018). Rescue Adjuvant Vaginal Progesterone May Improve Outcomes in Cervical Cerclage Failure. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 78(8), 785-790. <https://doi.org/10.1055/a-0637-9324>

- [22] Berghella, V., Ciardulli, A., Rust, O. A., To, M., Otsuki, K., Althuisius, S., Nicolaides, K. H., Roman, A., & Saccone, G. (2017). Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(5), 569-577. <https://doi.org/10.1002/uog.17457>
- [23] Conde-Agudelo, A., Romero, R., Da Fonseca, E., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Creasy, G. W., Hassan, S. S., Erez, O., Pacora, P., & Nicolaides, K. H. (2018). Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 219(1), 10-25. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.028>
- [24] Zhabchenko, I. A., & Oleshko, V. F. (2017). Rol hormonalnoho ta obminnoho dysbalansu v rozvytku porushen obturatsiinoi funktsii shyiky matky ta sposoby yoho korektsii [The role of hormonal and metabolic imbalance in the development of impairment of cervix obstructive function and the methods of its correction]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*, (2), 5-14. [in Ukrainian].
- [25] Patil, A. S., Gaikwad, N. W., Grotegut, C. A., Dowden, S. D., & Haas, D. M. (2020). Alterations in endogenous progesterone metabolism associated with spontaneous very preterm delivery. *Human Reproduction Open*, 2020(2), Article hoaa007. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa007>
- [26] Zhabchenko, I. A., Oleshko, V. F., Bondarenko, O. M., & Siudmak, O. R. (2016). Osoblyvosti hormonalnoho homeostazu vahitnykh iz funktsionalnym porushenniam obturatsiinoi funktsii shyiky matky [Features of hormonal homeostasis in pregnant women with functional disorders of the cervix obstructive function]. *Reproduktyvna endokrynolohiia*, (5), 85-89. <http://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.31.85-89> [in Ukrainian].

Модель комплексної реабілітації хворих на просту форму шизофренії

В. В. Чугунов^{id A,F}, В. О. Курило^{id E}, В. Л. Підлубний^{id B,D}, С. М. Канигіна^{id *C}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Психосоціальна реабілітація осіб із психічними порушеннями – один із пріоритетних напрямів дослідження в сучасному психіатричному дискурсі. Ключовим у розв'язанні цієї проблеми є мультидисциплінарний підхід, у рамках якого стає можливим підбір конгруентних реабілітаційних і психоосвітніх методик із урахуванням клініко-психопатологічного наповнення досліджуваної нозологічної форми. У цьому контексті особливої уваги заслуговують психічні порушення ендегенно-процесуального спектра, що характеризуються найвищим рівнем соціальної та трудової дезадаптованості.

Мета роботи – дослідити ефективність розробленої моделі комплексної психосоціальної реабілітації хворих на шизофренію.

Матеріали та методи. На базі КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» ЗОР обстежили 80 хворих на просту форму шизофренії на амбулаторному етапі лікування для наступного дослідження. Клінічна діагностика психічної патології здійснена відповідно до диференційно-діагностичних критеріїв Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду. Критерії залучення під час формування контингенту дослідження: наявність інформованої згоди на участь, відсутність тяжкої соматичної патології та відомостей про черепно-мозкові травми в анамнезі. Для аналізу ефективності розробленої моделі контингент дослідження поділили методом рандомізації на групу дослідження (ГД) – 40 хворих, які отримували комплексну терапію в рамках розробленої моделі психосоціальної реабілітації, та групу порівняння (ГП) – 40 хворих, які отримували лікування відповідно до чинних протоколів.

Результати. На засадах сформованих принципів психосоціальної реабілітації хворих на просту форму шизофренії згенерували комплексну модель психореабілітаційного супроводу цього контингенту хворих, що включала чотири етапи: психофармакологічний, сімейної інтервенції, когнітивно-поведінковий та ерготерапевтичний.

Під час аналізу ефективності моделі встановили статистично значущі розбіжності ($p < 0,05$) між середніми показниками у групах дослідження за критеріями соціально корисної діяльності, включаючи роботу та навчання ($4,18 \pm 0,25$ і $3,33 \pm 0,27$ бала у ГД і ГП відповідно), та стосунків із близькими та інших соціальних відносин ($4,35 \pm 0,24$ та $3,60 \pm 0,25$ бала у ГД і ГП відповідно). За критеріями погляду за собою та поведінки, що порушує спокій оточення та є агресивною, не виявили вірогідну різницю у групах спостереження.

Висновки. Сформулювали принципи, розробили й довели ефективність комплексної моделі психосоціальної реабілітації хворих на просту форму шизофренії у сферах соціально корисної діяльності (навчання та робота) та соціальних відносин, що дало змогу поліпшити ефективність терапії.

Ключові слова:

шизофренія,
психіатрія,
реабілітація,
психотерапія,
ерготерапія.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 105-110

*E-mail:
malakhova_sn@ukr.net

Model of complex rehabilitation for patients with a simple form of schizophrenia

V. V. Chuhunov, V. O. Kurylo, V. L. Pidlubnyi, S. M. Kanyhina

Psychosocial rehabilitation for patients with mental disorders is one of the priority areas of scientific research in modern psychiatric discourse. The key to solving this problem is a multidisciplinary approach, within which it becomes possible to select congruent rehabilitation and psychoeducational techniques, taking into account the clinical and psychopathological content of this nosological form. In this context endogenous procedural mental disorders deserve special attention, as they are characterized by the highest level of social and labor maladjustment.

Aim. To investigate the effectiveness of the developed model of complex psychosocial rehabilitation for patients with schizophrenia.

Materials and methods. On the basis of Municipal Non-Commercial Enterprise "Regional Clinical Institution for Provision of Psychiatric Care" of Zaporizhzhia Regional Council, 80 patients with a simple form of schizophrenia were selected at the outpatient stage of treatment for the purpose of further examination. Clinical diagnostics of the studied mental pathology was carried out in accordance with the differential diagnostic criteria of the International Classification of Diseases 10 revision (ICD-10). The inclusion criteria for the study contingent were: informed consent to participate in the study, the absence of severe somatic pathology and information about craniocerebral trauma. In order to analyze the effectiveness of the developed model, the study contingent was randomized into the study group (SG) – 40 patients who received complex therapy within the framework of the developed model of psychosocial rehabilitation, and the comparison group (CG) – 40 patients who received treatment in accordance with the current protocols.

Results. Based on the formed principles of psychosocial rehabilitation for patients with a simple form of schizophrenia, a comprehensive model of psycho-rehabilitation support for this patient contingent was generated including four stages: psychopharmacological, family intervention, cognitive-behavioural and ergotherapeutic. Analysing the effectiveness of the developed model, statistically significant differences ($P < 0.05$) were established between the average indicators in the studied groups according to the criteria "socially useful activity, including work and study" (4.18 ± 0.25 and 3.33 ± 0.27 points in SG and CG, respectively) and "relationships with family and other social relations" (4.35 ± 0.24 and 3.60 ± 0.25 points in SG and CG, respectively) in the absence of statistically significant differences in the criteria for "self-care" and "bothering others and aggressive behaviour".

Key words:

schizophrenia,
psychiatry,
rehabilitation,
psychotherapy,
occupational
therapy.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (1), 105-110

Conclusions. The effectiveness of the complex model of psychosocial rehabilitation for patients with a simple form of schizophrenia in the areas of socially useful activities (study and work) and social relations was developed and proved, which made it possible to increase the effectiveness of therapy for this contingent of patients.

Ключевые слова: шизофрения, психиатрия, реабилитация, психотерапия, эрготерапия.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 105-110

Модель комплексной реабилитации больных простой формой шизофрении

В. В. Чугунов, В. А. Курило, В. А. Подлубный, С. Н. Каныгина

Психосоциальная реабилитация пациентов с психическими расстройствами – одно из приоритетных направлений научных исследований в современном психиатрическом дискурсе. Ключевым в решении этой проблемы является мультидисциплинарный подход, в рамках которого становится возможным подбор конгруэнтных реабилитационных и психообразовательных методик с учётом клинико-психопатологического наполнения исследуемой нозологической формы. В этом контексте особого внимания заслуживают психические нарушения эндогенно-процессуального спектра, характеризующиеся наивысшим уровнем социальной и трудовой дезадаптивности.

Цель работы – исследовать эффективность разработанной модели комплексной психосоциальной реабилитации больных шизофренией.

Материалы и методы. На базе КНП «Областное клиническое учреждение по предоставлению психиатрической помощи» ЗОС обследовали 80 больных простой формой шизофрении на амбулаторном этапе лечения для дальнейшего исследования. Клиническая диагностика исследуемой психической патологии осуществлена в соответствии с дифференциально-диагностическими критериями Международной классификации болезней 10 пересмотра. Критерии включения во время формирования контингента исследования: наличие информированного согласия на участие, отсутствие тяжёлой соматической патологии и сведений о черепно-мозговых травмах в анамнезе. Для анализа эффективности разработанной модели контингент исследования методом рандомизации разделен на группу исследования (ГИ) – 40 больных, получавших комплексную терапию в рамках разработанной модели психосоциальной реабилитации, и группу сравнения (ГС) – 40 больных, получавших лечение в соответствии с действующими протоколами.

Результаты. На основе сформированных принципов психосоциальной реабилитации больных простой формой шизофрении сгенерирована комплексная модель психореабилитационного сопровождения этого контингента больных, включающая четыре этапа: психофармакологический, семейной интервенции, когнитивно-поведенческий и эрготерапевтический. В ходе анализа эффективности модели установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) между средними показателями в группах сравнения по критериям социально полезной деятельности, включая работу и учёбу ($4,18 \pm 0,25$ и $3,33 \pm 0,27$ балла в ГИ и ГС соответственно), и отношений с близкими и других социальных отношений ($4,35 \pm 0,24$ и $3,60 \pm 0,25$ балла в ГИ и ГС соответственно). Не установлены статистически значимые различия по критериям ухода за собой и нарушения покоя окружающих и агрессивного поведения.

Выводы. Сформированы принципы, разработана и доказана эффективность комплексной модели психосоциальной реабилитации больных простой формой шизофрении в сферах социально полезной деятельности (обучение и работа) и социальных отношений, что позволило повысить эффективность терапии.

Поширеність психічних порушень серед населення визначає актуальність наукового пошуку нових, ефективніших методів їхньої діагностики та лікування. Особливої уваги дослідників заслуговують психічні патології ендегенно-процесуального регістру, зокрема шизофренія як одна з нозологій, що найбільш інвалідизують у психіатричній клініці. За даними ВООЗ, шизофренія посідає третє місце серед усіх захворювань, що спричиняють стійку втрату працездатності. Поширеність шизофренії серед населення України становить 0,2–0,8 %, і частка осіб працездатного віку досягає 60 % [4,6,8]. Одна з головних семіотичних ознак шизофренічного процесу – поступове (прогресивне) наростання порушень соціального функціонування в рамках специфічного дефекту особистості. Саме рівень соціальної дезадаптації є одним із факторів, що визначають перебіг захворювання та його прогноз [3,7].

З появою нових, ефективніших антипсихотичних препаратів, що дають змогу достатньо стабілізувати стан хворих, значно збільшились можливості застосування реабілітаційних заходів, які спрямовані на поліпшення стану соціальної дезадаптації, формування нових конструктивних соціально-побутових і трудових навичок [2,12,15]. Вітчизняні й іноземні дослідники підтверджують, що реабілітаційні психосоціальні інтервенції можуть бути ефективним доповненням до

чинних психофармакологічних методів терапії [1,9,14]. Так, використання фармакологічних засобів у межах стаціонарного (обриваючого) або амбулаторного (підтримувального) лікування не має специфічного впливу на порушення когнітивних процесів і соціальних навичок, а реабілітаційні заходи чинять свій вплив саме в цих площинах. У рамках реабілітації хворих на шизофренію для поліпшення їхнього соціального функціонування використовують широкий спектр психотерапевтичного інструментарію: когнітивну ремедіацію, психоeduкацію, когнітивно-поведінкову терапію тощо [5,7,10].

Незважаючи на велику кількість наукових досліджень у галузі терапії хворих на психічну патологію ендегенно-процесуального спектра, питання реабілітології, зокрема соціальної та трудової реабілітації, в рамках психіатричної клініки залишаються не вивченими.

Мета роботи

Дослідити ефективність розробленої моделі комплексної психосоціальної реабілітації хворих на шизофренію.

Матеріали і методи дослідження

На базі КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» ЗОР обстежили 80 хворих на просту

форму шизофренії, які перебували на амбулаторному етапі лікування. Клінічна діагностика психічної патології здійснена відповідно до диференційно-діагностичних критеріїв Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10). Середній вік обстежених – $36,30 \pm 1,34$ року, середня тривалість захворювання – $13,40 \pm 0,88$ року. Вибірка мала такий гендерний розподіл: 61 чоловік і 19 жінок. Кількість госпіталізацій обстежених у психіатричний стаціонар – від 2 до 20 епізодів, середня кількість госпіталізацій – $9,40 \pm 1,16$ разів. Критерії залучення під час формування контингенту дослідження: наявність інформованої згоди на участь, відсутність тяжкої соматичної патології та відомостей про черепно-мозкові травми в анамнезі.

Для аналізу ефективності розробленої моделі контингент дослідження методом рандомізації поділили на групу дослідження (ГД) – 40 хворих, які отримували комплексну терапію в рамках розробленої моделі психосоціальної реабілітації, та групу порівняння (ГП) – 40 хворих, які отримували лікування відповідно до чинних протоколів.

Протягом дослідження використали клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, медико-статистичний методи. Клініко-анамнестичний метод реалізований шляхом аналізу історії хвороби та життя хворих. Клініко-психопатологічний метод застосували для верифікації нозологічної належності психопатологічних порушень згідно з МКХ-10. Психодіагностичний метод використали для компаративного аналізу рівнів порушення соціального функціонування хворих із груп дослідження, реалізований шляхом використання Шкали особистісного та соціального функціонування (PSP, Personal and Social Performance Scale, P. L. Morosini et al., 2000). Статистичний аналіз результатів виконаний методами клінічної та математичної статистики за допомогою програм MS Excel for Windows XP і SPSS 10.0.5 for Windows. Статистичні відмінності між групами для кількісних даних, що мають нормальний розподіл і рівні дисперсії, розраховували за t-критерієм Стюдента з поправкою Бонферроні для множинного порівняння незалежних груп.

Усі хворі надали свою інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати

Виходячи з результатів досліджень структурно-динамічних характеристик клініко-психопатологічного наповнення шизофренічного процесу, визначили ключові принципи психореабілітації цих хворих: адекватний вибір підтримувальної фармакологічної терапії на амбулаторному етапі лікування, широке використання внутрішньосімейних психотерапевтичних інтервенцій, формування навичок соціальної комунікації, професійна (трудова) реабілітація.

На засадах цих принципів сформована комплексна модель психосоціальної реабілітації хворих на шизофренію. Модель включає чотири етапи, перший із них – психофармакологічний – спрямований на стабілізацію психічного стану хворих, нівелювання позитивної психотичної симптоматики (у випадку атипового клінічного варіанту перебігу захворювання) та передбачає

вибір конгруентної фармакологічної терапії з наступним контролем її застосування. Стабілізація психічного стану хворих на тлі систематичного застосування психофармакологічного лікування – критерій для завершення першого етапу та переходу на наступний.

Другий етап – сімейної інтервенції – передбачає застосування психоосвітніх практик, що спрямовані на формування у близьких і членів родини хворого уявлення щодо клінічних проявів та особливостей перебігу шизофренічного процесу, корекцію їхніх очікувань щодо прогнозу захворювання та ефективності лікування в кожному випадку. Особливу увагу на цьому етапі приділяють поясненню важливості регулярного приймання психофармакологічного лікування та участі у психотерапевтичних заходах, формуванні «комплаєнтного» ставлення близьких до терапії.

На етапі сімейної інтервенції умовно розрізняють 3 варіанти поведінкових патернів, що демонструють члени родини та/або близьке оточення хворих на шизофренію: негативний – найнесприятливіший, полягає у раціоналізації хворобливих симптомів, запереченні факту захворювання, вкрай негативному ставленні до будь-яких діагностичних і терапевтичних інтервенцій, нейтральний – також несприятливий, передбачає формальне прийняття факту захворювання у близької людини та байдуже ставлення; позитивний – найбільш сприятливий, оскільки члени родини об'єктивно сприймають свого хворого родича, намагаються йому допомогти, не залишають наодинці з хворобою, контролюють режим приймання підтримувальної терапії, постійно стимулюють до діяльності. Саме формування позитивного («комплаєнтного») поведінкового патерну в родинах хворих на шизофренію є кінцевою метою етапу сімейної інтервенції в рамках розробленої моделі.

Третій етап – когнітивно-поведінковий – зосереджений безпосередньо на хворому та передбачає конгруентний підбір психотехніки в рамках когнітивної моделі для формування навичок соціального функціонування шляхом компенсації втрачених когнітивних формацій внаслідок стимуляції збережених. Незалежно від того, яку саме техніку з широкого спектра когнітивно-поведінкових методів буде обрано, її використання в рамках моделі психосоціальної реабілітації хворих на шизофренію потребує певної модифікації. Так, зважаючи на вираженість негативної симптоматики, тривалість терапевтичних сеансів не повинна перевищувати 30–40 хвилин, особливо під час початкових психотерапевтичних інтервенцій. Темп прогресування також має бути повільним. Необхідно робити паузи під час терапевтичної роботи для збереження зацікавленості хворого. Завдання, які хворий виконує заочно, без нагляду лікаря, мають бути простими та невеликими за обсягом, а для супервізії за виконанням цих завдань необхідно залучати близьких або родичів хворих.

Четвертий етап – ерготерапевтичний – передбачає здійснення низки персоналізованих реадaptaційних заходів, спрямованих на відновлення трудової діяльності хворих. Спочатку залежно від вираженості негативної психопатологічної симптоматики, ефективності попередніх етапів реабілітації та початкового рівня знань та умінь хворого визначають кінцевий (цільовий) рівень

Таблиця 1. Середні показники соціального функціонування серед хворих ГД і ГП (за PSP)

Критерій / Група	ГД (40 хворих)	ГП (40 хворих)	p
a соціально корисна діяльність, включаючи роботу та навчання	3,33 ± 0,27	4,18 ± 0,25	0,02
b стосунки з близькими та інші соціальні відносини	3,60 ± 0,25	4,35 ± 0,24	0,03
c догляд за собою (спроможність до самообслуговування)	1,40 ± 0,15	1,73 ± 0,20	0,19
d поведінка, що порушує спокій та є агресивною	1,17 ± 0,12	1,22 ± 0,13	0,78
Кінцевий бал	52,20 ± 0,56	49,8 ± 0,45	<0,01

відновлення трудової діяльності: повернення до попередньої роботи зі збереженням кваліфікаційного рівня або його зниження та пошук менш кваліфікованої роботи. Коли стан хворого передбачає необхідність зниження виробничого кваліфікаційного рівня, необхідно дібрати адекватні форми трудової діяльності. Тільки після цього можливе застосування психоосвітніх заходів у рамках моделювання виробничих умов на амбулаторному етапі лікування (під наглядом лікаря або членів родини).

Ефективність моделі проаналізували шляхом порівняння показників соціального функціонування у сформованих групах (ГД і ГП) за чотирма критеріями шкали особистісного та соціального функціонування (PSP): критерій a – соціально корисна діяльність, включаючи роботу і навчання; критерій b – стосунки з близькими та інші соціальні відносини; критерій c – догляд за собою (спроможність до самообслуговування); критерій d – поведінка, що порушує спокій і є агресивною.

Рівень порушення функціонування оцінювали за ступенем вираженості за основними критеріями в діапазоні від 1 (немає порушень соціального функціонування) до 6 балів (дуже виражені порушення соціального функціонування, що загрожують життю хворого або його оточенню). Кінцевий бал генерували на основі оцінок за названими критеріями в межах від 0 до 100 балів. Результати дослідження показників соціального функціонування за критеріями, які оцінювали, наведені в таблиці 1.

Кінцевий показник за обраною шкалою у хворих ГД становив $52,2 \pm 0,56$ бала, що свідчило про наявність у них істотних порушень (4 бали) у середньому за одним із критеріїв a–c та/або про помірний рівень порушень (3 бали) за критерієм d. Встановлено, що аналогічний показник у хворих ГП статистично вірогідно менший порівняно з показником ГД ($p < 0,01$), становлячи $49,80 \pm 0,45$ бала. Це свідчило про наявність значних порушень (4 бали) в середньому за двома або більше критеріями a–c, або сильних порушень за одним із критеріїв a–c, що (необов'язково) могли супроводжуватися помірними порушеннями (3 бали) за критерієм d.

Встановили також статистично значущі розбіжності ($p < 0,05$) між середніми показниками у групах дослідження за критеріями соціально корисної діяльності, включаючи роботу та навчання ($4,18 \pm 0,25$ та $3,33 \pm 0,27$ бала у ГД і ГП відповідно), та стосунків із близькими та інших соціальних відносин ($4,35 \pm 0,24$ та $3,60 \pm 0,25$ бала у ГД і ГП відповідно). Саме за цими критеріями встановлені найбільш значущі порушення соціального функціонування в обох групах дослідження

на відміну від критеріїв догляду за собою (спроможність до самообслуговування) та поведінки, що порушує спокій і є агресивною, де рівень дисфункції в абсолютній більшості досліджень не досягав рівня значущої вираженості в обох групах і не мав статистично вірогідних розбіжностей.

Обговорення

Результати, які отримали в дослідженні, відповідають даним вітчизняних та іноземних авторів і свідчать про чималий вплив соціальної дезадаптації в рамках специфічного шизофренічного дефекту особистості на перебіг захворювання та його соціально-трудова прогност [1,11,13]. Характер соціальної дезадаптації хворих на шизофренію незалежно від форми процесу – нерівномірний за структурою: найбільше уражаються сфери соціально корисної діяльності та міжособистісних відносин, а найменше – самообслуговування та суспільно неприйнятних дій [8,9]. Використання психоосвітніх заходів у межах комплексної моделі психосоціальної та трудової реабілітації хворих на шизофренію дає змогу підвищити загальну ефективність терапії цього контингенту, поліпшити рівень соціальної адаптації та якість життя хворих [3,16].

Висновки

1. Сформулювали принципи та розробили комплексну модель психосоціальної реабілітації хворих на просту форму шизофренії. Це дало змогу поліпшити ефективність терапії цих хворих.

2. Визначили структуру порушень соціального функціонування у хворих на просту форму шизофренії. Так, виявили істотні порушення у сферах соціально корисної діяльності (навчання та робота) та соціальних відносин (стосунки з близьким оточенням та рідними) за відсутності суттєвих порушень у сфері самообслуговування та поведінкових порушень з ауто- та гетероагресивними тенденціями.

3. Доведено ефективність моделі щодо компенсації сфер соціального функціонування хворих, які уражаються найбільше. Це підтверджено статистично вірогідними ($p < 0,05$) результатами дослідження.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є катamnестичне дослідження контингенту хворих через певний час після завершення реабілітаційних заходів. Відомості щодо частоти госпіталізацій цих хворих у психіатричний стаціонар (опосередкований показник сприятливості перебігу захворювання), успішності їхнього працевлаштування та збереженого рівня соціального функціонування можуть бути основою для розвитку та модифікації моделі, яку розробили.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 05.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 17.06.2020

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: [0000-0002-1141-8184](https://orcid.org/0000-0002-1141-8184)

Курило В. О., д-р мед. наук, доцент, професор каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8456-5276](https://orcid.org/0000-0001-8456-5276)

Підлубний В. Л., д-р мед. наук, доцент, професор каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9371-9855](https://orcid.org/0000-0001-9371-9855)

Канигіна С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8197-299X](https://orcid.org/0000-0002-8197-299X)

Information about authors:

Chuhunov V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kurylo V. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Pidlubnyi V. L., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kanyhina S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Чугунов В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Курило В. А., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Подлубный В. Л., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Каныгина С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Аймедов К. В., Стаханов К. О. Проблеми сімейного функціонування хворих на шизофренію. *Вісник морської медицини*. 2016. № 4. С. 41-47.
- [2] Буздиган О. Г. Диференційовані підходи до психосоціальної реабілітації хворих на шизофренію з урахуванням клініко-функціональних гендерних особливостей. *Український вісник психоневрології*. 2016. Т. 24. Вип. 4. С. 47-53.
- [3] Кристаль В. Е., Кристаль А. А., Сухоіванова Е. И. Комплексная система реабилитации больных шизофренией. *Таврический журнал психиатрии*. 2014. Т. 18. № 1. С. 32-35.
- [4] Кушнір А. М. Особливості соціального функціонування суспільно небезпечних хворих на шизофренію як маркери-мішені їх реабілітації. *Український вісник психоневрології*. 2015. Т. 23. Вип. 3. С. 83-88.
- [5] Кушнір А. М. Сучасні підходи до медико-соціальної реабілітації суспільно небезпечних хворих на шизофренію. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 2. С. 57-61.

- [6] Мішєв В. Д., Гриневич С. Г., Кушнір А. М. Особистісні особливості хворих на шизофренію з різними механізмами реалізації суспільно небезпечних діянь як маркери їх психосоціальної реабілітації. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24. Кн. 3. С. 164-169.
- [7] Чугунов В. В., Мосейко О. В. Клініко-психопатологічна структура атипичних варіантів перебігу простої форми шизофренії. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 2. С. 85-87.
- [8] Юр'єва Н. М. Гендерноспецифічна дезадаптація соціального функціонування у жінок, хворих на параноїдну шизофренію: аналіз феномену та особливості терапії і психосоціальної реабілітації. *Український вісник психоневрології*. 2014. Т. 22. Вип. 2. С. 139-146.
- [9] Supportive therapy for schizophrenia / L. A. Buckley, N. Maayan, K. Soares-Weiser, C. E. Adams. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. Vol. 2015. Issue 4. P. CD004716. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004716.pub4>
- [10] Differences in subjective quality of life of people with a schizophrenia diagnosis between participants in Occupational Therapy Workshops and those working in a Sheltered Employment Establishment / Ł. Cichocki et al. *Psychiatria polska*. 2019. Vol. 53. Issue 1. P. 81-92. <https://doi.org/10.12740/PP/91915>
- [11] A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients / J. Firth et al. *Psychological Medicine*. 2015. Vol. 45. Issue 7. P. 1343-1361. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003110>
- [12] The Validity and Value of Self-reported Physical Activity and Accelerometry in People With Schizophrenia: A Population-Scale Study of the UK Biobank / J. Firth et al. *Schizophrenia Bulletin*. 2018. Vol. 44. Issue 6. P. 1293-1300. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx149>
- [13] Cognitive behavioural therapy plus standard care versus standard care plus other psychosocial treatments for people with schizophrenia / C. Jones et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Vol. 2018. Issue 11. P. CD008712. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008712.pub3>
- [14] Gender differences in social functioning in people with schizophrenia in psychosocial rehabilitation services using one-dimensional and multidimensional instruments / G. Prat et al. *Comprehensive Psychiatry*. 2018. Vol. 87. P. 120-122. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2018.10.004>
- [15] Spaulding W. D., Sullivan M. E. Treatment of Cognition in the Schizophrenia Spectrum: The Context of Psychiatric Rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin*. 2016. Vol. 42. Suppl. 1. P. S53-S61. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv163>
- [16] Vita A., Bartoli S. Recovery from schizophrenia: is it possible? *Current Opinion in Psychiatry*. 2018. Vol. 3. P. 246-255. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000407>

References

- [1] Aymedov, K., & Stakhanov, K. (2016). Problemy simeinogo funktsionuvannia khvorykh na shyzofreniiu [Family functioning of schizophrenia patients]. *Visnyk morskoi medytsyny*, (4), 41-47. [in Ukrainian].
- [2] Buzdyhan, O. G. (2016). Dyferentsiovani pidkhody do psykhosotsialnoi reabilitatsii khvorykh na shyzofreniiu z urakhuvanniam kliniko-funktsionalnykh hendernykh osoblyvostei [Differentiated approaches to psychosocial rehabilitation of patients with schizophrenia in view of clinical and functional gender peculiarities]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii*, 24(4), 47-53. [in Ukrainian].
- [3] Crystal, V. E., Crystal, A. A., & Sukhoivanova, O. I. (2014). Kompleksnaya sistema reabilitatsii bol'nykh shyzofreniei [Complex system of rehabilitation of patients with schizophrenia]. *Tavrisheskii zhurnal psikiatrii*, 18(1), 32-35. [in Russian].
- [4] Kushnir, A. N. (2015). Osoblyvosti sotsialnoho funktsionuvannia suspilno nebezpechnykh khvorykh na shyzofreniiu yak markery-misheni yikh reabilitatsii [The features of social functioning under schizophrenic patients corresponds the special public danger]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii*, 23(3), 83-88. [in Ukrainian].
- [5] Kushnir, A. M. (2017). Suchasni pidkhody do medyko-sotsialnoi reabilitatsii suspilno nebezpechnykh khvorykh na shyzofreniiu [Modern approach to medical and social rehabilitation in socially dangerous schizophrenic patients]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrologii*, 25(2), 57-61. [in Ukrainian].
- [6] Mishiev, V. D., Grynevych, Ye. G., & Kushnir, A. M. (2015). Osobystisni osoblyvosti khvorykh na shyzofreniiu z ryznymy mekhanizmay realizatsii suspilno nebezpechnykh diian yak markery yikh psykhosotsialnoi reabilitatsii [Personal Characteristic of Schizophrenic Patients Committed Especially Dangerous Acts in Different Psychopathological Mechanisms as Markers of Their Psychosocial Rehabilitation]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO im. P. L. Shupyka*, 24(3), 164-169. [in Ukrainian].
- [7] Chuhunov, V. V., & Moseyko, O. V. (2017). Kliniko-psykhopatolohichna struktura atypovykh variantiv perebihu prostoi formy shyzofrenii [Clinical-psychopathological structure of atypical forms of the simple-type

- schizophrenia]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohi*, 25(2), 85-87. [in Ukrainian].
- [8] Yurieva, N. M. (2014). Henderospetsyfichna dezadaptatsiia sotsialnoho funktsionuvannia u zhink, khvorykh na paranoidnu shyzofreniiu: analiz fenomenu ta osoblyvosti terapii i psykhosotsialnoi reabilitatsii [Gender due to specific exclusion of social functioning in women afflicted with paranoid schizophrenia: analysis of the phenomenon and features therapy and psychosocial rehabilitation]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohi*, 22(2), 139-146. [in Ukrainian].
- [9] Buckley, L. A., Maayan, N., Soares-Weiser, K., & Adams, C. E. (2015). Supportive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(4), Article CD004716. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004716.pub4>
- [10] Cichocki, Ł., Arciszewska, A., Błażdziński, P., Hat, M., Kalisz, A., & Cechnicki, A. (2019). Differences in subjective quality of life of people with a schizophrenia diagnosis between participants in Occupational Therapy Workshops and those working in a Sheltered Employment Establishment. *Psychiatria polska*, 53(1), 81-92. <https://doi.org/10.12740/PP/91915>
- [11] Firth, J., Cotter, J., Elliott, R., French, P., & Yung, A. R. (2015). A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychological Medicine*, 45(7), 1343-1361. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003110>
- [12] Firth, J., Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F. B., Rosenbaum, S., Ward, P. B., Firth, J. A., Sarris, J., & Yung, A. R. (2018). The Validity and Value of Self-reported Physical Activity and Accelerometry in People With Schizophrenia: A Population-Scale Study of the UK Biobank. *Schizophrenia Bulletin*, 44(6), 1293-1300. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx149>
- [13] Jones, C., Hacker, D., Meaden, A., Cormac, I., Irving, C. B., Xia, J., Zhao, S., Shi, C., & Chen, J. (2018). Cognitive behavioural therapy plus standard care versus standard care plus other psychosocial treatments for people with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(11), Article CD008712. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008712.pub3>
- [14] Prat, G., Escandell, M. J., Garcia-Franco, M., Martín-Martínez, J. R., Tortades, I., Vilamala, S., Calderón, M., Torras, R., Ochoa, S., & Casas-Anguera, E. (2018). Gender differences in social functioning in people with schizophrenia in psychosocial rehabilitation services using one-dimensional and multidimensional instruments. *Comprehensive Psychiatry*, 87, 120-122. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.004>
- [15] Spaulding, W. D., & Sullivan, M. E. (2016). Treatment of Cognition in the Schizophrenia Spectrum: The Context of Psychiatric Rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin*, 42(Suppl. 1), S53-S61. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv163>
- [16] Vita, A., & Barlati, S. (2018). Recovery from schizophrenia: is it possible? *Current Opinion in Psychiatry*, 31(3), 246-255. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000407>

Regional-specific activation of phagocytosis in the rat brain in the conditions of sepsis-associated encephalopathy

T. V. Shulyatnikova^{A,B,C,D}, V. O. Shavrin^{A,E,F}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

In the condition of sepsis-associated encephalopathy (SAE), the brain neuroinflammatory response is considered as one of the most critical mechanisms of tissue damage and impaired cerebral homeostasis. The main cell population of the brain responsible for the immune surveillance is microglia, and its phagocytic activity is a fundamental function providing both homeostatic and damaging properties.

The aim of this study was to determine the immunohistochemical and ultrastructural specificity of the phagocytosis activation in different rat brain regions in the conditions of experimental sepsis.

Materials and methods. The study was conducted in Wistar rats: 5 sham-operated animals and 20 rats with cecum ligation and puncture (CLP). The immunohistochemical study of CD68 expression in the cortex, white matter, hippocampus, thalamus, caudate/putamen was carried out in the period of 20–48 h postoperatively. The cerebral cortex was examined using transmission electron microscopy.

Results. Beginning from the 20th h after CLP, there was a significant dynamic increase in the values of the relative area of CD68 expression, the number of immunopositive cells, as well as the percentage of immunopositive cells with amoeboid morphology in all animals of the CLP group, with a predominance of the indicators in the lethal group of rats. The highest levels of phagocytic activity were noted in the white matter and caudate/putamen in both the survived and non-survived animals. Ultrastructurally, the microglia of the lethal group were characterized by signs of actively phagocytic cells and extensive glial-neuronal interaction; phagocytosing microglia in the survived animals showed an active involvement in the processes of necrotic debris elimination into the vasculature.

Conclusions. In the conditions of SAE, there is the early and dynamic increase in phagocytosis activation with the predominant localization in the brain white matter and caudate/putamen, which could conceivably indicate a special role of these brain areas in the mechanisms of neuroinflammatory response in the conditions of systemic inflammation. In the brain of non-survived animals, the phagocytosis indices are higher than in the group of survivors, which most likely indicates a natural response of microglia to more pronounced destructive processes, but it does not preclude a concurrent neurotoxic activity of CD68-positive cells on the surrounding tissue elements.

Key words:

sepsis-associated encephalopathy, phagocytosis, microglia, CD68, transmission microscopy electron.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 111-119

*E-mail:
shulyatnikova.tv@gmail.com

Регіональні особливості активації фагоцитозу в мозку щурів в умовах сепсис-асоційованої енцефалопатії

Т. В. Шулятнікова, В. О. Шаврін

В умовах сепсис-асоційованої енцефалопатії (CAE) внутрішньомозкову нейрозапальну відповідь вважають одним із головних механізмів тканинного пошкодження та порушення мозкового гомеостазу. Основна клітинна популяція мозку, що відповідає за імунну відповідь, – мікроглія, а її фагоцитарна активність – основна функція, яка забезпечує її гомеостатичні та пошкоджувальні властивості.

Мета роботи – визначити імуногістохімічні й ультраструктурні особливості активації фагоцитозу в різних відділах мозку щурів в умовах експериментального сепсису.

Матеріали та методи. Дослідження виконали на щурах лінії Вістар: 5 хібнооперованих тварин і 20 щурів із перев'язкою та пункцією сліпої кишки (CLP). Здійснили імуногістохімічне дослідження експресії маркера CD68 у корі, білій речовині, гіпокампі, таламусі, хвостатому ядрі/путамені в термін 20–48 годин післяопераційного періоду. За допомогою трансмісійної електронної мікроскопії дослідили кору великих півкуль.

Результати. У термін від 20 годин післяопераційного періоду спостерігали істотне динамічне підвищення значень відносної площі експресії CD68, кількості імунопозитивних клітин, а також відсотка імунопозитивних клітин з амебоїдною морфологією в усіх тварин CLP групи з переважанням показників у щурів летальної групи. Найвищі показники активності фагоцитозу визначили в білій речовині та хвостатому ядрі/путамені у групі й померлих тварин, і тих, які вижили. Ультраструктурно для мікрогліоцитів померлих тварин характерні ознаки клітин, що активно фагоцитують, і поширеної гліо-нейрональної взаємодії; у тварин, які вижили, фагоцитуюча мікроглія показала активну участь у процесах елімінації некротичного детриту в судинне русло.

Висновки. В умовах CAE в паренхімі мозку відбувається раннє та динамічне зростання фагоцитарної активності клітин із переважанням процесу в білій речовині та хвостатому ядрі/путамені. Теоретично це може вказувати на особливу роль цих ділянок мозку в механізмах нейрозапальної відповіді в умовах системного запалення. У мозку тварин, які померли, показники фагоцитозу мають вищі значення порівняно з тваринами, які вижили. Найімовірніше, це свідчить про закономірну реакцію мікроглії на вираженіші процеси деструкції, але не виключає одночасний нейротоксичний вплив CD68-позитивних клітин на навколишню нервову тканину.

Ключові слова:

сепсис-асоційована енцефалопатія, фагоцитоз, мікроглія, CD68, просвічуюча електронна мікроскопія.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 111-119

Ключевые слова: сепсис-ассоциированная энцефалопатия, фагоцитоз, микроглия, CD68, просвечивающая электронная микроскопия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 111-119

Региональные особенности активации фагоцитоза в мозге крыс в условиях сепсис-ассоциированной энцефалопатии

Т. В. Шулятникова, В. А. Шаврин

В условиях сепсис-ассоциированной энцефалопатии (САЭ) внутримозговой нейровоспалительный ответ считают одним из главенствующих механизмов тканевого повреждения и нарушения мозгового гомеостаза. Основная клеточная популяция мозга, отвечающая за иммунный ответ, – микроглия, а ее фагоцитарная активность является основополагающей функцией, обеспечивающей ее и гомеостатические, и повреждающие свойства.

Цель работы – определение иммуногистохимических и ультраструктурных особенностей активации фагоцитоза в разных областях головного мозга крыс в условиях экспериментального сепсиса.

Материалы и методы. Исследование проведено на крысах линии Вистар: 5 ложнооперированных животных и 20 крыс с перевязкой и пункцией слепой кишки (CLP). Проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии маркера CD68 в коре, белом веществе, гиппокампе, таламусе, хвостом ядра/скорлупе в срок 20–48 ч послеоперационного периода. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии исследована кора больших полушарий.

Результаты. В срок после 20 часов послеоперационного периода отмечают существенное динамическое повышение значений относительной площади экспрессии CD68, количества иммунопозитивных клеток, а также процента иммунопозитивных клеток с амебной морфологией у всех животных CLP группы с преобладанием показателей у крыс летальной группы. Наиболее высокие показатели активности фагоцитоза отмечены в белом веществе и хвостом ядра/скорлупе в группе и умерших, и выживших животных. Ультраструктурно для микроглияцитов группы умерших животных характерны признаки активно фагоцитирующих клеток и распространенное глио-нейрональное взаимодействие; у выживших животных фагоцитирующая микроглия показала активное участие в процессах элиминации некротического детрита в сосудистое русло.

Выводы. В условиях САЭ в мозге отмечено раннее и динамическое нарастание признаков активации фагоцитоза с преимущественной локализацией в белом веществе и хвостом ядра/скорлупе. Предположительно, это может указывать на особую роль этих областей мозга в механизмах нейровоспалительного ответа в условиях системного воспаления. В мозге умерших животных показатели фагоцитоза имеют более высокие значения по сравнению с группой выживших. Скорее всего, это свидетельствует о закономерной реакции микроглии на более выраженные процессы деструкции, но не исключает одновременное нейротоксическое воздействие CD68-позитивных клеток на окружающую нервную ткань.

Sepsis-associated encephalopathy (SAE) being one of the most common complication of sepsis, clinically manifests from the delirium to coma, thus directly determines the survival rate of critically ill patients [1,2]. The mechanisms of SAE development remain to be elucidated, but the important role of brain immunity activation was emphasized. In this regard, microglia, the resident brain macrophages, are considered to play a crucial role in triggering neuroinflammatory responses. In healthy brain, resting microglia provide a neuroprotective environment and contribute substantially to neurogenesis, neuronal differentiation, elimination of excessive and apoptotic neurons, neuronal migration, axon growth, synaptogenesis, astrocytogenesis, oligodendrocytogenesis and angiogenesis [3,4]. However, being a highly important connecting link in the homeostatic balance of the central nervous system, in numerous cases such as sepsis, microglia move towards the neurotoxic phenotype and support uncontrolled neuroinflammation [5]. In the conditions of systemic inflammatory challenge, neuroinflammation is considered as one of the major damaging factors inside the brain medium [6]. The animal studies examining microglial activation after a single systemic challenge with live bacteria or lipopolysaccharide show a more rapid and profound glial reactivity to the latter factor, accompanied by acute pro-inflammatory environment in the brain tissue [7]. Still, the results of these studies remain rather ambiguous and do not give clear consecutive mechanisms of the initiation and development of neuroinflammatory response to systemic inflammatory challenge. The contribution of microglia to restoring the brain tissue, damaged by endogenous toxins, also remains unclear. In this regard, considering the problem of SAE, it would be logical to apply the common animal sepsis model reliably simulating natural, multifactorial state of systemic infection.

In the conditions of severe sepsis, it seems principal to determine the degree of microglial activation in different brain areas, thus evaluating region-specific features of microglial reactivity and the neuroinflammatory response severity depending on the various brain structures.

Aim

To determine the immunohistochemical and ultrastructural specificity of the phagocytosis activation in different rat brain regions in the conditions of cecum ligation and puncture sepsis model.

Materials and methods

The study was conducted in male Wistar rats, weighing 200–300 g ("Biomodelservice", Kyiv, Ukraine). The animals were kept in acrylic cages under standard conditions: at a 12-h light-dark cycle, at $22 \pm 2^\circ\text{C}$, with free access to food (standard chow for rats, "Biomodelservice", Kyiv, Ukraine) and water. All procedures were performed in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 18 March 1986; ETS No. 123) and the Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes.

The animals were subjected to the cecal ligation and puncture (CLP) model of sepsis, the most widely used to induce polymicrobial abdominal sepsis in rodents. Animals were randomly divided into 2 groups: an experimental CLP group ($n = 20$) and a control group (sham-operated rats, $n = 5$). The consecutive CLP-procedure stages were performed as described by our previous study [8]. Within

the first 2 h postoperatively, the animals were observed every 30 min, then – every 6 h up to 48 h after the CLP procedure. The following signs were evaluated: lethargy, diarrhoea, fever/hypothermia, piloerection, periorbital exudation, respiratory disorders, social isolation, huddling and malaise. Within a 20–38-h period after the operation, in the CLP group, 9 rats showed severe clinical signs of sepsis and were euthanized (subgroup “CLP-B” – lethal), 11 animals survived until the end of the experiment (subgroup “CLP-A” – survived). In the control animals (subgroup “CLP-C”), there were no lethal cases. All the survived and control animals were euthanized 48 h after the operation by intraperitoneal administration of sodium thiopental solution (60 mg/kg).

Coronal sections of the brain hemispheres were fixed in 10 % buffered formalin and after standard processing steps, the material was embedded in paraffin blocks. Histopathological analysis of samples was evaluated in sections stained with hematoxylin and eosin. Immunohistochemical (IHC) study was carried out according to the standard protocol provided by the antibody manufacturer. The mouse monoclonal anti-CD68 primary antibody (clone PG-M1, RTU, Dako, Denmark) and Ultra VisionQuanto Detection imaging system with diaminobenzidine (Thermo Scientific Inc., USA) were used. The results of IHC reaction were assessed at x200 magnification in a standardized field of view (SFV) of the microscope Scope.A1 “Carl Zeiss” (Germany) using Jenoptik Progres Gryphax 60N-C1”1.0x426114 (Germany) camera and the program Videotest-Morphology 5.2.0.158 (VideoTest LLC, Russia). The expression of CD68 was assessed as a percentage of the relative area (S rel, %) of immunolabeling to the total area of the section in the microscope SFV. CD68⁺ expression related to vessel walls (endothelial and perivascular expressing macrophages) was ignored, as not being the object of our interest. In addition to the relative area of the marker expression, the number of CD68⁺ cells in the SFV, as well as the percentage of CD68⁺ cells with amoeboid morphology, were assessed. Such cells were presented as more rounded, with shortened, thickened processes and slightly more abundant cytoplasm in comparison with elongated, rod-shaped and ramified resting forms (the insets in the Fig. 6, 8, 10, 12).

For the comparative statistical analysis of the specified criteria, such brain regions as cortex, subcortical white matter, hippocampus, thalamus and caudate nucleus/putamen were selected. Five SFV of each specified region were analyzed for each animal.

Data were analyzed using the package of Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., license No. JP-Z8041382130ARCN10-J). The median (Me), the lower and upper quartiles (Q1; Q3) were calculated; the comparison between two groups of observations was carried out using the Mann–Whitney U-test, between three or more groups of observations – using the Kruskal–Wallis test. The results were considered statistically significant at 95 % ($P < 0.05$).

For transmission electron microscopy (TEM) study, the brains were removed in 1–5 min after stopping the heartbeat and placed in a standard fixation solution for TEM: 2.5 % glutaraldehyde (Alfa Aesar by Thermo Fisher Scientific) in 0.1 M phosphate buffer (PB), pH = 7.4. Blocks up to 1 × 1 × 1 mm were cut from the sensorimotor cortex of the frontal lobe of the left hemisphere and placed for 2 h

(at $t = 4^{\circ}\text{C}$) in the same fixation solution with the addition of sucrose. Additional fixation for 2 h was performed using 1 % osmium tetroxide on PB. Specimens were next processed through graded (up to 100 %) series of ethanol for dehydration and contrasted with a 2.5 % uranyl acetate solution for 2 h. Dehydrated specimens were then infiltrated with a mixture of acetone and Epon resin (2:1; 1:1; 1:2), embedded in epoxy medium Epon-812 (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Germany, 45345) and polymerized in two steps: at 36 °C (12 h); 56 °C (24 h). Semithin (1–2 µm) and ultrathin (55–65 nm) sections were cut using an ultramicrotome (PowerTome RMC Boeckeler, USA) and stained with lead citrate according to Reynolds (30 min, $t = 25^{\circ}\text{C}$). Semithin sections were stained with methylene blue and basic fuchsin. Examination of ultrathin sections at different magnifications and imaging were performed using the PEM-100-01 electron microscope (“Selmi”, Sumy, Ukraine) at 65 kV.

Results

The immunohistochemical study in control animals showed a rather low level of the CD68 protein expression in brain cells for all the studied parameters and its unequal expression in different brain regions.

Thus, at 48 h of the experiment, the sham-operated rats showed the highest indicators of the CD68 expression relative area and the number of immunopositive cells in the subcortical white matter, respectively: 0.21 (0.20; 0.22) %; 8.00 (7.00; 11.00). In addition, this area was characterized by the highest percentage of immunopositive cells, in comparison to other areas, with changed morphology towards the amoeboid form, which was equal to 5.00 (2.00; 10.00) %. Less pronounced indicators were identified in the cortex, hippocampus, thalamus and caudate/putamen. In these areas, S rel. (%) and the number (units) of CD68⁺ cells were: in the cortex – 0.13 (0.11; 0.14) %, 6.00 (3.00; 7.00); in the hippocampus – 0.13 (0.12; 0.14) %, 6.00 (4.00; 8.00); in the thalamus – 0.09 (0.07; 0.10) %, 4.00 (3.00; 6.00); in the caudate/putamen – 0.11 (0.10; 0.12) %, 5.00 (3.00; 9.00). The percentage of CD68⁺ cells with amoeboid morphology in these areas was minimal (Table 1).

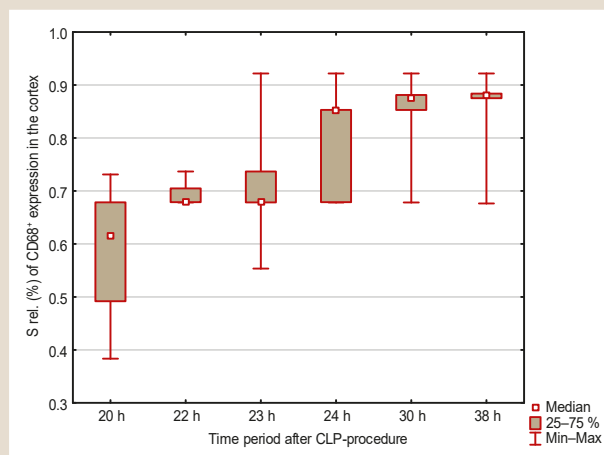
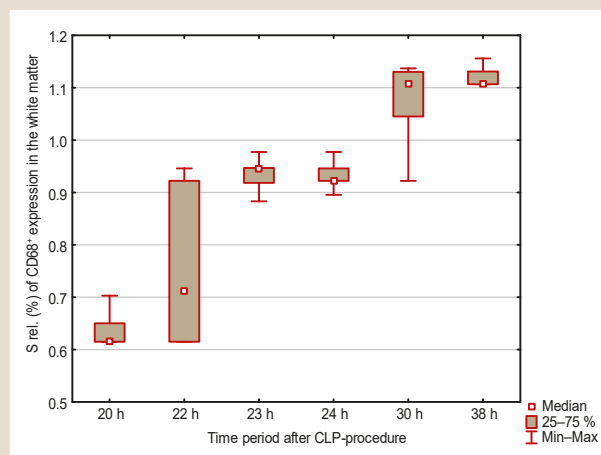
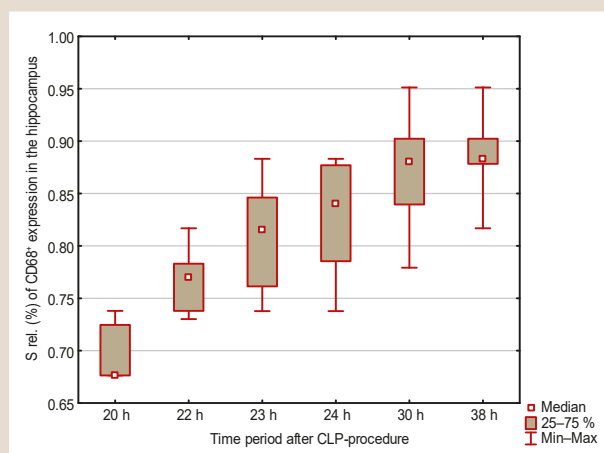
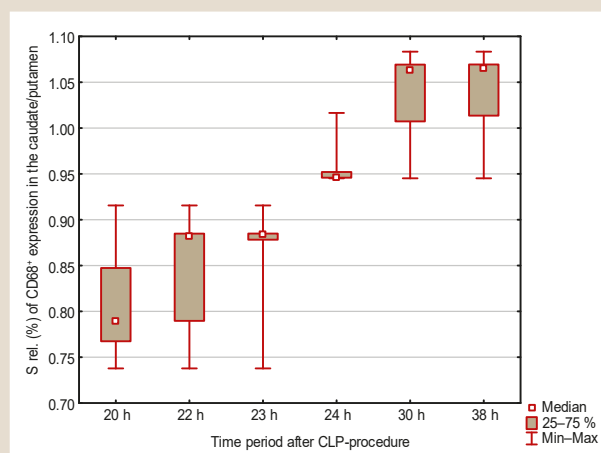
In the survived group of animals (CLP-A), in relation to the control group, a moderate increase in parameters of phagocytic activity in the brain tissue was found by 48 h of the experiment, also showing regional heterogeneity. Among all the regions studied, the highest indicators of the S rel. (%) of CD68 expression and the number of immunopositive cells were typical for the subcortical white matter; there was also a significant increase in the number of immunopositive cells with amoeboid morphology. Among the studied areas, statistically significant differences in the indicators of S rel. and the number of CD68⁺ cells, in comparison to the control, were characteristic for: cortex, subcortical white matter, hippocampus, and caudate/putamen (Table 1).

In the non-survived animal group (CLP-B), the most significant increase in all the studied parameters was observed, which was also characterized by regional differences. The highest values of the S rel. of CD68⁺ expression, the number of immunopositive cells and cells with amoeboid morphology were noted in (in descending order): subcortical

Table 1. The indicators of phagocytosis activation in different brain regions in animals of different experimental groups. Data are presented as median (Me) with lower and upper quartiles (Q1; Q3)

CLP-A			CLP-B			CLP-C		
S rel. (%) in SFV	CD68 ⁺ cells number in SFV	% of CD68 ⁺ cells in SFV with amoeboid morphology	S rel. (%) in SFV	CD68 ⁺ cells number in SFV	% of CD68 ⁺ cells in SFV with amoeboid morphology	S rel. (%) in SFV	CD68 ⁺ cells number in SFV	% of CD68 ⁺ cells in SFV with amoeboid morphology
Cortex								
0.30 (0.29; 0.32)*	7.00 (6.00; 8.00)*	4.00 (2.00; 7.00)	0.76 (0.65; 0.73)*	11.00 (10.00; 14.00)*	22.00 (9.00; 23.00)*	0.13 (0.11; 0.14)	6.00 (3.00; 7.00)	2.00 (1.00; 6.00)
Subcortical white matter								
0.47 (0.40; 0.48)*	11.00 (8.00; 12.00)*	10.00 (6.00; 19.00)*	0.95 (0.92; 1.15)*	15.00 (12.00; 16.00)*	30.00 (25.00; 35.00)*	0.21 (0.20; 0.22)	8.00 (7.00; 11.00)	5.00 (2.00; 10.00)
Hippocampus								
0.34 (0.32; 0.35)*	8.00 (7.00; 9.00)*	4.00 (3.00; 8.00)	0.86 (0.74; 0.88)*	12.00 (11.00; 13.00)*	19.00 (10.00; 20.00)*	0.13 (0.12; 0.14)	6.00 (4.00; 8.00)	3.00 (1.00; 9.00)
Thalamus								
0.10 (0.09; 0.20)	5.00 (2.00; 7.00)	1.00 (0.00; 4.00)	0.18 (0.09; 0.21)	5.00 (3.00; 7.00)	2.00 (0.00; 4.00)	0.09 (0.07; 0.10)	4.00 (3.00; 6.00)	1.00 (0.00; 3.00)
Caudate/putamen								
0.25 (0.21; 0.35)*	6.00 (4.00; 10.00)*	3.00 (1.00; 6.00)	0.97 (0.96; 1.04)*	14.00 (12.00; 15.00)*	29.00 (19.00; 32.00)*	0.11 (0.10; 0.12)	5.00 (3.00; 9.00)	2.00 (0.00; 3.00)

*: significant differences in indicators of the same brain region compared to the control animals ($P < 0.05$); **CLP-A**: survived group; **CLP-B**: lethal group; **CLP-C**: control group.

**Fig. 1.** Dynamics of the relative area of CD68⁺ expression (in the microscope SFV, %) in the cerebral cortex of CLP-B rats in the postoperative period.**Fig. 2.** Dynamics of the relative area of CD68⁺ expression (in the microscope SFV, %) in the subcortical white matter of CLP-B rats in the postoperative period.**Fig. 3.** Dynamics of the relative area of CD68⁺ expression (in the microscope SFV, %) in the hippocampus of CLP-B rats in the postoperative period.**Fig. 4.** Dynamics of the relative area of CD68⁺ expression (in the microscope SFV, %) in the caudate/putamen of CLP-B rats in the postoperative period.

white matter, caudate/putamen, hippocampus and cortex. All the values were statistically significantly different from the control ones ($P < 0.05$). In the thalamus area, as in the CLP-A group, an increase in indicators was not statistically significant, in relation to the control (Table 1).

Thus, summarizing the data obtained from all animals of each group (CLP-A, CLP-B, CLP-C), the highest S rel. indicators of the CD68⁺ expression, as well as the number of immunopositive cells and cells with changing morphology towards phagocytic forms, were typical for the non-survived

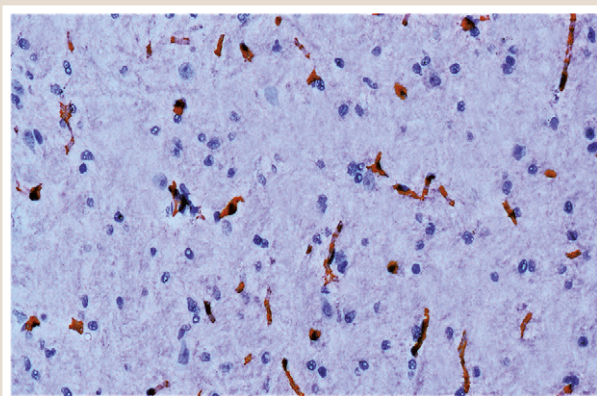


Fig. 5. CD68 expression in the cortex of the non-survived rat (CLP-B group) 20 h after the CLP procedure. (anti-CD68, Dako, Denmark). $\times 200$.

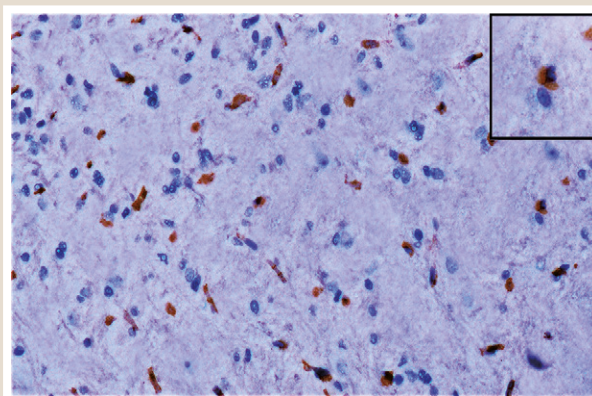


Fig. 6. CD68 expression in the cortex of the non-survived rat (CLP-B group) 38 h after the CLP procedure. The inset shows the magnified image of an amoeboid cell. (anti-CD68, Dako, Denmark). $\times 200$.

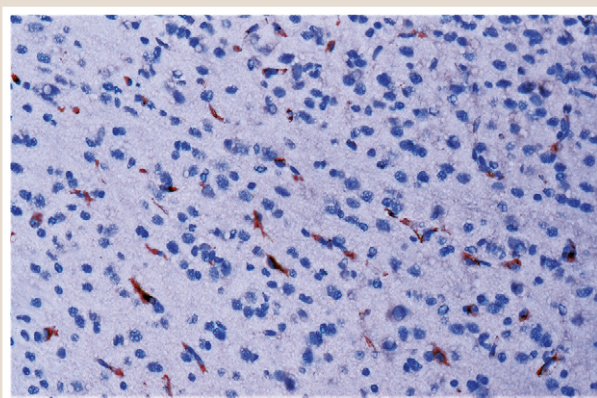


Fig. 7. CD68 expression in the white matter of the non-survived rat (CLP-B group) 20 h after the CLP procedure. (anti-CD68, Dako, Denmark). $\times 200$.

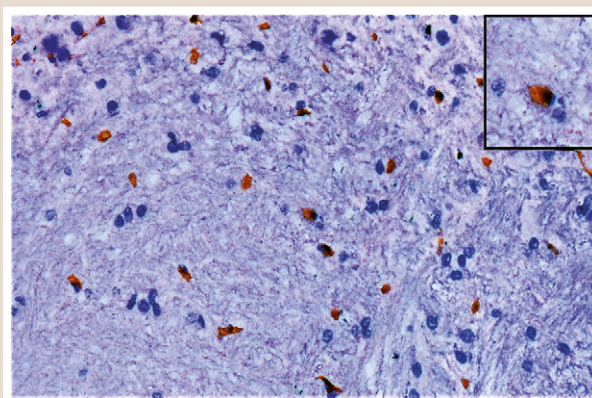


Fig. 8. CD68 expression in the white matter of the non-survived rat (CLP-B group) 38 h after the CLP procedure. The inset shows the magnified image of an amoeboid cell. (anti-CD68, Dako, Denmark). $\times 200$.

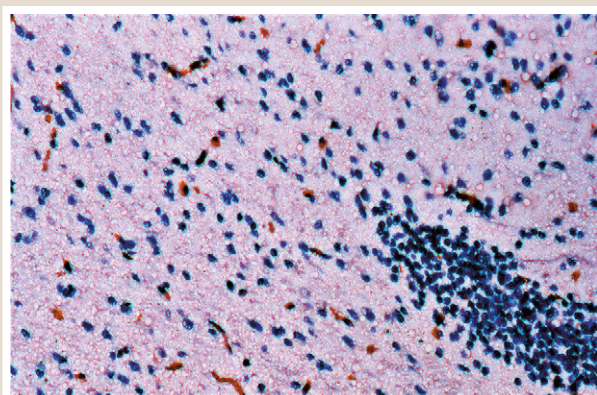


Fig. 9. CD68 expression in the hippocampus of the non-survived rat (CLP-B group) 20 h after the CLP procedure. (anti-CD68, Dako, Denmark). $\times 200$.

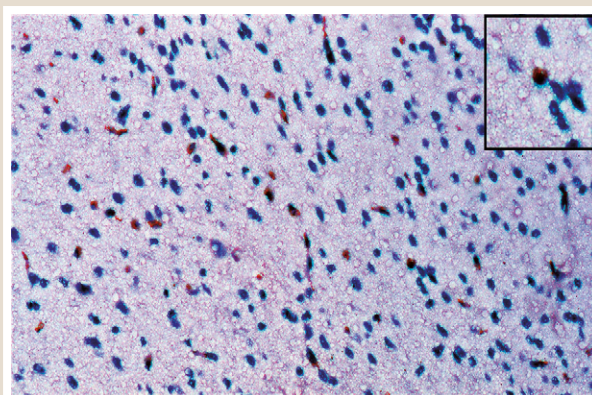


Fig. 10. CD68 expression in the hippocampus of the non-survived rat (CLP-B group) 38 h after the CLP procedure. The inset shows the magnified image of an amoeboid cell. (anti-CD68, Dako, Denmark). $\times 200$.

animal group (CLP-B), and all the differences were significant as compared to the control values.

Depending on the time point of the postoperative period, when decompensation of the animal state of CLP-B group occurred and euthanasia was performed, the indicators of phagocytosis activation also had unique features. Thus, the maximum increase in the S rel. of CD68⁺ expression was observed 38 h after the CLP-procedure in all the studied

areas other than the thalamic, where this increase was not statistically significant (Fig. 1–12).

Substantial changes in the cortical microglia ultra-structure were observed in the CLP-B group beginning 20 h after the CLP-procedure. In the dynamics of the postoperative period, microglia gradually acquired morphological signs of active phagocytic cells with the maximum manifestations at the 38th observational hour.

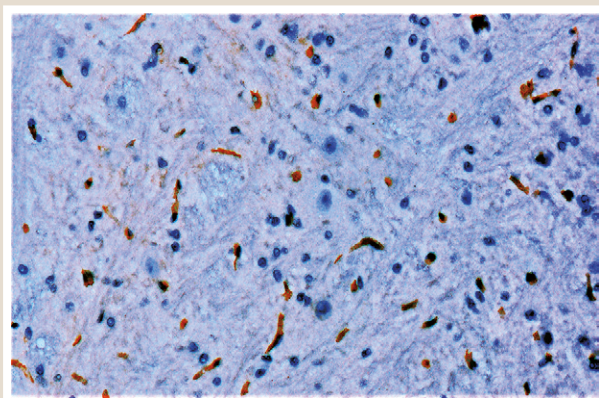


Fig. 11. CD68 expression in the caudate/putamen of the non-survived rat (CLP-B group) 20 h after the CLP procedure. (anti-CD68, Dako, Denmark). $\times 200$.

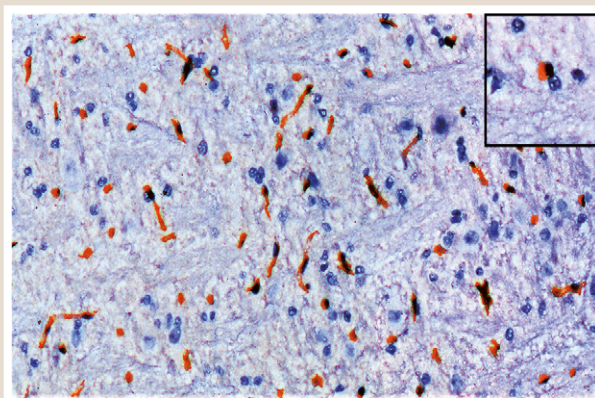


Fig. 12. CD68 expression in the caudate/putamen of the non-survived rat (CLP-B group) 38 h after the CLP procedure. The inset shows the magnified image of an amoeboid cell. (anti-CD68, Dako, Denmark). $\times 200$.

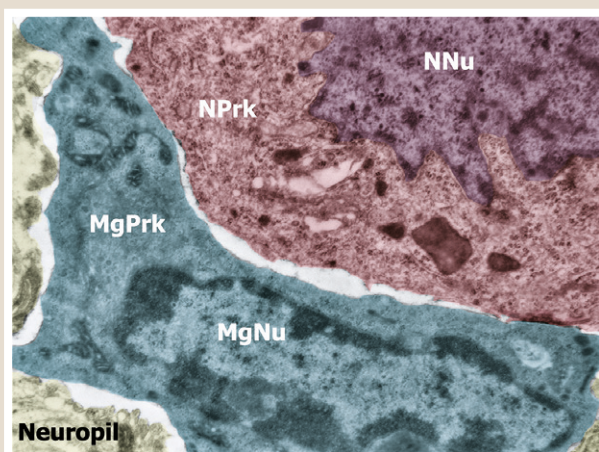


Fig. 13. Microglial (dark-blue-colored) location close to the neuron (brown-red-colored) signed by ischemic condensation, homogenization, and formation of the tight connection with microglial cell. Dilated spaces (highly e-translucent) between the microglial cell plasma membrane and surrounding neuropil (yellow-colored). The cortex of a non-survived rat (CLP-B group). 20 h after the CLP-procedure. TEM, mag. $\times 14,000$.

NNu: neuronal nucleus (dark-violet-colored); **NPrk:** neuronal perikaryon; **MgNu:** microglial nucleus; **MgPrk:** microglial perikaryon.

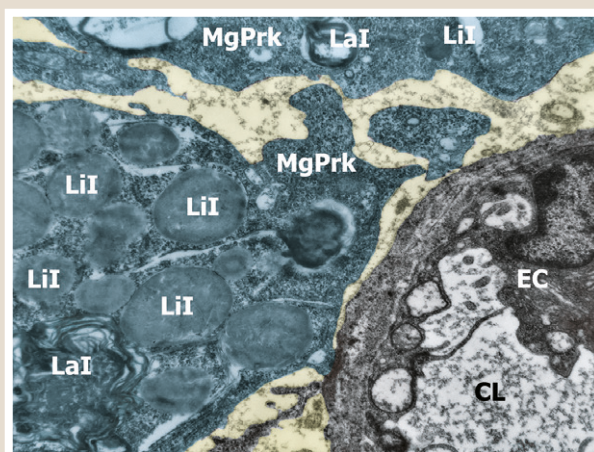


Fig. 14. Close approximation of two microglial cells to the capillary wall and the formation by one of them of the tight connection with the vascular outer layer. Accumulation of a number of lipid and complex lamellar inclusions in the microglial cytoplasm. Enlarged intercellular spaces (yellow-colored) around microglial cells. The cortex of a survived rat (CLP-A group). 48 h after the CLP-procedure. TEM, mag. $\times 12,000$.

MgPrk: microglial perikaryon; **LiI:** lipid inclusions; **LaI:** lamellar inclusions; **EC:** endothelial cell; **CL:** capillary lumen.

It was accompanied by an increase in the perikaryon volume and thickening of the microglial processes due to the accumulation of a large number of lipid and complex lamellar inclusions, lipofuscin granules and residual bodies in them (Fig. 14). The immunohistochemical study using the light microscopy revealed an amoeboid shape of such cells. Microglial plasma membranes displayed loss of contacts with the surrounding structures, resulting in the appearance of extended intercellular spaces around and indicating an increase in their mobility and migration activity. Most often, such microglial cells were found in close connection with ischemically affected neurons, undergoing the formation of close contacts with their cell membranes and apparently turning into their satellites (Fig. 13).

In the group of survived animals (CLP-A), at 48 h of the postoperative period, the relative frequency of active phagocytic microglial cells in the cortical sections was slightly lower than that in the lethal group at 38 h-time point, but they had the same ultrastructural distinctive features. In the survived animals, the accumulation of such phagocytes

around and in close connection with the walls of venules and capillaries was seen, where microglia often formed tight contacts with the blood-brain barrier structures (Fig. 14).

Discussion

In the field of neuroglial physiology, one of the most acute problems is the origin, typical heterogeneity, and cellular reactivity of microglia. All of these issues still do not have clear answers and have been only marginally covered, remaining a subject of study for many decades. The latest studies in this area show the theoretical possibility of the heterogeneous origin of different types of microglia, as well as their differentiated response to various pathological effects in different regions of the brain [9, 10].

Microglial pro-inflammatory M1-like/anti-inflammatory M2-like polarization is also an actively controversial issue, leaving many white spots in the concept of the multidirectional effect of microglia on the surrounding tissue structures. Currently, this subdivision is already considered rather

simplified and one that does not reflect the real, substantially situational, context-dependent and region-dependent variety of microglial reactions to the impact of any factors [9]. However, this classification still exists and is actively used in the interpretation of one or another effect of microglia on the nervous tissue state. During sepsis, it is supposed that microglia could induce both neurotoxic and repairing effect on the tissue depending on the microglial phenotype assumed [5].

Until now, there is no uniform definition of the "microglial activation". This concept potentially includes a number of genetic, molecular, morphological and functional changes in cells, and is determined by research methods and models of exposure to them. In the most cases, the researchers themselves specify the individual signs of "microglia activation" in a particular study. "Activation of microglia", in fact, is considered as a manifestation of its reactive changes, and therefore it would be more correct to call such a phenomenon as "microglial reactivity". Thus, one of the main signs of microglial reactivity is the cellular mechanisms of phagocytosis activation. The cluster of differentiation 68 (CD68), a lysosomal membrane marker, is considered as a common marker of a highly activated state of phagocytic microglia/macrophages [11].

The available data on CD68-expressing cells are rather contradictory. Despite the obvious positive significance of phagocytosis for tissue such as debris and toxic metabolites elimination, there is evidence that CD68⁺ microglia are associated with the characteristics of the neurotoxic M1 phenotype [12,13]. However, there are also studies conforming the anti-inflammatory effects of CD68⁺ cells in animal models [11,14].

Brain CD68-expressing cells are mainly represented by phagocytic microglia, perivascular and meningeal macrophages, macrophages of the choroid plexus, as well as hematogenous macrophages invading brain tissue when it is exposed to various damaging factors. Although we did not perform additional phenotyping of immunopositive cells in our study, the vascular and perivascular expression was statistically ignored. Thus, our attention was directed only to the immunopositive cellular components of the brain parenchyma, not related to the blood-brain barrier structures and meninges. These cellular elements could be theoretically represented by both resident microglia and hematogenous macrophages, which penetrated the tissue due to disruptive changes of blood-brain barrier that is inherent in SAE [15].

The cytoplasmic expression of CD68 has helped to identify the morphological features of the immunopositive cells in CLP-group compared to the control animals, in particular, shifting to a more rounded (amoeboid) shape and an enlarged cell body. Such an amoeboid transformation of microglia is considered as a sign of the resting ramified forms transition to active phagocytic cells. Coupled with the increase in the relative area of the marker expression and the number of immunopositive cells compared to the control, a combination of these morphological differences has resulted in more comprehensive assessment of the phagocytosis activation level in various brain regions in the conditions of SAE. All these indicators of phagocytosis activation were significantly higher in the cortex, white matter, hippocampus and caudate/putamen in the lethal group

of animals compared with the control values. In the group of survivors, the significant difference in indicators was characteristic for the same areas, but changes in the cell morphology towards the amoeboid form did not have significant differences compared to the control. The revealed in our study regional-specificity of the increased expression of microglial markers, in particular CD68, in rodents' brain partially coincides with the data of other studies, where other experimental models of systemic inflammation were used [16].

The highest values of the S rel. CD68 expression were found in the white matter and caudate/putamen in the rats died within 24–38 h of the postoperative period given the clinical signs of severe sepsis. High levels of microglial reactivity in the white matter and its detrimental role on myelinated axons and oligodendrocyte precursor cells were previously noted by many authors as critical factor in the pathogenesis of such brain pathologies as multiple sclerosis, Alzheimer's disease, traumatic brain injury, psychiatric pathologies and others [10,17]. Michels M. et al. in their studies emphasized the damaging effect of proinflammatory cytokines produced by activated microglia in the hippocampus [18,19].

Our model of experimental sepsis leads to the conclusion that areas such as the white matter and caudate/putamen (along with the less involved cortex and hippocampus) are probably one of the main brain regions where the most active neuroinflammatory events occur, or there are the sites with more intense brain-immune crosstalk established in the condition of systemic inflammatory challenge.

Higher rates of phagocytosis activation in decompensated animals may indicate predominantly neurotoxic phenotype of immunopositive cells or, on the other hand, represent the activation of phagocytosis only as a natural subsequent outcome of heterogeneous neurotoxicity of a different origin with decompensation of adaptive mechanisms in the tissue. The second option can be indirectly confirmed by the data of our previous study, which has shown early signs of astroglial insufficiency in non-survived animals and the endosomal system activation in reactive astrocytes in survived rats [8]. There is evidence of an active interaction between astroglia and microglia in the brain in conditions of systemic inflammation; however, this issue is still largely ambiguous. Nevertheless, studies of inflammatory influence on the nervous tissue have shown earlier reactive changes in astrocytes, leading to the subsequent reactivation of microglia and manifestation of its neurotoxic properties [15].

Despite the opinion about the predominantly neurotoxic effect of activated microglia in neuropathology, there is growing evidence of an important reparative role of microglia on intracerebral and even systemic homeostasis. Thus, the CLP animal model of severe sepsis has shown the necessity of microglial involvement in reducing the SAE manifestations including signs of systemic inflammation since artificial depletion of the microglial population worsened the consequences of sepsis [19].

Our ultrastructural studies of the animal cortex have shown the active involvement of microglia in the processes of tissue debris phagocytosis, as well as rather early, beginning from the 20th h of the postoperative period, activation

of glio-neuronal and glio-vascular communications. The microglial movements to damaged or decayed neurons, as well as the close contacts with them, indicates the active involvement of microglia in the processes of direct intercellular interaction that can be either a favorable or an unfavorable force. In our study, such the glio-neuronal communication was largely typical for animals of the lethal group, where microglia showed the greatest phagocytic activity, based on the parallel immunohistochemical analysis. In survived animals, direct contacts of microglia with neurons were relatively rare by the 48th h. Instead, a tendency towards a more frequent occurrence of microgliaocytes loaded with the phagocytosed material in direct contact with the blood-brain barrier walls was observed in this group, which can be explained by the tissue debris elimination into the vasculature, but not ruling out the brain-systemic signaling activity of microglia.

It should be assumed that this difference in microglial reactivity between the lethal and survived groups is largely explained by the natural reaction of phagocytic glia to more pronounced tissue destructive processes in the non-survived animals, which increased in the dynamics of the post-operative period. However, despite the favorable value of cleansing the tissue from the products of destruction, the excessive intensification of phagocytosis, as described earlier [10,20,21], can also lead to an undesirable direction of pathological processes in the tissue and the aggravation of pathology. Furthermore, given the ability of activated microglia to secrete a number of neurotoxic factors, including reactive oxygen species, glutamate, TNF α and others, the possibility of a wide detrimental signaling effect of phagocytic microglia on the surrounding medium, contributing to an unfavorable scenario of the brain pathology, can not be excluded.

Conclusions

1. Beginning from the 20th h after the CLP procedure, the significant (relative to the control) region-specific dynamic increase in the immunohistochemical parameters of phagocytosis activation was observed in the rat brain.

2. All animals of the CLP group, compared with the controls, showed an increase in the parameters of phagocytosis activation in the cortex, subcortical white matter, hippocampus and caudate/putamen, with not significantly different values in the thalamus and the highest indicators in the white matter and caudate/putamen.

3. The greatest increase in parameters of phagocytosis activation in the white matter and caudate/putamen presumably may indicate the localization of the most intense processes of the brain neuroinflammatory response to systemic inflammation.

4. The highest indices of phagocytosis activation in the brain tissue were noted at the 38th h in the group of the non-survived animals given the decompensated sepsis signs, that most likely indicates a consecutive intensification of the tissue cleansing processes from the decay products under SAE conditions.

5. Ultrastructural signs of microglial reactivity indicated the predominance of close interaction between phagocytic microglia and neurons in the cortex of the non-survived animals and glial-vascular eliminating activity in the brain

of the survived animals. That difference may indicate the involvement of phagocytic microglia in neurotoxic mechanisms leading to decompensation of the brain homeostasis during SAE in the non-survived animals.

Prospects for further research. Given the lack of data on glial reactivity in various regions of the brain under conditions of sepsis-associated encephalopathy, it would be appropriate to conduct a detailed morpho-functional analysis of other cell populations, their interaction and roles in the multifactorial dynamic processes of the brain damage and repair in response to systemic inflammation.

Funding

This study was conducted in the framework of the scientific research work of Zaporizhzhia State Medical University "The morphogenesis of destructive-reparative processes of the brain in the diseases of vascular and toxic-metabolic origin", No. of state registration 0118U004253 (2018–2022) of the Ministry of Health of Ukraine.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2020
Після доопрацювання / Revised: 05.10.2020
Прийнято до друку / Accepted: 13.10.2020

Information about authors:

Shulyatnikova T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shavrin V. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Шулятникова Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шаврін В. О., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії і судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Шулятникова Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Шаврин В. А., д-р мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Shulyatnikova, T. V., & Shavrin, V. O. (2018). Sepsis associated encephalopathy and abdominal sepsis: current state of problem. *Art of Medicine*, (3), 158–165.
- [2] Lamar, C. D., Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2011). Sepsis-Associated Encephalopathy: Review of the Neuropsychiatric Manifestations and Cognitive Outcome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(3), 237–241. <https://doi.org/10.1176/jnp.23.3.jnp237>
- [3] Lannes, N., Eppler, E., Etemad, S., Yotovskii, P., & Filgueira, L. (2017). Microglia at center stage: a comprehensive review about the versatile and unique residential macrophages of the central nervous system. *Oncotarget*, 8(69), 114393–114413. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23106>
- [4] Li, Q., & Barres, B. A. (2018). Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*, 18(4), 225–242. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.125>
- [5] Michels, M., Sonai, B., & Dal-Pizzol, F. (2017). Polarization of microglia and its role in bacterial sepsis. *Journal of Neuroimmunology*, 303, 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.12.015>

- [6] Michels, M., Danielski, L. G., Dal-Pizzol, F., & Petronilho, F. (2014). Neuroinflammation: Microglial Activation During Sepsis. *Current Neurovascular Research*, 11(3), 262-270. <https://doi.org/10.2174/1567202611666140520122744>
- [7] Hoogland, I. C., Houbolt, C., van Westerloo, D. J., van Gool, W. A., & van de Beek, D. (2015). Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. *Journal of Neuroinflammation*, 12, Article 114. <https://doi.org/10.1186/s12974-015-0332-6>
- [8] Shuliatnikova, T. V., & Shavrin, V. O. (2020). Ul'trastrukturnye osobennosti sostoyaniya astroglial'noi endosomal'noi sistemy pri sepsis-assotsirovannoi entsefalopatii [Ultrastructural features of astroglial endosomal system state in sepsis-associated encephalopathy]. *Pathologia*, 17(1), 60-67. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.1.203742> [in Russian].
- [9] De Biase, L. M., & Bonci, A. (2019). Region-Specific Phenotypes of Microglia: The Role of Local Regulatory Cues. *The Neuroscientist*, 25(4), 314-333. <https://doi.org/10.1177/1073858418800996>
- [10] Lee, J., Hamanaka, G., Lo, E. H., & Arai, K. (2019). Heterogeneity of microglia and their differential roles in white matter pathology. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 25(12), 1290-1298. <https://doi.org/10.1111/cns.13266>
- [11] Yeo, H. G., Hong, J. J., Lee, Y., Yi, K. S., Jeon, C. Y., Park, J., Won, J., Seo, J., Ahn, Y. J., Kim, K., Baek, S. H., Hwang, E. H., Kim, G., Jin, Y. B., Jeong, K. J., Koo, B. S., Kang, P., Lim, K. S., Kim, S. U., Huh, J. W., ... Lee, S. R. (2019). Increased CD68/TGFβ Co-expressing Microglia/Macrophages after Transient Middle Cerebral Artery Occlusion in Rhesus Monkeys. *Experimental Neurobiology*, 28(4), 458-473. <https://doi.org/10.5607/en.2019.28.4.458>
- [12] Liddelow, S. A., Guttenplan, K. A., Clarke, L. E., Bennett, F. C., Bohlen, C. J., Schirmer, L., Bennett, M. L., Münch, A. E., Chung, W. S., Peterson, T. C., Wilton, D. K., Frouin, A., Napier, B. A., Panicker, N., Kumar, M., Buckwalter, M. S., Rowitch, D. H., Dawson, V. L., Dawson, T. M., Stevens, B., ... Barres, B. A. (2017). Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 541(7638), 481-487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
- [13] O'Neil, S. M., Witcher, K. G., McKim, D. B., & Godbout, J. P. (2018). Forced turnover of aged microglia induces an intermediate phenotype but does not rebalance CNS environmental cues driving priming to immune challenge. *Acta Neuropathologica Communications*, 6(1), Article 129. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0636-8>
- [14] Doyle, K. P., Cekanaviciute, E., Mamer, L. E., & Buckwalter, M. S. (2010). TGFβ signaling in the brain increases with aging and signals to astrocytes and innate immune cells in the weeks after stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 7, Article 62. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-62>
- [15] Shulyatnikova, T., & Verkhatsky, A. (2020). Astroglia in Sepsis Associated Encephalopathy. *Neurochemical Research*, 45(1), 83-99. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02743-2>
- [16] Hoogland, I., Westhoff, D., Engelen-Lee, J. Y., Melief, J., Valls Serón, M., Houben-Weerts, J., Huitinga, I., van Westerloo, D. J., van der Poll, T., van Gool, W. A., & van de Beek, D. (2018). Microglial Activation After Systemic Stimulation With Lipopolysaccharide and Escherichia coli. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, Article 110. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00110>
- [17] Li, Y., Zhang, R., Hou, X., Zhang, Y., Ding, F., Li, F., Yao, Y., & Wang, Y. (2017). Microglia activation triggers oligodendrocyte precursor cells apoptosis via HSP60. *Molecular Medicine Reports*, 16(1), 603-608. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6673>
- [18] Michels, M., Abatti, M. R., Ávila, P., Vieira, A., Borges, H., Carvalho Junior, C., Wendhausen, D., Gasparotto, J., Tiefensee Ribeiro, C., Moreira, J., Gelain, D. P., & Dal-Pizzol, F. (2020). Characterization and modulation of microglial phenotypes in an animal model of severe sepsis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(1), 88-97. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14606>
- [19] Michels, M., Ávila, P., Pescador, B., Vieira, A., Abatti, M., Cucker, L., Borges, H., Goulart, A. I., Junior, C. C., Barichello, T., Quevedo, J., & Dal-Pizzol, F. (2019). Microglial Cells Depletion Increases Inflammation and Modifies Microglial Phenotypes in an Animal Model of Severe Sepsis. *Molecular Neurobiology*, 56(11), 7296-7304. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1606-2>
- [20] Brown, G. C., & Neher, J. J. (2014). Microglial phagocytosis of live neurons. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(4), 209-216. <https://doi.org/10.1038/nrn3710>
- [21] Fricker, M., Oliva-Martín, M. J., & Brown, G. C. (2012). Primary phagocytosis of viable neurons by microglia activated with LPS or Aβ is dependent on calreticulin/LRP phagocytic signalling. *Journal of Neuroinflammation*, 9, Article 196. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-196>

Отримання метаболічних комплексів пробіотичних мікроорганізмів із вираженими антибактеріальними властивостями

О. Ю. Ісаєнко *^{1,A,C,D,F}, О. В. Коцар ^{2,B}, Т. М. Рижкова ^{3,E,F}, Г. І. Дюкарева ^{4,B}

¹ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків, ²Харківський національний медичний університет, Україна, ³Харківська державна зооветеринарна академія, Україна, ⁴Харківський торговельно-економічний коледж Київського національного торговельно-економічного університету, 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:

метаболіти, антибактеріальна активність, сахароміцети, лактобактерії, полірезистентні штами.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 120-125

*E-mail: el_isaenko@ukr.net

Мета роботи – новим авторським способом отримати метаболічні комплекси з вираженими антибактеріальними властивостями та обґрунтувати перспективність їх застосування для конструювання протимікробних поліфункціональних препаратів.

Матеріали та методи. Метаболічні комплекси *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus plantarum*, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus faecium* одержували культивуванням продуцентів в ультразвукових дезінтегратах інших пробіотичних мікроорганізмів. Визначення до них чутливості антибіотикорезистентних штамів *Escherichia coli* PR і *Staphylococcus haemolyticus* PR здійснювали якісним методом. Суспензію тест-культур (оптична щільність 1,0 од. за шкалою McFarland) після інкубування з метаболітами (2, 24 і 48 годин за температури 37 °C) висівали на агар Мюллера–Хінтона. Відсутність росту свідчила про антибактеріальну активність метаболітного комплексу щодо мікроорганізму.

Результати. Культивування *S. boulardii* в дезінтегратах *S. boulardii* / *L. rhamnosus* / *L. plantarum* / *E. faecium*, *L. plantarum* у дезінтегратах *L. rhamnosus* / *E. faecium*, а *L. rhamnosus* у дезінтегратах *L. plantarum* супроводжувалося наростанням біомаси обраних мікроорганізмів ($p \leq 0,03$) і продукуванням метаболітів. Разом з однаковим збільшенням клітин *S. boulardii* в дезінтегратах *S. boulardii* / *L. rhamnosus* / *L. plantarum* / *E. faecium* більшою активністю щодо пригнічення життєдіяльності *E. coli* PR і *S. haemolyticus* PR характеризувалися продукти життєдіяльності, отримані в дезінтегратах лактобактерій та ентерококів. Підвищення рівня антибактеріальної активності свідчить про перевагу нового способу. Поліпшення полягає також у розширенні спектра метаболічних комплексів завдяки культивуванню продуцентів у дезінтегратах інших пробіотиків для отримання оригінальних біологічно активних речовин із високими антибактеріальними властивостями щодо збудників захворювань. До переваг належить і виключення багатоетапності процедури щодо окремого отримання дезінтеграта одного пробіотичного мікроорганізму та продуктів життєдіяльності іншого завдяки об'єднанню різних етапів у єдиний процес.

Висновки. Дезінтеграти як живильні середовища можна використовувати не тільки для власних продуцентів, але і для інших штамів/видів і різних пробіотичних мікроорганізмів (грибів і бактерій). Встановили підвищення антибактеріальних властивостей метаболічних комплексів новим способом отримання. Доведена перспективність конструювання на їхній основі протимікробних поліфункціональних препаратів.

Key words:

metabolites, antibacterial activity, saccharomycetales lactobacillaceae, multiresistant strains.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (1), 120-125

Producing metabolic complexes of probiotic microorganisms with significant antimicrobial properties

O. Yu. Isaenko, O. V. Kotsar, T. M. Ryzhkova, H. I. Diukareva

The aim of the work – to produce metabolic complexes with significant antibacterial properties using a new proprietary method and to substantiate the prospects of their use for designing of antimicrobial polyfunctional drugs.

Materials and methods. Metabolic complexes of *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus plantarum*, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus faecium* were obtained by culturing the producers in ultrasonic disintegrates of other probiotic microorganisms. Sensitivity of antibiotic-resistant strains of *Escherichia coli* PR and *Staphylococcus haemolyticus* PR was determined by qualitative method. The suspension of test-cultures (optical density of 1.0 units on the McFarland scale) after incubation with metabolites (2, 24 and 48 hours at 37 °C) was inoculated into Mueller–Hinton agar. The absence of growth was indicative of the metabolic complexes antibacterial activity against the microorganism.

Results. Cultivation of *S. boulardii* in the *S. boulardii* / *L. rhamnosus* / *L. plantarum* / *E. faecium* disintegrates, *L. plantarum* – in the *L. rhamnosus* / *E. faecium* disintegrates and *L. rhamnosus* – in the *L. plantarum* disintegrates was accompanied by an increase in the biomass of isolated microorganisms ($P \leq 0.03$) and production of metabolites. Along with a similar increase in *S. boulardii* cells in the *S. boulardii* / *L. rhamnosus* / *L. plantarum* / *E. faecium* disintegrates, the metabolic products of lactobacterial and enterococcal disintegrates exhibited more active inhibitory effects against *E. coli* PR and *S. haemolyticus* PR. The increased antibacterial activity indicates the advantage of the new method. Another improvement is the extended spectrum of metabolic complexes owing to producer cultivation in the other probiotic disintegrates to obtain original biologically active substances with high antibacterial properties against pathogens. Among the strength of the method is that all the stages are unified into a single process avoiding multiphase procedure for the separate preparation of one probiotic microorganism disintegrate and the metabolic products of another.

Conclusions. Disintegrates as a nutrient medium can be used not only for their own producers, but also for other strains/species and various probiotic microorganisms (fungi and bacteria). The increase in antibacterial activity of metabolic complexes has been found using the new method of production. The prospects of antimicrobial polyfunctional drugs designing on this basis have been proved.

Получение метаболитных комплексов пробиотических микроорганизмов с выраженными противомикробными свойствами

Е. Ю. Исаенко, Е. В. Коцарь, Т. Н. Рижкова, Г. И. Дюкарева

Цель работы – новым авторским способом получить метаболитные комплексы с выраженными антибактериальными свойствами и обосновать перспективность их применения для конструирования противомикробных полифункциональных препаратов.

Материалы и методы. Метаболитные комплексы *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus plantarum*, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus faecium* получали культивированием продуцентов в ультразвуковых дезинтегратах других пробиотических микроорганизмов. Определение к ним чувствительности антибиотикорезистентных штаммов *Escherichia coli* PR и *Staphylococcus haemolyticus* PR осуществляли качественным методом. Суспензию тест-культур (оптическая плотность 1,0 ед. по шкале McFarland) после инкубирования с метаболитами (2, 24 и 48 часов при температуре 37 °C) высевали на агар Мюллера–Хинтона. Отсутствие роста свидетельствовало об антибактериальной активности метаболитного комплекса по отношению к микроорганизму.

Результаты. Культивирование *S. boulardii* в дезинтегратах *S. boulardii* / *L. rhamnosus* / *L. plantarum* / *E. faecium*, *L. plantarum* в дезинтегратах *L. rhamnosus* / *E. faecium*, а *L. rhamnosus* в дезинтегратах *L. plantarum* сопровождалось нарастанием биомассы избранных микроорганизмов ($p \leq 0,03$) и продуцированием метаболитов. Наряду с одинаковым увеличением клеток *S. boulardii* в дезинтегратах *S. boulardii* / *L. rhamnosus* / *L. plantarum* / *E. faecium* большей активностью в отношении подавления жизнедеятельности *E. coli* PR и *S. haemolyticus* PR владели продукты жизнедеятельности, полученные в дезинтегратах лактобактерий и энтерококков. Повышение уровня антибактериальной активности свидетельствует о преимуществе нового способа. Улучшение заключается также в расширении спектра метаболитных комплексов благодаря культивированию продуцентов в дезинтегратах других пробиотиков для получения оригинальных биологически активных веществ с высокими антибактериальными свойствами в отношении возбудителей заболеваний. К преимуществам относится и исключение многостадийности процедуры по отдельному получению дезинтеграта одного пробиотического микроорганизма и продуктов жизнедеятельности другого благодаря объединению различных этапов в единый процесс.

Выводы. Дезинтеграты в качестве питательной среды можно использовать не только для собственных продуцентов, но и для других штаммов/видов и различных пробиотических микроорганизмов (грибов и бактерий). Установлено повышение антибактериальных свойств метаболитных комплексов новым способом получения. Доказана перспективность конструирования на их основе противомикробных полифункциональных препаратов.

Ключевые слова: метаболиты, дезинтеграт, антибактериальная активность, сахаромикеты, лактобактерии, полирезистентные штаммы.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 120-125

Перспективним є розширення спектра біологічно активних речовин пробіотичного походження [1,2]. Актуальність зумовлена вираженими протимікробними властивостями та широким спектром дії похідних і продуктів життєдіяльності пробіотичних мікроорганізмів щодо патогенних грампозитивних і грамнегативних збудників [3,4]. Привертає увагу їхня висока протимікробна активність щодо антибіотикорезистентних штамів, які становлять особливу небезпеку [5].

Опубліковано багато досліджень щодо метаболітів мікроорганізмів, але всі вони базуються на одержанні цих продуктів на виробничих живильних середовищах [1–5]. Ми виявили новий напрям отримання метаболітних комплексів та їхніх комбінацій із високими протимікробними властивостями за технологією, що виключає застосування виробничих живильних середовищ [6,7].

Для одержання ультразвукового дезинтеграту (структурних компонентів) обрали ультразвуковий чинник низької частоти та низької потужності. Відомо, що високочастотний ультразвук (850 кГц) викликає інактивацію *Aureobasidium pullulans* (99 %) [8]. За іншими даними, відсоток загиблих клітин *Mycobacterium* sp. 6PY1 не залежав від потужності ультразвукового чинника, а відрізнявся від його частотного діапазону [8]. Інші автори в результаті сканувальної електронної мікроскопії грибів *Saccharomyces cerevisiae*, що оброблені ультразвуком низької частоти (20 кГц, 124 мкм), не виявили пошкодження їхньої оболонки, але встановили нелетальне внутрішньоклітинне ушкодження, не пов'язане з мембраною. Наступна обробка викликала

пошкодження мембрани (внаслідок кавітації). Повна дезинтеграція клітин повільна [9].

Обрали низькочастотний, низькопотужний прилад для щадного впливу на біологічні об'єкти. Особливість технології полягає в застосуванні низькочастотного ультразвукового чинника малої потужності, який викликає незначне руйнування самих мікробних клітин, а тому, ймовірно, діє передусім на зняття поверхневих структурних компонентів оброблених мікробних об'єктів, зокрема пробіотичних мікроорганізмів [6,7]. Це дає змогу максимально знизити можливість потрапляння внутрішньоклітинного вмісту, склад якого складно контролювати, до дезинтеграту (структурних компонентів) пробіотичних штамів, який надалі використовують як живильне середовище.

Мета роботи

Новим авторським способом отримати метаболітні комплекси з вираженими антибактеріальними властивостями та обґрунтувати перспективність їх застосування для конструювання протимікробних поліфункціональних препаратів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали в лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України». Метаболітні комплекси пробіотичних штамів мікроорганізмів нового покоління отримали авторськими способами без вико-

ристання традиційних живильних середовищ. Описаний раніше спосіб передбачав культивування мікробних клітин пробіотиків у власних ультразвукових дезінтегратах [6,7]. Метаболітні комплекси, отримані в такий спосіб, брали для порівняння. Спосіб, який запропонували, відрізняється вирощуванням продуцентів в ультразвукових дезінтегратах інших пробіотичних мікроорганізмів.

Мікробні клітини *Lactobacillus rhamnosus* GG із симбіотика PREEMA® (Schonen, Швейцарія), *Lactobacillus plantarum* із лікарського засобу Лактобактерин (Біофарма, Україна), *Saccharomyces boulardii* з пробіотичного препарату BULARDI® (Schonen, Швейцарія), *Enterococcus faecium* з лікарського засобу Лінекс® (Lek Pharmaceuticals d. d., Словенія) регідратували в 0,9 % розчині натрію хлориду та вирощували протягом доби за температури 37 °С. Мікробну масу відмивали 0,9 % розчином натрію хлориду при 1000 g упродовж 30 хвилин не менше ніж тричі.

Для отримання дезінтеграта (структурних компонентів) суспензії мікроорганізмів з концентрацією 10,0 одиниці McFarland (прилад Densi-La-Meter PLIVA-Lachema Diagnostika, Чехія) опромінювали низькочастотними ультразвуковими хвилями (генератор ГЗ–109). Обробляли у водному середовищі в кільцевому пристрої генератора в діапазонах частот $\Delta f_2 = 35 \div 50$ кГц ($f_{\max} = 40,0$ кГц) при амплітуді збудження $U = 15$ В на навантаженні $R = 50 \Omega$ ($P = 5$ Вт). Коефіцієнт перетворення електричної в акустичну потужність становив $\eta \approx 5$ %, тобто середня потужність акустичних коливань у місці розташування біологічних об'єктів досягала $0,25 \div 0,5$ Вт.

Структурні компоненти застосовували для вирощування культур пробіотичних мікроорганізмів. Отримання метаболітів передбачало внесення суспензії продуцентів з оптичною щільністю 10,0 одиниць за шкалою McF в ультразвуковий дезінтеграт (посівний матеріал становить 10 % від загального об'єму). Культивування здійснювали за температури 37 °С в мікроаерофільних умовах протягом 3 діб. Продукти метаболізму центрифугували при 1000 g 30 хвилин, супернатант фільтрували за допомогою мембранних фільтрів «Владіпор» МФАС-Б № 4 (діаметр пор 0,2 мкм) й використовували для наступних досліджень [6,7].

Матеріал для досліджень: фільтрат ультразвукового дезінтеграта *L. rhamnosus* GG (L_r), метаболітний комплекс *L. rhamnosus* GG (ML_r), одержаний культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах, фільтрат ультразвукового дезінтеграта *L. plantarum* (L_p), метаболітний комплекс *L. plantarum* (ML_p), одержаний культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах, метаболітний комплекс *L. plantarum* (L_pL_r), одержаний культивуванням лактобактерій у дезінтегратах *L. rhamnosus* GG, метаболітний комплекс *L. plantarum* (EL_p), одержаний культивуванням лактобактерій у дезінтегратах *E. faecium*, фільтрат ультразвукового дезінтеграта *S. boulardii* (S), метаболітний комплекс *S. boulardii* (MS), одержаний культивуванням сахароміцетів у власних дезінтегратах, метаболітний комплекс *S. boulardii* (LS), одержаний культивуванням сахароміцетів у дезінтегратах *L. rhamnosus* GG, фільтрат ультразвукового дезінтеграта *E. faecium* (E), метаболітний *E. faecium* (LE), одержаний культивуванням ентерококів у дезінтегратах *L. rhamnosus* GG, метаболітний *E. faecium* (L_pE),

одержаний культивуванням ентерококів у дезінтегратах *L. plantarum*.

Тест-культури для досліджень: антибіотикорезистентні штами *Escherichia coli* PR і *Staphylococcus haemolyticus* PR (до левофлоксацину, цефтріаксону, ципрофлоксацину, ампіциліну тощо), отримані з колекції музею мікроорганізмів ДУ «ІМІ НАМН» (м. Харків, Україна). Суспензії мікроорганізмів готували за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду. Оптична щільність проб відповідала 1,0 одиниці за шкалою McFarland (прилад Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema Diagnostika, Чехія)).

Чутливість бактерій до метаболітних комплексів пробіотичних мікроорганізмів визначали якісним методом [10]. Суспензію тест-культури вносили у співвідношенні 1:9 у фільтрат із метаболітами – дослідні проби; в 1 % цукровий м'ясо-пептонний бульйон і в 0,9 % розчин натрію хлориду – контрольні проби. Експозиція тест-культур у досліджуваних фільтратах становила 2, 24 та 48 годин за температури 37 ± 1 °С. Із рідкого середовища здійснювали висів на щільне живильне середовище (агар Мюллера–Хінтона). Відсутність росту тест-культури на щільному середовищі свідчила про антибактеріальну активність дослідного фільтрату щодо певного мікроорганізму.

Результати експериментальних даних опрацювали статистично за допомогою Microsoft Office Excel 2007 і Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Пірсона. Якщо розподіл відповідав нормальному, вірогідність різниці між показниками груп визначали за допомогою критерію t-Ст'юдента з поправкою Бонферроні. Результати наведені як середнє значення ($\bar{x}$) і стандартне відхилення (SD). Відмінності між групами вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***). Експеримент повторювали 4–5 разів.

Результати

Результати наростання біомаси мікробних клітин *S. boulardii* під час культивування у власному ультразвуковому дезінтеграті, що здійснювалося за описаним раніше способом, показали збільшення КУО на $\sim 3,5$ lg КУО/мл ($p < 0,001$) (табл. 1). Отримання метаболітів сахароміцетів в ультразвукових дезінтегратах інших пробіотичних мікроорганізмів, як-от *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *E. faecium*, за запропонованим методом також супроводжувалося статистично вірогідним збільшенням життєздатних клітин пробіотика на $\sim 3,5$ lg КУО/мл ($p < 0,01$) (табл. 1). Отже, кількість мікробних клітин пробіотичного штаму *S. boulardii* у разі їх вирощування в дезінтегратах сахароміцетів, дезінтегратах лактобактерій та ентерококів близька. Культивування клітин *L. plantarum* у дезінтегратах *L. rhamnosus* GG (L_rL_p) і дезінтегратах *E. faecium* (EL_p), а *L. rhamnosus* у дезінтегратах *L. plantarum* (L_pL_r) також спричиняло наростання біомаси обраних мікроорганізмів ($p \leq 0,03$). Але інкубація штамів бактерій і грибів у дезінтегратах не завжди супроводжувалася збільшенням КУО мікроорганізмів і продукуванням метаболітних сполук. Так, не спостерігали зростання й розмноження мікробних клітин

E. faecium в ультразвукових дезінтегратах *L. plantarum*, *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii*, а *L. plantarum* у дезінтегратах *S. boulardii*. У роботі описано комбінації похідних і мікробних клітин пробіотиків, коли спостерігали збільшення біомаси мікробних клітин, а отже виділення в середовище культивування продуктів життєдіяльності продуцентів.

Усі наведені метаболітні комплекси за антибактеріальними властивостями є високоактивними речовинами (табл. 2). Ультразвукові дезінтеграти лактобактерій (L_r) і (L_p) і сахароміцетів (S) за антибактеріальною активністю поступаються метаболітам (ML_r), (ML_p), (MS) щодо *E. coli* (24-годинна інкубація). Це свідчить, що процес з отримання метаболітних комплексів мікроорганізмів характеризується отриманням активнішого кінцевого продукту, чистого від залишків живильних середовищ. Це відбувається завдяки простій технології, що передбачає заміну традиційного живильного середовища дезінтегратам пробіотичного походження.

Новий спосіб щодо вирощування продуцентів в ультразвукових дезінтегратах інших пробіотичних мікроорганізмів дав змогу підвищити ефективність продуктів життєдіяльності (табл. 2). Так, культивування мікробних клітин сахароміцетів у дезінтегратах *E. faecium*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* дало змогу одержати біологічно активні речовини з вираженішими протимікробними властивостями щодо пригнічення життєдіяльності полірезистентних штамів *E. coli* PR і *S. haemolyticus* PR упродовж 2 годин інкубації, ніж метаболітні комплекси, отримані попереднім способом.

У результаті досліджень встановили дві функції, які виконує ультразвуковий дезінтегратор: живильного середовища для пробіотичних мікроорганізмів і бактерицидну дію щодо антибіотикорезистентних грампозитивних і грамнегативних збудників захворювань. Уперше доведено: дезінтегратор як живильне середовище можна застосовувати не тільки для власних продуцентів, але і для інших штамів/видів, і навіть різних пробіотичних мікроорганізмів, зокрема грибів і бактерій.

Перевага вперше описаного способу полягала в розширенні спектра метаболітних комплексів завдяки культивуванню продуцентів у структурних компонентах інших пробіотичних штамів мікроорганізмів щодо

Таблиця 1. Показники наростання біомаси мікробних клітин пробіотичних мікроорганізмів при їхньому культивуванні в ультразвукових дезінтегратах

Параметр	Одразу після внесення мікробних клітин, $x \pm SD$	Після культивування протягом 3 діб, $x \pm SD$
Дезінтегратор <i>S. boulardii</i> + клітини <i>S. boulardii</i> (MS)		
Ig КУО/мл	$6,30 \pm 0,20$	$9,85 \pm 0,30^{***}$
Рівень pH	$6,60 \pm 0,20$	$6,96 \pm 0,30^{**}$
Дезінтегратор <i>L. rhamnosus</i> + клітини <i>S. boulardii</i> (L_rS)		
Ig КУО/мл	$6,30 \pm 0,20$	$9,83 \pm 0,50^{**}$
Рівень pH	$5,90 \pm 0,60$	$6,55 \pm 0,60^{**}$
Дезінтегратор <i>E. faecium</i> + клітини <i>S. boulardii</i> (ES)		
Ig КУО/мл	$6,22 \pm 0,30$	$10,15 \pm 0,30^{***}$
Рівень pH	$5,90 \pm 0,40$	$6,80 \pm 0,20^*$
Дезінтегратор <i>L. rhamnosus</i> + клітини <i>L. plantarum</i> (L_rL_p)		
Ig КУО/мл	$7,23 \pm 0,30$	$10,78 \pm 0,20^{***}$
Рівень pH	$5,90 \pm 0,30$	$4,67 \pm 0,09^{***}$
Дезінтегратор <i>L. plantarum</i> + клітини <i>S. boulardii</i> (L_pS)		
Ig КУО/мл	$6,25 \pm 0,40$	$9,83 \pm 0,80^{**}$
Рівень pH	$5,90 \pm 0,40$	$6,40 \pm 0,40$
Дезінтегратор <i>L. plantarum</i> + клітини <i>L. rhamnosus</i> (L_pL_r)		
Ig КУО/мл	$6,98 \pm 0,30$	$8,80 \pm 0,40^{**}$
Рівень pH	$5,90 \pm 0,40$	$5,10 \pm 0,10^*$
Дезінтегратор <i>E. faecium</i> + клітини <i>L. plantarum</i> (EL_p)		
Ig КУО/мл	$7,33 \pm 0,40$	$8,33 \pm 0,40^*$
Рівень pH	$5,80 \pm 0,40$	$5,20 \pm 0,40^*$

Відмінності вірогідні щодо показників до культивування *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$.

отримання оригінальних біологічно активних речовин з антибактеріальною активністю щодо збудників захворювань і підвищенню рівня їхньої активності проти полірезистентних бактерій. До переваг цього способу належить також виключення багатоетапності процедури щодо окремого отримання дезінтеграта одного мікроорганізму та продуктів життєдіяльності іншого пробіотичного штаму завдяки об'єднанню різних етапів у єдиний процес.

Для наступних досліджень обрано метаболітні комплекси *L. rhamnosus* GG як найактивніші біологічно активні речовини, а також продукти життєдіяльності *S. boulardii* завдяки збільшенню їхніх протимікробних властивостей за умов культивування сахароміцетів у дезінтегратах лактобактерій та ентерококів.

Таблиця 2. Антибактеріальні властивості ультразвукових дезінтегратів і метаболітних комплексів пробіотичних мікроорганізмів щодо антибіотикорезистентних тест-культур (за наявністю/відсутністю росту на щільному живильному середовищі)

Тест-культури	Час експозиції, год	Біологічно активні речовини													ЦБ	ФР
		<i>L. rhamnosus</i> GG			<i>L. plantarum</i>				<i>S. boulardii</i>							
		L _r	ML _r	L _p L _r	L _p	ML _p	L _r L _p	EL _p	S	MS	L _r S	L _p S	ES			
<i>E. coli</i> PR	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	24	+	–	–	+	–	–	+	+	+	–	–	–	+	+	
	48	–	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–	+	+	
<i>S. haemolyticus</i> PR	2	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	24	–	–	–	+	–	–	–	+	+	–	–	–	+	+	
	48	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	

L_r : фільтрат ультразвукового дезінтеграту *L. rhamnosus* GG; ML_r : метаболітний комплекс *L. rhamnosus* GG, одержаний культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах; L_rL_r : метаболітний комплекс *L. rhamnosus* GG, одержаний культивуванням лактобактерій у дезінтегратах *L. plantarum*; L_p : фільтрат ультразвукового дезінтеграту *L. plantarum*; ML_p : метаболітний комплекс *L. plantarum*, одержаний культивуванням лактобактерій у власних дезінтегратах; L_rL_p : метаболітний комплекс *L. plantarum*, одержаний культивуванням лактобактерій у дезінтегратах *L. rhamnosus* GG; EL_p : метаболітний комплекс *L. plantarum*, одержаний культивуванням лактобактерій у дезінтегратах *E. faecium*; S : фільтрат ультразвукового дезінтеграту *S. boulardii*; MS : метаболітний комплекс *S. boulardii*, одержаний культивуванням сахароміцетів у власних дезінтегратах; L_rS : метаболітний комплекс *S. boulardii*, одержаний культивуванням сахароміцетів у дезінтегратах *L. rhamnosus* GG; L_pS : метаболітний комплекс *S. boulardii*, одержаний культивуванням сахароміцетів у дезінтегратах *L. plantarum*; ES : метаболітний комплекс *S. boulardii*, одержаний культивуванням сахароміцетів у дезінтегратах *E. faecium*; ЦБ: 1 % цукровий м'ясо-пептонний бульйон; ФР: 0,9 % розчин натрію хлориду; +: наявність росту культури (протимікробний ефект відсутній), –: відсутність росту культури (протимікробний ефект наявний).

Обговорення

Одержання метаболітів ґрунтується на вирощуванні продуцентів у рідких живильних середовищах із наступним відокремленням мікробних клітин від культуральної рідини та очищення метаболітів від компонентів виробничого живильного середовища [11]. Цей технологічний процес складний і відповідальний — повністю очистити продукти життєдіяльності від компонентів живильного середовища неможливо [12]. Внаслідок цього можуть виникати побічні реакції та знижуватися біологічна ефективність застосування препарату. При такому підході отримати стандартизований препарат майже неможливо [12]. Наведений нами раніше спосіб щодо культивування мікробних клітин у власному ультразвуковому дезінтеграторі простий у виконанні та легкий для стандартизування [6]. Він дає змогу виключити додатковий етап очищення, здешевлюючи технологію та зменшуючи час отримання метаболітів. Отже, запропонований раніше спосіб порівняно з наявними методами характеризується низкою переваг: здатністю одержувати метаболіти пробіотичних штамів без використання традиційних живильних середовищ, без їхніх залишків і потреби в очищенні кінцевого продукту, оптимізацією виробничого процесу отримання метаболітів.

Описаний раніше ще один спосіб спільного культивування мікробних клітин бактерій і грибів в ультразвуковому дезінтеграторі пробіотичних мікроорганізмів порівняно з наявними методами одержання метаболітів також характеризується перевагою щодо здатності одержувати комбінацію метаболітів пробіотичних штамів грибів і бактерій, що не містить залишків живильного середовища [7]. Він дає змогу раціонально використовувати виробничі ресурси шляхом поєднання послідовних етапів отримання структурних компонентів і продуктів метаболізму; спростити технологію отримання комбінованих біологічно активних речовин завдяки спільному культивуванню різних видів мікроорганізмів; підвищити протидифтерійні властивості метаболітичних речовин. Отже, цим способом можна отримувати комбінацію метаболітичних комплексів різних пробіотичних мікроорганізмів із високими антибактеріальними властивостями, результати наведені в попередніх публікаціях [4, 13, 14].

Уперше наведено новий спосіб, який відрізняється культивуванням мікробних клітин у дезінтеграторі іншого пробіотичного мікроорганізму, є оригінальним і має низку переваг. Крім того, що можна отримувати кінцевий продукт із високими антибактеріальними властивостями проти патогенних та умовно-патогенних збудників, що не містить залишків поживного середовища, біологічно активні речовини являють собою суміш, яка складається зі структурних компонентів одних пробіотиків і метаболітів інших пробіотичних штамів мікроорганізмів. Отримані метаболітичні комплекси характеризуються вираженішою антибактеріальною активністю щодо антибіотикорезистентних збудників, є оригінальними компонентами, які відкривають новий напрям щодо створення на їхній основі нового класу протимікробних поліфункціональних препаратів.

Висновки

1. Уперше запропонували новий спосіб отримання продуктів життєдіяльності пробіотичних мікроорганізмів

завдяки культивуванню мікробних клітин пробіотика в ультразвукових дезінтеграторах іншого виду мікроорганізму.

2. Одержані авторським способом метаболітичні комплекси — високоактивні речовини щодо полірезистентних грампозитивних і грамнегативних збудників.

3. Доведено підвищення їхньої антибактеріальної активності запропонованим методом.

4. Метаболітичні комплекси з вираженими антибактеріальними властивостями, отримані авторським способом без застосування традиційних живильних середовищ, перспективні щодо конструювання на їхній основі протимікробних поліфункціональних препаратів.

Перспективи подальших досліджень передбачають всебічне дослідження метаболітичних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* щодо їхнього комбінованого застосування з антибактеріальними препаратами щодо полірезистентних умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів.

Фінансування

Дослідження є розділом НАР ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України»: «Мікробіологічна характеристика нових структурно-метаболітичних комплексів лакто- та біфідо-пробіотиків» (НАМН 146/2019), № держреєстрації 0119U100686.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 03.04.2020

Після доопрацювання / Revised: 25.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 09.06.2020

Відомості про авторів:

Ісаєнко О. Ю., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник лабораторії профілактики краплинних інфекцій, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-5575-1296](https://orcid.org/0000-0002-5575-1296)

Коцар О. В., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології імені Д. П. Гриньова, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3797-1068](https://orcid.org/0000-0002-3797-1068)

Рижкова Т. М., д-р. техн. наук, професор, доцент каф. технології переробки, стандартизації та технічного сервісу, Харківська державна зооветеринарна академія, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1029-8838](https://orcid.org/0000-0002-1029-8838)

Дюкарева Г. І., канд. техн. наук, викладач циклової комісії харчових технологій та готельно-ресторанної справи, Харківський торговельно-економічний коледж Київського національного торговельно-економічного університету, Україна. ORCID ID: [0000-0002-6279-0859](https://orcid.org/0000-0002-6279-0859)

Information about authors:

Isaienko O. Yu., MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Respiratory Infections Prevention, State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Kotsar O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D. P. Grynyov, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Ryzhkova T. M., PhD, DSc, Professor, Associate Professor of the Department of Processing Technology, Standardization and Technical Service, Kharkiv State Zooveterinary Academy, Ukraine.

Diukareva H. I., PhD, Lecturer of the Cycle Commission on Food Technologies and Hotel and Restaurant Business, Kharkiv Trade and Economic College of Kyiv National University of Trade and Economics, Ukraine.

Сведения об авторах:

Исаенко Е. Ю., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики каплевых инфекций, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Коцарь Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии имени Д. П. Гринева, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Рыжкова Т. Н., д-р. техн. наук, профессор, доцент каф. технологии переработки, стандартизации и технического сервиса, Харьковская государственная зооветеринарная академия, Украина.

Дюкарева Г. И., канд. техн. наук, преподаватель цикловой комиссии пищевых технологий и гостинично-ресторанного дела, Харьковский торгово-экономический колледж Киевского национального торгово-экономического университета, Украина.

Список літератури

- [1] The lantibiotic gallidermin acts bactericidal against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* and antagonizes the bacteria-induced proinflammatory responses in dermal fibroblasts / T. Bengtsson, J. Lönn, H. Khalaf, E. Palm. *MicrobiologyOpen*. 2018. Vol. 7. Issue 6. P. e00606. <https://doi.org/10.1002/mbo3.606>
- [2] Cationic antimicrobial peptides: alternatives and/or adjuvants to antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* / R. Geitani, C. Ayoub Moubareck, L. Touqui, D. Karam Sarkis. *BMC Microbiology*. 2019. Vol. 19. Issue 1. Article 54. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1416-8>
- [3] Sharma A., Srivastava S. Anti-Candida activity of two-peptide bacteriocins, plantaricins (Pln E/F and J/K) and their mode of action. *Fungal Biology*. 2014. Vol. 118. Issue 2. P. 264-275. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2013.12.006>
- [4] Effect of disintegrates and metabolites of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria / O. Y. Isayenko et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. Issue 1. P. 3-8. <https://doi.org/10.15421/021901>
- [5] Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics / H. Hanchi et al. *Future Microbiology*. 2017. Vol. 12. Issue 3. P. 205-212. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0113>
- [6] Спосіб одержання метаболітів пробіотичних штамів бактерій : пат. 123122 Україна / Ісаєнко О. Ю., Книш О. В., Бабич Є. М., Кієва Ф. В., Горбач Т. В., Балак О. К. № u201708821 ; заявл. 04.09.2017 ; опубл. 12.02.2018, бюл. № 3.
- [7] Спосіб одержання комбінації метаболітів пробіотичних штамів грибів і бактерій : пат. 126603 Україна / Ісаєнко О. Ю., Книш О. В., Бабич Є. М., Зачепило С. В., Полянська В. П., Ващенко В. Л., Коваленко О. І., Балак О. К. № u201801032 ; заявл. 05.02.2018 ; опубл. 25.06.2018, бюл. № 12.
- [8] Inactivation of bacteria and yeast using high-frequency ultrasound treatment / S. Gao et al. *Water Research*. 2014. Vol. 60. P. 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.04.038>
- [9] Wordon B. A., Mortimer B., McMaster L. D. Comparative real-time analysis of *Saccharomyces cerevisiae* cell viability, injury and death induced by ultrasound (20kHz) and heat for the application of hurdle technology. *Food Research International*. 2012. Vol. 47. Issue 2. P. 134-139. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.04.038>
- [10] Вплив продуктів метаболізму *Lactobacillus rhamnosus* GG на тест-культури стафілококів та коринібактерій / О. Ю. Ісаєнко та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 2. С. 246-251.
- [11] Sharma M., Shukla G. Administration of Metabiotics Extracted From Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* MD 14 Inhibit Experimental Colorectal Carcinogenesis by Targeting Wnt/ β -Catenin Pathway. *Frontiers in Oncology*. 2020. Vol. 10. P. 746. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00746>
- [12] Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations / S. Soltani et al. *FEMS Microbiology Reviews*. 2021. Vol. 45. Issue 1. P. fuaa039. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa039>
- [13] Ісаєнко О. Ю. Протидифтерійні властивості структурно-метаболітичних комплексів пробіотичних штамів лактобактерій і сахароміцетів у тестах in vitro та in vivo. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65. № 6. С. 51-60. <https://doi.org/10.15407/fz65.06.051>

- [14] Evaluation of anti-microbial activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* against antibiotic-resistant gram-negative bacteria / O. Y. Isayenko et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. Issue 2. P. 245-250. <https://doi.org/10.15421/021937>

References

- [1] Bengtsson, T., Lönn, J., Khalaf, H., & Palm, E. (2018). The lantibiotic gallidermin acts bactericidal against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* and antagonizes the bacteria-induced proinflammatory responses in dermal fibroblasts. *MicrobiologyOpen*, 7(6), Article e00606. <https://doi.org/10.1002/mbo3.606>
- [2] Geitani, R., Ayoub Moubareck, C., Touqui, L., & Karam Sarkis, D. (2019). Cationic antimicrobial peptides: alternatives and/or adjuvants to antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*, 19(1), Article 54. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1416-8>
- [3] Sharma, A., & Srivastava, S. (2014). Anti-Candida activity of two-peptide bacteriocins, plantaricins (Pln E/F and J/K) and their mode of action. *Fungal Biology*, 118(2), 264-275. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2013.12.006>
- [4] Isayenko, O. Y., Knysh, O. V., Babysh, Y. M., Ryzhkova, T. N., & Dyukareva, G. I. (2019). Effect of disintegrates and metabolites of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(1), 3-8. <https://doi.org/10.15421/021901>
- [5] Hanchi, H., Hammami, R., Gingras, H., Kourda, R., Bergeron, M. G., Ben Hamida, J., Ouellette, M., & Fliss, I. (2017). Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiology*, 12(3), 205-212. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0113>
- [6] Isaienko, O. Yu., Knysh, O. V., Babysh, Ye. M., Kivva, F. V., Horbach, T. V., & Balak, O. K. (2018). *Sposib oderzhannia metabolitov probiotichnykh shtamiv bakterii* [The method of obtaining metabolites of probiotic strains of bacteria]. Ukraine Patent UA 123122. <https://base.uipv.org/search/INV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=244153>
- [7] Isaienko, O. Yu., Knysh, O. V., Babysh, Ye. M., Zachepilo, S. V., Polianska, V. P., Vashchenko, V. L., Kovalenko, O. I., & Balak, O. K. (2018). *Sposib oderzhannia kombinatsii metabolitov probiotichnykh shtamiv hryviv i bakterii* [Method of obtaining a combination of metabolites of probiotic strains of fungi and bacteria]. Ukraine Patent UA 126603. <https://base.uipv.org/search/INV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=248660>
- [8] Gao, S., Hemar, Y., Ashokkumar, M., Paturel, S., & Lewis, G. D. (2014). Inactivation of bacteria and yeast using high-frequency ultrasound treatment. *Water Research*, 60, 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.04.038>
- [9] Wordon, B. A., Mortimer, B., & McMaster, L. D. (2012). Comparative real-time analysis of *Saccharomyces cerevisiae* cell viability, injury and death induced by ultrasound (20kHz) and heat for the application of hurdle technology. *Food Research International*, 47(2), 134-139. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.04.038>
- [10] Isaienko, O. Yu., Knysh, O. V., Babysh, E. M., Kivva, F. V., Balak, O. K., & Naboychenko, O. A. (2017). Vplyv produktiv metabolizmu *Lactobacillus rhamnosus* GG na test-kultury stafilocokiv ta korynebakterii [The influence of metabolic products of *Lactobacillus rhamnosus* GG on the test-culture of staphylococcus and corynebacterium]. *Visnyk problem biolohii i medytyny*, (2), 246-251. [in Ukrainian].
- [11] Sharma, M., & Shukla, G. (2020). Administration of Metabiotics Extracted From Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* MD 14 Inhibit Experimental Colorectal Carcinogenesis by Targeting Wnt/ β -Catenin Pathway. *Frontiers in Oncology*, 10, Article 746. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00746>
- [12] Soltani, S., Hammami, R., Cotter, P. D., Rebuffat, S., Said, L. B., Gaudreau, H., Bédard, F., Biron, E., Drider, D., & Fliss, I. (2021). Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiology Reviews*, 45(1), Article fuaa039. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa039>
- [13] Isayenko, O. Y. (2019). Protidyferiini vlastyivosti strukturno-metabolitnykh kompleksiv probiotichnykh shtamiv laktobakterii i sakharomitsetiv u testakh in vitro ta in vivo [Anti-diphtheria properties of structural-metabolites complexes of *Lactobacteria* and *Saccharomyces probiotic* strains]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 65(6), 51-61. <https://doi.org/10.15407/fz65.06.051> [in Ukrainian].
- [14] Isayenko, O. Y., Knysh, O. V., Kotsar, O. V., Ryzhkova, T. N., & Dyukareva, G. I. (2019). Evaluation of anti-microbial activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* against antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(2), 245-250. <https://doi.org/10.15421/021937>

A study on toxicity, local irritative effect of and allergic response to a novel intranasal medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester

B. S. Burlaka^{ID}*, A, B, C, D, I. F. Bielenichev^{ID} A, F, E

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:

N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester, medication for intranasal delivery, pharmacology, acute toxicity, allergic reaction.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (1), 126-131

*E-mail:

burlakabogdan@gmail.com

Development of novel medications for delivery of active ingredients with systemic absorption and high bioavailability is an actual challenge for modern pharmaceutical and medical science. Nowadays, the number of diseases of the central nervous system is continuously growing. These conditions lead to impairment of mnemonic and intellectual brain functions, to a decrease in mental alertness and memory in particular, which results in deterioration in the quality of life, sometimes in disability and patients' partial or complete dependence on other people. The existing variety of nootropics does not fully respond to modern criteria of clinical science and practice due to insufficient effectiveness and neuroavailability. Recently, scientists have drawn attention to the potential of intranasal administration for delivery of active ingredients with systemic effect to human blood flow. Intranasal administration for delivery of active ingredients will enhance neuroavailability and, thus, a therapeutic effect of drugs. At the Departments of Medicines Technology, Pharmacology and Medical Formulation of ZSMU, a composition of the novel medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery was developed as the result of complex physical and chemical, microbiological and biopharmaceutical experiments. The medication contains 1 % of N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester, 5 % of Glycerin and Poltava Bischofite (standardized solution prepared at the Department of Medicines Technology of ZSMU), Sodium carboxymethyl cellulose solution and Tween 80 (1 %). Given the above, the urgent task is to study some safety parameters of the developed dosage form.

The aim of the research is to study some toxicological parameters, local irritative effect of and allergic response to an effective dose of created medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery.

Materials and methods. The created medications for intranasal delivery were used as materials for each test. These medications contained N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester (Noocept) 1 %, Glycerin and standardized Poltava Bischofite (5 % each), Sodium carboxymethyl cellulose solution, and Tween 80 (1 %). N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester (CAS №157115-85-0, obtained from Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity: ≥98 %), Poltava Bischofite (standardized solution prepared at the Department of Medicines Technology of ZSMU), Polysorbate 80 (obtained from Limited liability company "Synbias", Kyiv), Sodium carboxymethyl cellulose (obtained from Limited liability company "Synbias", Kyiv), Glycerin (obtained from Limited liability company "Synbias", Kyiv), Benzalkonium chloride (obtained from Limited liability company "Istok-Plus", Zaporizhzhia). A study of acute toxicity, allergic response and irritating effect on skin, and cutaneous anaphylaxis reaction was conducted on white rats. Local irritative effect (Conjunctival allergen provocation test, CAPT) of created medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery was determined on guinea pigs in accordance with recommendations of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine and other recommendations. Results were statistically processed by means of the standard statistical package of the licensed program Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JP28041382130ARCN10-J). For all analysis types the P-value < 0.05 (95 %) was considered statistically significant.

Results. One-time intranasal delivery of the maximum allowable volume of the medication under research (0.4 ml) to the rats weighing 100 g in a dose of 40 mg/kg did not result in death of any of 6 animals of the experimental group overnight. In the course of studying potential local irritative effect of the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester, two experimental animals out of 10 developed a slight reddening of the conjunctiva immediately after the administration. No changes in mucous membrane of the eyes were observed in other eight experimental animals. Daily application of the studied medication for intranasal delivery (0.5 g) to a shaved area of the lateral surface of the animals' bodies (4 × 4 cm) during 5 days, and consequent one-time application of the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester (0.3 g), did not result in anaphylactic shock development. No visible reactions were detected in the experimental animals after 20 more skin applications of the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester during 4 weeks (5 times per week). The skin area exposed to application in animals of the control and experimental groups looked the same.

Conclusions. Complex studies of some toxicological parameters (such as mortality, dynamics of body weight change, local irritative effect and allergic response to the effective dose of a novel medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery) have been performed. Summarizing obtained results, it can be confirmed that the medication under study does not cause any local irritative effect and allergic response and does not demonstrate general toxic effects in case of its intranasal delivery. Thus, further research of the novel medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal administration has a potential perspective.

Вивчення токсичності, місцевопідразнювальної та алергізувальної дії нового інтраназального лікарського засобу з етиловим ефіром N-фенілацетил-L-пролілгліцину

Б. С. Бурлака, І. Ф. Бієленічев

Розробка нових лікарських форм для доставлення активних речовин системної дії з високою біодоступністю – актуальна проблема сучасної фармацевтичної та медичної науки. Чималий арсенал ноотропних препаратів через їхню невисоку ефективність і незначну нейродоступність не відповідає сучасним вимогам клінічної науки та практики. Останнім часом учені

звертають увагу на перспективність застосування інтраназального шляху введення для транспортування лікарських речовин системної дії у кровоток людини. Використання інтраназального шляху введення для доставлення діючих речовин сприятиме поліпшенню нейродоступності, а отже підвищенню терапевтичної ефективності препаратів. На кафедрах технології ліків, фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) в результаті комплексних фізико-хімічних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень розробили склад нової інтраназальної форми з етиловим ефіром N-фенілацетил-L-пролілгліцину, що містить 1 % етилового ефіру N-фенілацетил-L-пролілгліцину, 5 % гліцерину та бішофіту полтавського (стандартизованого на кафедрі технології ліків ЗДМУ), розчин натрій карбоксиметилцелюлози та 1 % твіну-80. Актуальним є вивчення окремих параметрів безпечності розробленої лікарської форми.

Мета роботи – вивчення окремих параметрів токсичності, місцевоподразнювальної та алергізувальної дії ефективної дози створеної інтраназальної форми з етиловим ефіром N-фенілацетил-L-пролілгліцину.

Матеріали та методи. Для кожного дослідження як матеріали використовували розроблені інтраназальні форми, що містили 1 % етилового ефіру N-фенілацетил-L-пролілгліцину (ноопепт), по 5 % гліцерину та бішофіту полтавського (стандартизованого), розчин натрій карбоксиметилцелюлози та 1 % твіну-80. Етиловий ефір N-фенілацетил-L-пролілгліцину (CAS №157115-85-0, отримали від Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity: ≥98 %), бішофіт полтавський (стандартизований розчин – на кафедрі технології ліків ЗДМУ), полісорбат-80 (ТОВ Синбіас, м. Київ), натрій КМЦ (ТОВ Синбіас, м. Київ), гліцерин (ТОВ Синбіас, м. Київ), бензалконію хлорид (ТОВ «ИСТОК-ПЛЮС», м. Запоріжжя).

Гостру токсичність, алергізувальну та шкірноподразнювальну активність, активну шкірну анафілаксію вивчали на білих щурах, а дослідження місцевоподразнювальної дії (кон'юнктивальна проба) інтраназальної форми з етиловим ефіром N-фенілацетил-L-пролілгліцину виконали на мурчаках відповідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України та згідно з іншими рекомендаціями. Статистично результати опрацювали, застосовуючи ліцензійний пакет програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали різницю $p < 0,05$ (95 %).

Результати. Одноразове інтраназальне введення максимально припустимого об'єму 0,4 мл препарату щурам масою 100 г у дозі 40 мг/кг не викликало загибелі жодної з 6 тварин групи дослідження протягом доби. Вивчаючи можливу місцевоподразнювальну дію інтраназального гелю з етиловим ефіром N-фенілацетил-L-пролілгліцину, у 2 із 10 тварин зареєстрували слабе почервоніння кон'юнктиви відразу після введення препарату. В інших 8 тварин не було змін слизової оболонки очей. Щоденне нанесення на вистрижену ділянку бокової поверхні тулуба тварин (4 × 4 см) 0,5 г інтраназальної форми, яку вивчали, протягом 5 діб, а потім одноразового нанесення 0,3 г інтраназального гелю з етиловим ефіром N-фенілацетил-L-пролілгліцину не спричинило розвиток анафілактичного шоку. Після нанесення 20 повторних нашкірних аплікацій інтраназального гелю з етиловим ефіром N-фенілацетил-L-пролілгліцину протягом 4 тижнів (5 разів на тиждень) не зареєстрували видимі реакції у тварин. Зовнішній вигляд шкірних покривів у місці нанесення не відрізнявся у тварин контрольної та дослідної групи.

Висновки. Здійснили комплексні дослідження окремих параметрів токсичності (летальність, динаміка зміни маси тіла, місцевоподразнювальна та алергізувальна дія) ефективної дози нової інтраназальної форми з етиловим ефіром N-фенілацетил-L-пролілгліцину. За результатами, що отримали, цей препарат не викликає місцевоподразнювальну й алергізувальну реакцію, не проявляє загальну токсичну дію в умовах інтраназального введення. Перспективним є продовження досліджень нової інтраназальної лікарської форми з етиловим ефіром N-фенілацетил-L-пролілгліцину.

Ключові слова: етиловий ефір N-фенілацетил-L-пролілгліцин, назальна лікарська форма, фармакологічні дослідження, гостра токсичність, алергізувальна дія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 126-131

Изучение острой токсичности, местнораздражающего и алергизирующего действия нового интраназального лекарственного препарата с N-фенилацетил-L-пролилглицином

Б. С. Бурлака, И. Ф. Беленичев

Разработка новых лекарственных форм для доставки действующих веществ системного действия с высокой биодоступностью – актуальная проблема современной фармацевтической и медицинской науки. Существует значительный арсенал ноотропных препаратов, который в силу невысокой эффективности и незначительной нейродоступности не в полной мере отвечает современным требованиям клинической науки и практики. В последнее время внимание ученых акцентировано на перспективности применения интраназального пути введения для транспортировки лекарственных веществ системного действия в кровоток человека. Использование интраназального пути введения для доставки действующих веществ будет способствовать улучшению нейродоступности, а значит, и повышению терапевтической эффективности препаратов. На кафедрах технологии лекарств и фармакологии и медицинской рецептуры Запорожского государственного медицинского университета (ЗГМУ) в результате комплексных физико-химических, микробиологических и биофармацевтических исследований разработан состав новой интраназальной формы с этиловым эфиром N-фенилацетил-L-пролилглицина, которая содержит 1 % этилового эфира N-фенилацетил-L-пролилглицина, 5 % глицерина и бишофита полтавского (стандартизованного на кафедре технологии лекарств ЗГМУ), раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы и 1 % твина-80. Актуальным является изучение некоторых параметров безопасности разработанной лекарственной формы.

Цель работы – изучение некоторых параметров токсичности, местнораздражающего и алергизирующего действия эффективной дозы созданной интраназальной формы с N-фенилацетил-L-пролилглицина.

Материалы и методы. Для каждого исследования в качестве материалов использовали разработанные интраназальные формы, которые содержали 1 % N-фенилацетил-L-пролилглицина, по 5 % глицерина и бишофита полтавского (стандартизованного), раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы и 1 % твина-80. N-фенилацетил-L-пролилглицин (CAS №157115-85-0, получен от Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity: ≥98 %), бишофит полтавский (стандартизованный раствор – на кафедре технологии лекарств ЗГМУ), полисорбат 80 (ООО Синбиас, г. Киев), натрий КМЦ (ООО Синбиас, г. Киев), глицерин (ООО Синбиас, г. Киев), бензалкония хлорид (ООО «ИСТОК-ПЛЮС», г. Запорожье). Острую токсичность, алергизирующую и кожнораздражающую активности, активную кожную анафилаксию изучали на белых крысах, а исследования местнораздражающего действия (конъюнктивальная проба) интраназальной формы с N-фенилацетил-L-пролил-

Ключевые слова: N-фенилацетил-L-пролилглицин, назальная лекарственная форма, фармакологические исследования, острая токсичность, алергизирующее действие.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 126-131

глицином проводили на морских свинках в соответствии с рекомендациями ГФЦ МЗ Украины и другими рекомендациями. Статистическую обработку результатов проводили с применением лицензионного пакета программы Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия $p < 0,05$ (95 %).

Результаты. Однократное интраназальное введение максимально допустимого объема 0,4 мл разработанного препарата крысам массой 100 г в дозе 40 мг/кг не вызвало гибель ни одного из 6 животных опытной группы в течение суток. При изучении возможного местнораздражающего действия интраназального геля с N-фенилацетил-L-пролилглицином у 2 из 10 животных зарегистрировали легкое покраснение конъюнктивы сразу после введения препарата. У остальных 8 животных изменения слизистой конъюнктивы не отмечены. Ежедневное нанесение на выстриженный участок боковой поверхности туловища животных (4×4 см) 0,5 г созданной интраназальной формы в течение 5 суток, а затем однократного нанесения 0,3 г интраназального геля с N-фенилацетил-L-пролилглицином не приводило к развитию анафилактического шока. При нанесении 20 повторных кожных аппликаций интраназального геля с N-фенилацетил-L-пролилглицином в течение 4 недель (5 раз в неделю) видимые реакции у опытных животных не зарегистрированы. Внешний вид кожных покровов в месте нанесения не отличался у животных контрольной и опытной группы.

Выводы. Проведены комплексные исследования некоторых параметров токсичности (летальность, динамика изменения массы тела, местнораздражающее и аллергизирующее действие) эффективной дозы новой интраназальной формы с N-фенилацетил-L-пролилглицином. Согласно полученным результатам, опытный препарат не характеризуется местнораздражающей, аллергизирующей активностью и не проявляет общего токсического действия при назальном применении. Перспективны дальнейшие исследования новой интраназальной лекарственной формы с N-фенилацетил-L-пролилглицином.

Development of novel medications for delivery of active ingredients with systemic absorption and high bioavailability is an actual challenge for modern pharmaceutical and medical science.

Nowadays, the number of the central nervous system diseases is continuously growing. These conditions lead to impairment of mnemonic and intellectual brain functions, to decrease in mental alertness and memory in particular, which results in deterioration in the quality of life, sometimes in disability and patients' partial or complete dependence on other people [1–4].

The existing variety of nootropics does not fully respond to modern criteria of clinical science and practice due to insufficient effectiveness and neuroavailability.

Recently, scientists have drawn attention to the potential of intranasal administration for delivery of active ingredients with systemic effect to human blood flow. Intranasal administration for delivery of active ingredients will enhance neuroavailability and, thus, a therapeutic effect of drugs [5,6].

Various compounds are used as nootropic agents, such as: cerebral vasodilators (Vinpocetine, Nicergoline), antioxidants and membrane protectors (Mexidol, Pyritinol), pyrrolidone derivatives (Piracetam and its derivatives), GABAergic drugs (γ -aminobutyric acid, Picamilonum, Phenibut), Calcium channel blockers (Nimodipine, Cinnarizine), drugs increasing cholinergic transmission (Ipidacrinum, Donepezilum, Galantamine), herbal preparations (Ginkgo Biloba), neuropeptides and their analogues (Cerebrolysin, Semax, Noopept) [7,8].

At the Departments of Medicines Technology, Pharmacology and Medical Formulation of ZSMU a composition of the novel medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery was developed as a result of complex physical and chemical, microbiological and biopharmaceutical experiments. The medication contains 1 % of N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester, 5 % of Glycerin and Poltava Bischofite (standardized solution prepared on the Department of Medicines Technology of ZSMU), Sodium carboxymethyl cellulose solution and Tween 80 (1 %).

Aim

The aim of the research is to study some toxicological parameters, local irritative effect of and allergic response to effective dose of created medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery.

Materials and methods

The created medications for intranasal delivery were used as materials for each test. These medications contained N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester (1 %), Glycerin and standardized Poltava Bischofite (5 % each), Sodium carboxymethyl cellulose solution and Tween 80 (1 %). N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester (CAS №157115-85-0, obtained from Shijiazhuang Prosperity Import and Export Co., Ltd., China. Purity: ≥ 98 %), Poltava Bischofite (standardized solution prepared on the Department of Medicines Technology of ZSMU), Polysorbate 80 (obtained from Limited liability company "Synbias", Kyiv), Sodium carboxymethyl cellulose (obtained from Limited liability company "Synbias", Kyiv), Glycerin (obtained from Limited liability company "Synbias", Kyiv), Benzalkonium chloride (obtained from Limited liability company "Istok-Plus", Zaporizhzhia).

Possible toxic effect of the medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester was studied on outbred albino rats weighing 98–110 g in accordance with recommendations of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine. Each group consisted of six animals. The intranasal gel under research, containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester, was administered intranasally with syringe dispenser in the maximum allowable amount of 0,4 ml. Possible pathological changes in behavior and appearance, as well as death of animals were recorded within 14 days. Autopsy and morphological studies were performed only in dead animals [9].

Allergic response and irritating effect on skin of the intranasal medication was studied by means of skin application on outbred albino rats of both sexes weighing 120–150 g (2 groups – control and experimental with 10 animals in each) in accordance with recommendations

of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine. On the lateral surface of the body of animals, an area of a 4×4 cm was shaved. This area was exposed to application of 0.5 g of a dosage form, then the animals were located in individual cells to prevent licking off the drug. The application of the intranasal gel was repeated 20 more times by means of cutaneous applications 5 times per week.

Skin allergy reactions were analyzed daily according to the scale of evaluation of skin samples. The first test was conducted after 10 applications (in the event of detecting allergic reaction, further application of the medication was intended to stop). In case of negative or doubtful effect, the number of skin applications was to be increased to 20.

The research on local irritative effect (Conjunctival allergen provocation test (CAPT)) of created medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery was carried out on guinea pigs weighing 480–520 g (2 groups – control and experimental with ten animals in each), in accordance with recommendations of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine and other recommendations.

On the conjunctiva of both eyes of animals from the experimental group, 0.01 ml of gel was applied with the dispenser. The animals from the control group received distilled water administration into conjunctival sac. The observation lasted for 3 days. Allergic reaction was assessed according to a scale: 0 points – no changes in the conjunctiva; 1 point – slight reddening of the conjunctiva; 2 points – reddening of the conjunctiva and swelling. The study of cutaneous anaphylaxis reaction to medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery was conducted on outbred albino female rats weighing 180–190 g (two groups – control and experimental with ten animals in each) in accordance with recommendations of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine.

An area of a 4×4 cm was shaved on the lateral surface of the animals' bodies. It was exposed to application of 0.5 g of a dosage form, then the animals were located in individual cells to prevent licking off the drug. Sensitization of animals was estimated in 5 days after the last drug application. For this, 0.3 g of the intranasal gel was applied once on the skin of the ear. The analysis of the anaphylactic shock intensity was performed after 6, 12 and 24 hours using the anaphylactic shock index of Weigle et al.: +++++ – a shock with lethal outcome; +++ – a shock with severe symptoms (general convulsions, asphyxia, the animal loses the ability to stand on its paws, falls to the side, no lethal outcome); ++ – a mild shock (slight convulsions, pronounced symptoms of bronchospasm); + – a slight shock (some anxiety, rapid breathing, itchy muzzle, involuntary urination, defecation, disheveled hair); 0 – a shock reaction did not occur, no symptoms were detected.

Results were statistically processed by means of the standard statistical package of the licensed program Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JP-Z8041382130ARCN10-J). Normality of data was estimated according to the Shapiro–Wilk test. The data is described in the form of an average value. The significance of the difference between the average values was determined by

the Student's t test in the normal distribution. For all analysis types the P-value < 0.05 (95 %) was considered statistically significant [8–12].

The experiments involving the animals were carried out in accordance with the International Standards for the Care and Use of Laboratory Animals and with Council Directive 86/609/EEC regarding the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [13,14].

Results

In researches by R. U. Ostrovska et al. in 2002, it has been found that N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester belongs to Toxicity Class IV (practically nontoxic), LD50 of which is 5078 mg/kg when administered intraperitoneally [7]. Considering the fact that in our research other method of drug administration was used (intranasal delivery), it is necessary to provide a study on some toxicological parameters (mortality and dynamics of body weight change) of the effective dose (40 mg/kg) of N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery. Thus, it has been found that one-time intranasal delivery of the maximum allowable volume of the medication under research (0.4 ml) to the rats weighing 100 g in a dose of 40 mg/kg did not result in death of any of 6 animals of the experimental group overnight (Table 1).

After one-time administration of the medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery, the animals were under observation. No visible pathological changes, as well as changes in behavior of the animals occurred on day 1, 7, and 14 of the experiment. It has been found that dynamics of body weight change was within the physiological norm (Table 2).

In the course of studying potential local irritative effect of the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester, two of ten experimental animals developed a slight reddening of the conjunctiva immediately after the administration. No changes in mucous membrane of the eyes were observed in the other eight experimental animals. On the second and third day after the administration, none of the experimental animals developed a positive reaction of mucous membrane of the eye. This indicates the absence of irritant action in this dosage form.

Then, the study of cutaneous anaphylaxis reaction to medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery was conducted. As the result, it has been found that a daily application of the studied intranasal medication (0.5 g) on a shaved area of the lateral surface of the body of animals (4×4 cm) during 5 days, and then one-time application of the intranasal gel (0.3 g), did not result in development of anaphylactic shock. No symptoms of anaphylactic shock due to intranasal gel application (0.3 g) after 6, 12 and 24 hours. Thereby, the studied intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester does not induce allergic reactions of anaphylactic type when administered to animals during 5 days.

The conducted research of allergenic effect of the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester has revealed the following: no visible reactions were detected in the experimental animals after 20 more skin applications of the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester during 4 weeks (5 times

Table 1. A study on acute toxicity of the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester using intranasal administration

The maximum allowable volume, ml	Dosage, mg/kg	The number of rats			Mortality, %
		Overall	Dead	Survived	
0.4	40	6	0	6	0

Table 2. The dynamics of body weight change in rats after one-time administration of the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester, $M \pm m$

The groups of animals	Initial state, (g)	the 7 th day, (g)	the 14 th day, (g)
The intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester	101.3 $\pm$ 3.2	127.4 $\pm$ 3.8	147.4 $\pm$ 2.8
Control group (n = 6)	107.1 $\pm$ 9.5	133.1 $\pm$ 8.6	154.3 $\pm$ 4.1

Table 3. The results of the study on allergenic effect of the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester according to the scale of evaluation of skin samples on the 4th week of observation

The groups of animals n = 10	Designation of reactions	Description of reactions
The intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester	Negative	No changes in skin surface were observed
The control group	Negative	No changes in skin surface were observed

per week). Skin area exposed to application in animals of the control and experimental groups looked the same (Table 3).

Discussion

Thus, it has been found that the studied intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester does not induce a local irritative effect. Considering the obtained research data, we can conclude that the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester neither induces allergic reactions on cellular level, nor provokes allergic dermatitis after 20 applications during 4 weeks.

In the process of evaluation of acute toxicity of the created intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester, the obtained results do not contradict the literature sources [7]. This novel medication – the intranasal gel containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester – does not cause death of any animal in any group. Given the LD₅₀ value of the substance of N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester, it is impossible to cause mortality with this method of administration.

Conclusions

A series of complex studies of some toxicological parameters (such as mortality, dynamics of body weight change, local irritative effect and allergic response to the effective dose of a novel medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal delivery) have been performed. Summarizing obtained results, it can be confirmed that the medication under study does not cause any local irritative effect and allergic response and does not demonstrate general toxic effects in case of its intranasal delivery. Thus, further research of the novel medication containing N-phenylacetyl-L-prolylglycine ethyl ester for intranasal administration has a potential perspective.

Prospects for further research. Further studies of the new nasal form with ethyl ester of N-phenylacetyl-L-prolylglycine should be conducted. They are studies on rheological parameters, chemical and microbiological stability.

Funding

The study is funded as a part of scientific research work at Zaporizhzhia State Medical University: "A development of composition, technologies and biopharmaceutical studies on transmucosal delivery of medications" (№ of the state registration 0112U005635).

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

Надійшла до редакції / Received: 25.09.2020
Після доопрацювання / Revised: 08.10.2020
Прийнято до друку / Accepted: 20.10.2020

Information about authors:

Burlaka B. S., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4539-7331](https://orcid.org/0000-0003-4539-7331)

Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Prescription, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-1273-5314](https://orcid.org/0000-0003-1273-5314)

Відомості про авторів:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Беленичев И. Ф., д-р биол. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Pandian, J. D., Gall, S. L., Kate, M. P., Silva, G. S., Akinyemi, R. O., Ovbiagele, B. I., Lavados, P. M., Gandhi, D., & Thrift, A. G. (2018). Prevention of stroke: a global perspective. *Lancet*, 392(10154), 1269-1278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31269-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31269-8)

- [2] Malhotra, K., Gornbein, J., & Saver, J. L. (2017). Ischemic Strokes Due to Large-Vessel Occlusions Contribute Disproportionately to Stroke-Related Dependence and Death: A Review. *Frontiers in Neurology*, 8, Article 651. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00651>
- [3] Barbay, M., Taillia, H., Nedelec-Ciceri, C., Arnoux, A., Puy, L., Wiener, E., Canaple, S., Lamy, C., Godefroy, O., Roussel, M., & GRECOVASC Study Group. (2017). Vascular cognitive impairment: Advances and trends. *Revue Neurologique*, 173(7-8), 473-480. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.06.009>
- [4] Zozulia, A. I., & Zozulia, I. S. (2014). Problema tserebrovaskuliarnykh zakhvoriuvan v Ukraini ta sviti i yii perspektyvy [Issue of cerebrovascular diseases in Ukraine and in the world and its prospects]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO im. P. L. Shupyka*, 23(1), 417-432. [in Ukrainian].
- [5] Kumar, H., Mishra, G., Sharma, A. K., Gothwal, A., Kesharwani, P., & Gupta, U. (2017). Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 5(3), 203-214. <https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>
- [6] Jogani, V., Jinturkar, K., Vyas, T., & Misra, A. (2008). Recent Patents Review on Intranasal Administration for CNS Drug Delivery. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation (Discontinued)*, 2(1), 25-40. <https://doi.org/10.2174/187221108783331429>
- [7] Ostrovskaya, R. U., Gudasheva, T. A., Voronina, T. A., & Sereidenin, S. B. (2002). Original'nyi nootropnyi i neiroprotektivnyi preparat noopept [The novel nootropic and neuroprotector drug noopept]. *Eksperymental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 65(5), 66-72. [in Russian].
- [8] Belenichev, I. F., Chernii, V. I., Nagornaya, E. A., Pavlov, S. V., Chernii, T. V., Gorchakova, N. A., Bukhtiarova, N. V., Andronova, I. A., & Kucherenko, L. I. (2014). *Neiroprotektsiya i neiroplastichnost' [Neuroprotection and neuroplasticity]*. OOO "Poligraf plus". [in Russian].
- [9] Stefanov, A. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]*. Avitsena. [in Ukrainian].
- [10] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem EXCEL [Statistical Methods in Biomedical Research Using EXCEL]*. Morion. [in Russian].
- [11] Mironov, A. N. (Ed.). (2012). *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one]*. Grif i K. [in Russian].
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2014, September 19). *Pro zatverdzhennia standartu "Nastanova. Likarski zasoby. Doklinichni doslidzhennia bezpeky yak pidgruntia klinichnykh vyprobuvan za uchastiu liudyny ta reiestratsii likarskykh zasobiv" [On approval of the standard "Guidelines. Drugs. Preclinical studies of safety as a foundation for clinical trials involving humans and licensing of drugs" (No. 661)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0661282-14#Text>
- [13] (2010, October 20). *Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes Text with EEA relevance*. Europa.eu. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>
- [14] Ministry of Education, Science, Youth and Sports of Ukraine. (2012, March 01). *Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia naukovykh ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh [On approval of the test and experimental procedure carrying out by scientific institutions on animals (No. 241)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>
- [15] Berezovskaya, I. V. (2003). Klassifikatsiya khimicheskikh veshchestv po parametram ostroi toksichnosti pri parenteral'nykh sposobakh vvedeniya [Classification of chemicals based on parameters of acute toxicity in parenteral administration]. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 37(3), 32-34. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2003-37-3-32-34>. [in Russian].

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту деяких груп біологічно активних речовин у дієтичних добавках з екстрактом листа зеленого чаю

О. Ю. Маслов^{ID 1,A,B,C,D}, С. В. Колісник^{ID 1,A,E,F}, О. В. Гречана^{ID *2,C,E}, А. Г. Сербін^{ID 1,E}

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Ключові слова:

спектрофотометрія, дієтичні добавки, кофеїн, катехіни, тонкошарова хроматографія.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 132-137

*E-mail:
1310grechanaya@
ukr.net

Останнім часом визначають високий попит населення на дієтичні добавки, що мають антиоксидантну активність. Передусім це дієтичні добавки з екстрактом листа зеленого чаю, бо він містить катехіни в доволі великій кількості. За чинним законодавством України не передбачено встановлення якісного складу та кількісного вмісту біологічно активних речовин у дієтичних добавках, що певним чином впливає на якість і безпечність вживання цих продуктів.

Мета роботи – визначення якісного складу та кількісного вмісту деяких груп біологічно активних речовин (БАР) у дієтичних добавках з екстрактом листа зеленого чаю.

Матеріали та методи. Для дослідження обрали три дієтичні добавки різних фірм-виробників: «Green Tea Extract», «Екстракт зеленого чаю», «Зелений чай». Якісний аналіз виконали методом тонкошарової хроматографії, для кількісного визначення використовували спектрофотометрію в УФ-області.

Результати. У дієтичних добавках, що дослідили, встановили наявність катехінів, кофеїн виявили тільки у слідових кількостях. Сумарний вміст катехінів становить $146,80 \pm 1,36$ мг, $79,00 \pm 0,88$ мг, $28,00 \pm 0,75$ мг, а після перерахунку на екстракт зеленого чаю, що заявлений в дієтичних добавках, – 146,0 %, 39,5 %, 89,6 % для дієтичних добавок «Green Tea Extract», «Екстракт зеленого чаю», «Зелений чай» відповідно.

Висновки. Виконали якісний і кількісний аналіз деяких груп БАР трьох дієтичних добавок з екстрактом листа зеленого чаю. Встановили, що дієтичні добавки «Green Tea Extract» і «Зелений чай» відповідають вимогам Фармакопеї США 38 за вмістом катехінів. За результатами дослідження зробили висновок, що проблема відповідності біологічно активних добавок є актуальною, необхідне введення нормативної документації на виявлення та визначення біологічно активних речовин у дієтичних добавках.

Key words:

spectrophotometry, food additives, caffeine, catechin, thin layer chromatography.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 132-137

Study of the qualitative composition and quantitative content of some groups of BAS in dietary supplements with green tea leaf extract

O. Yu. Maslov, S. V. Kolisnyk, O. V. Hrechana, A. H. Serbin

Recently, there has been a high demand from the population for dietary supplements that have antioxidant activity. First of all, these are dietary supplements with green tea leaf extract, because green tea contains catechins in a fairly high amount. Nowadays, according to the current legislation of Ukraine the qualitative composition and quantitative content of biologically active substances in dietary supplements are not established, which to a certain extent affects the quality and safety of these products.

The aim of the study was to determine the qualitative composition and quantitative content of some groups of BAS in dietary supplements with green tea leaf extract.

Materials and methods. Three dietary supplements from different manufacturers "Green Tea Extract", "Green Tea Extract", "Green Tea" were chosen for the study. Qualitative analysis was performed by thin layer chromatography, for quantification spectrophotometry in the UV-region was used.

Results. The presence of catechins was found in the studied dietary supplements, caffeine was found only in trace amounts. The total content of catechins is 146.80 ± 1.36 mg, 79.00 ± 0.88 mg, 28.00 ± 0.75 mg, and in terms of green tea extract, which is stated in dietary supplements – 146.0 %, 39.5 %, 89.6 % for dietary supplements "Green Tea Extract", "Green Tea Extract", "Green Tea", respectively.

Conclusions. Qualitative and quantitative analysis of some groups of BAS of three dietary supplements with green tea leaf extract was performed. It was found that dietary supplements "Green Tea Extract" and "Green Tea" meet the requirements of the US Pharmacopoeia 38 in terms of catechins. Based on the study, it can be concluded that the problem of compliance with dietary supplements is relevant today and requires the introduction of regulatory documentation for the detection and determination of biologically active substances in dietary supplements.

Исследование качественного состава и количественного содержания некоторых групп биологически активных соединений в диетических добавках с экстрактом листьев зеленого чая

А. Ю. Маслов, С. В. Колесник, Е. В. Гречаная, А. Г. Сербин

В последнее время отмечают высокий спрос населения на диетические добавки, обладающие антиоксидантной активностью. Прежде всего это диетические добавки с экстрактом листьев зеленого чая, так как катехины содержатся в зеленом чае в доста-

точно большому количеству. По действующему законодательству Украины не предусмотрено определение качественного состава и количественного содержания биологически активных веществ в диетических добавках, что в определенной степени влияет на качество и безопасность употребления этих продуктов.

Цель работы – определение качественного состава и количественного содержания некоторых групп биологически активных веществ (БАВ) в диетических добавках с экстрактом листьев зеленого чая.

Материалы и методы. Для исследования взяты три диетические добавки различных фирм-производителей: «Green Tea Extract», «Экстракт зеленого чая», «Зеленый чай». Качественный анализ проводили методом тонкослойной хроматографии, для количественного определения использовали спектрофотометрию в УФ-области.

Результаты. В исследуемых диетических добавках установлено наличие катехинов, кофеин определен только в следовых количествах. Суммарное содержание катехинов составляет $146,80 \pm 1,36$ мг, $79,00 \pm 0,88$ мг, $28,00 \pm 0,75$ мг, а при пересчете на экстракт зеленого чая, заявленный в диетических добавках, – 146,0 %, 39,5 %, 89,6 % для добавок «Green Tea Extract», «Экстракт зеленого чая», «Зеленый чай» соответственно.

Выводы. Проведен качественный и количественный анализ некоторых групп БАВ трех диетических добавок, содержащих экстракт листьев зеленого чая. Установлено, что диетические добавки «Green Tea Extract» и «Зеленый чай» соответствуют требованиям Фармакопеи США 38 по содержанию катехинов. В результате исследования сделан вывод, что проблема соответствия диетических добавок актуальна, необходимо введение нормативной документации для определения биологически активных веществ в диетических добавках.

Ключевые слова: спектрофотометрия, диетические добавки, кофеин, катехины, тонкослойная хроматография.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 132-137

Певний інтерес нині викликають дієтичні добавки з екстрактами різних лікарських рослин, що містять флавоноїди, фенольні сполуки, вітаміни, жирні кислоти, які є природними антиоксидантами.

Чай (*Camellia sinensis* L.) – другий за споживанням напій у світі (після води), століттями використовувався в різних культурах завдяки лікувальним властивостям. Виробляють чай у неферментованій (зелений чай), напівферментованій (улун) і ферментованій (чорний або червоний чай) формах. Майже 76–78 % чаю, що виробляється та споживається у світі, – чорний, 20–22 % – зелений, менше ніж 2 % – улун. Вживання зеленого чаю особливо популярне в азійських культурах, і його асоціація з користю для здоров'я людини спонукала до включення екстрактів зеленого чаю до складу багатьох дієтичних добавок.

Хімічний склад чаю включає білки, хлорофіл, мінерали та мікроелементи, леткі сполуки, аміно- й органічні кислоти, лігніни, алкалоїди (кофеїн, теофілін, теобромін) та поліфеноли (катехіни або флаван-3-оли, теафлавіни, теарубігіни, проантоціанідини) [1,11]. Серед біологічно активних речовин (БАР) чаю чималу увагу приділяють поліфенолам, зокрема катехінам. Основні катехіни зеленого чаю – епікатехін, епігалокатехін, епікатехінгалат та епігалокатехін-3-О-галат. Епігалокатехін-3-О-галат становить майже 40 % від загального вмісту катехінів, це основний антиоксидантний компонент зеленого чаю та його екстракту.

Антиоксидантна активність ґрунтується на поглинанні радикалів та іон-хелатоутворювальному потенціалі металу. Крім того, поліфеноли чаю проявляють широкий спектр інших видів біологічної активності, як-от пригнічення проліферації та ангіогенезу, індукція припинення апоптозу клітинного циклу та зміна сигналізації клітин. Зелений чай використовують під час лікування та профілактики захворювань серцево-судинної системи, зловиясних новоутворень. Нещодавно показано, що поліфеноли чаю також сприяють утраті маси тіла, і тому їх включають у добавки для схуднення [1]. У роботах [9,16] повідомляють про дослідження гепатотоксичної дії епігалокатехіну-3-О-галату.

Встановлено, що дієтичні добавки в рідкій або сухій формі (на відміну від водних екстрактів зеленого чаю, які споживають як напої) можуть бути концентрованишими, а склад катехінів та їхня структура можуть відрізнятися від традиційних настоїв зеленого чаю. Тому біологічно

активні добавки (БАД) не можна вважати безпечним продуктом відповідно до підходу безпеки, оскільки вплив екстрактів зеленого чаю на рівні 800 мг епігалокатехіну-3-О-галату/день в інтервенційних дослідженнях викликав підвищення трансаміназ у сироватці крові, що свідчить про пошкодження печінки. Отже, бажано здійснювати контроль якості дієтичних добавок з екстрактом зеленого чаю за кількісним умістом катехінів.

Кофеїн – найпоширеніший алкалоїд, що міститься в чаї; його концентрація зазвичай становить 1,5–5,0 %. У чайному листі наявні також теобромін (0,1–0,4 %) і теофілін. Повідомляли, що теофілін був виявлений у бруньках і першому листку (0,13–0,18 %), але не у другому чи третьому листі. Під час аналізу, що включав 27 чорних, 13 зелених і 5 сортів пуер-чаїв, у 19 зразках теофілін не виявили, в інших зразках – до 0,049 % [10].

Кофеїн може інгібувати перекисне окислення ліпідів і зменшувати вироблення активних форм кисню (АФК). Хронічне споживання кофеїну полегшує окислювальний стрес і поліпшує функцію мітохондрій у деяких нейротоксичних ситуаціях. Дослідження на щурах показало, що кофеїн змінює окислювальний стрес і послаблює запалення, викликане d-галактозою – сполукою, що може спричинити старіння мозку щурів. Крім того, кофеїн підвищує активність глутатіону S-трансферази та інгібує порушення мембрани еритроцитів та апоптоз. Вплив кофеїну на нейродегенеративні розлади детально вивчили протягом останнього десятиліття. Показано, що кофеїн впливає на патофізіологію нейродегенеративних розладів, включаючи хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз, хворобу Хантінгтона та хворобу Мачадо-Джозефа [12].

У Державній Фармакопеї України міститься розділ «Дієтичні добавки», згідно з ними дієтичні добавки повинні відповідати фармо-технологічним вимогам до дозованих форм за вмістом важких металів, залишковими кількостями пестицидів, за мікробіологічною чистотою [2,3,6–8]. У Фармакопеї США 38 наявна монографія на дієтичну добавку з декофеїнізованим екстрактом зеленого чаю, за якою екстракт листя зеленого чаю повинен містити 60 % поліфенолів у перерахунку на епігалокатехін-3-О-галат і 0,1 % кофеїну [14,15].

Кількісне визначення суми катехінів треба виконувати методом ВЕРХ [14], що дає змогу розділити, іден-

тифікувати та визначити кількісний вміст усіх катехінів, які наявні в екстракті [5]. Але цей аналітичний метод має низку недоліків: висока вартість обладнання, потреба у висококваліфікованих спеціалістах, виконання аналізу є доволі тривалим.

Мета роботи

Визначення якісного складу та кількісного вмісту деяких груп БАР у дієтичних добавках з екстрактом листя зеленого чаю.

Матеріали і методи дослідження

Для аналізу обрали три дієтичні добавки з екстрактом листя зеленого чаю різних виробників:

1. «Green Tea Extract» містить 35 мг епігалокатехіну-3-О-галату у вигляді сухого стандартизованого екстракту листя зеленого чаю, форма випуску – таблетки; виробник – «Source Naturals», США;
2. «Екстракт зеленого чаю» містить 200 мг сухого екстракту листя зеленого чаю; форма випуску – таблетки; виробник – «Еліт-фарм», Україна;
3. «Зелений чай» містить сухий екстракт (31,25 мг), аскорбінову кислоту – 12,5 мг; форма випуску – таблетки; виробник – «Фармаком», Україна.

Під час дослідження використовували епікатехін («Sigma Aldrich»), епігалокатехін-3-О-галат («Sigma Aldrich»), кофеїн («Sigma Aldrich»). Кількісне визначення суми поліфенолів виконали на спектрофотометрі Specol 1500 (Analytic Jena AG, Germany). Застосували програмне забезпечення WinASPECT@Spekol 2.3.

Усі розчинники, що використані для приготування систем для хроматографування, – марки «ч.д.а.» та «х.ч.».

Методика якісного ТШХ-аналізу дієтичних добавок [13]. Порошок подрібнених таблеток дієтичних добавок, які дослідили, повністю розчиняли в 96 % етанолі, розчин фільтрували в мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводили об'єм 96 % етанолом до позначки. Для ідентифікації катехінів використовували систему розчинників: толуол-ацетон-мурашина кислота (9:9:2), для кофеїну – етил-ацетат-метанол-амоніак 25 % (85:10:5). На лінію старту пластинки «Сорбфіл-ПТСХ-АФ-А-УФ» мікропіпеткою наносили 30 мкл розчинів, що дослідили, і 10,0 мкл 0,02 % розчину епігалокатехіну-3-О-галату, 10,0 мкл 0,04 % розчину епікатехіну як смуги завдовжки майже 10 мм.

Під час дослідження дієтичних добавок на наявність кофеїну мікропіпеткою наносили 30 мкл розчинів, що вивчали, і 10,0 мкл 0,1 % розчину кофеїну. Пластинки з нанесеними пробами висушували на повітрі, потім поміщали у хроматографічні камери, які попередньо насичували відповідними сумішами розчинників, хроматографували висхідним способом. Коли фронт розчинників проходив майже 8 см, пластинки виймали з камер, висушували на повітрі протягом 30 хвилин. Детектування катехінів і кофеїну здійснювали в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. Для остаточного визначення катехінів висушені пластини обробляли 1 % розчином ваніліну у хлоридній кислоті, для визначення кофеїну – спочатку сумішшю рівних об'ємів етанолу 96 % і 0,1 М HCl, після чого обробляли 1 % розчином йоду в 96 % етанолі.

Методика визначення максимуму поглинання епігалокатехіну-3-О-галату. Для реєстрації УФ-спектра готували стандартний розчин епігалокатехіну-3-О-галату з концентрацією 20 мкг/мл: 10,0 мг епігалокатехіну-3-галату вносили в мірну колбу місткістю 50,0 мл розчиняли в невеликій кількості 96 % етанолу й доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки (концентрація 200 мкг/мл). У мірну колбу місткістю 50,0 мл вносили аліквоту 5,0 мл отриманого розчину та доводили об'єм розчину 96 % етанолом до позначки.

Методика визначення кількісного вмісту катехінів у дієтичних добавках. Для визначення кількісного вмісту катехінів у дієтичній добавці «Green Tea Extract» близько 0,20 г (точна наважка) дієтичної добавки повністю розчиняли у 96 % розчині етанолу та фільтрували в мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводили об'єм 96 % етанолом до позначки. 1,0 мл отриманого розчину вносили в мірну колбу ємністю 50,0 мл і доводили об'єм 96 % етанолом до позначки. Потім відбирали аліквоту 10,0 мл і вносили в мірну колбу ємністю 25,0 мл, доводили об'єм 96 % етанолом до позначки.

Для визначення кількісного вмісту катехінів у дієтичній добавці «Екстракт зеленого чаю» майже 0,20 г (точна наважка) дієтичної добавки повністю розчиняли в 96 % розчині етанолу й фільтрували в мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводили об'єм 96 % етанолом до позначки. 1,0 мл отриманого розчину вносили в мірну колбу місткістю 50,0 мл і доводили об'єм 96 % етанолом до позначки.

Для визначення кількісного вмісту катехінів у дієтичній добавці «Зелений чай» близько 0,20 г (точна наважка) дієтичної добавки повністю розчиняли в 96 % розчині етанолу й фільтрували в мірну колбу місткістю 50,0 мл; 2,0 мл отриманого розчину вносили в мірну колбу місткістю 25,0 мл і доводили об'єм 96 % етанолом до позначки.

Як компенсаційний розчин використовували 96 % етанол.

Вміст суми катехінів у перерахунку на епігалокатехін-3-О-галат у дієтичній добавці «Green tea extract» у мг (X) розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \times m_0 \times 50 \times 50 \times 25 \times 5 \times 1000 \times 100 \times m_{\text{срт}}}{A_0 \times m \times 1 \times 10 \times 50 \times 50 \times (100 - \% \text{вол.})}$$

Вміст суми катехінів у перерахунку на епігалокатехін-3-О-галат у дієтичній добавці «Екстракт зеленого чаю» у мг (X) розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \times m_0 \times 50 \times 50 \times 5 \times 1000 \times 100 \times m_{\text{срт}}}{A_0 \times m \times 1 \times 50 \times 50 \times (100 - \% \text{вол.})}$$

Вміст суми катехінів у перерахунку на епігалокатехін-3-О-галат у дієтичній добавці «Зелений чай» у мг (X) розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \times m_0 \times 50 \times 25 \times 5 \times 1000 \times 100 \times m_{\text{срт}}}{A_0 \times m \times 1 \times 50 \times 50 \times (100 - \% \text{вол.})}$$

де: A – оптична густина досліджуваного розчину; A₀ – оптична густина розчину ФС3 епігалокатехіну-3-О-галату; m – маса наважки, г; m₀ – маса наважки ФС3 епігалокатехіну-3-О-галату, г; %вол. – відсоток вологості, %, m_{срт} – маса середньої таблетки, г.

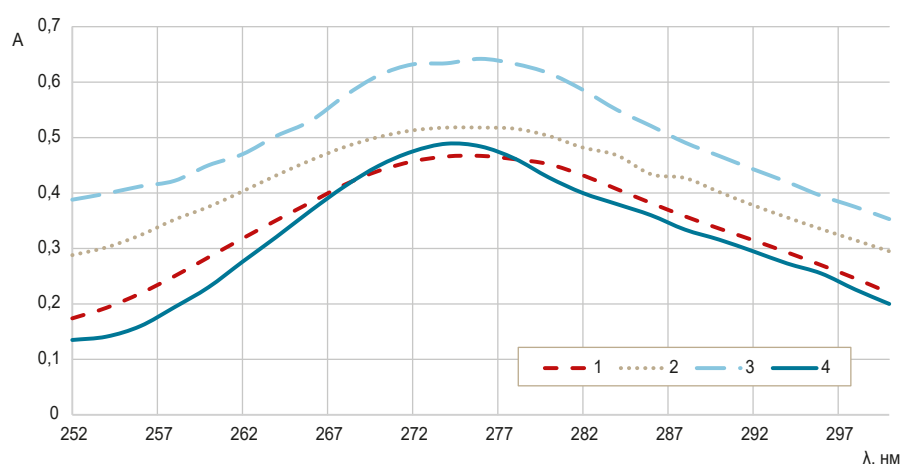


Рис. 1. УФ-спектри:
1 – епігалокатехіну-3-О-галату
($l = 10$ мм; концентрація 20 мкг/мл)
в 96 % етанолі;
2 – «Green Tea Extract»;
3 – «Екстракт зеленого чаю»;
4 – «Зелений чай» ($\lambda_{\max} = 275$ нм).

Таблиця 1. Метрологічні характеристики кількісного визначення суми катехінів у дієтичних добавках ($n = 5$, $p = 95$ %)

Дієтична добавка	$\bar{x}$	S^2	S	S_x	Dx	ϵ , %	$\bar{x} \pm Dx$
Green Tea Extract	146,8	1,200	1,0950	0,4899	1,36	0,93	146,80 $\pm$ 1,36
Екстракт зеленого чаю	79,0	0,500	0,7071	0,3162	0,88	1,11	79,00 $\pm$ 0,88
Зелений чай	28,0	0,362	0,6017	0,2691	0,75	2,67	28,00 $\pm$ 0,75

Таблиця 2. Сума катехінів в екстракті листя зеленого чаю

Дієтична добавка	Маса екстракту зеленого чаю в одній дозованій формі, мг	Сума катехінів (%) щодо заявленого вмісту в одній дозованій формі БАД
«Green Tea Extract»	100	146,80
«Екстракт зеленого чаю»	200	39,50
«Зелений чай»	31,25	89,6

Також обчислили суму вмісту катехінів на масу екстракту листя зеленого чаю, що наведена в інструкції до дієтичних добавок.

Підготовка ТШХ пластин. Перед виконанням ТШХ-аналізу пластинки «Сорбфіл ПТСХ-АФ-А-УФ» (ТУ 26-11-17-89) розрізали на відповідні розміри і перед використанням активували в сушильній шафі при 100–105 °С протягом 1 год.

Приготування стандартного розчину епігалокатехіну-3-О-галату для ТШХ. 0,010 г (точна наважка) епігалокатехіну-3-О-галату поміщали в мірну колбу на 50,0 мл, розчиняли в 96 % етанолі та доводили об'єм 96 % етанолом до позначки.

Приготування стандартного розчину епікатехіну для ТШХ. 0,010 г (точна наважка) епікатехіну поміщали в мірну колбу на 25,0 мл, розчиняли в 96 % етанолі та доводили об'єм 96 % етанолом до позначки.

Приготування стандартного розчину кофеїну для ТШХ. 0,025 г (точна наважка) кофеїну поміщали в мірну колбу на 25,0 мл, розчиняли в 60 % етанолі та доводили об'єм 60 % розчином етанолу до позначки.

Результати

Для визначення якісного складу дієтичних добавок, які вивчали, щодо наявності катехінів і кофеїну використовували ТШХ. Катехіни розділяли в системі розчинників: толуол-ацетон-мурашина кислота (9:9:2), а

кофеїну – етилацетат-метанол-амоніак 25 % (85:10:5) («Сорбфіл ПТСХ-АФ-А-УФ»). За цих умов катехіни та кофеїн чітко розділяються. Для виявлення речовин на хроматограмі використовували детектування в УФ-світлі при довжині хвилі 254 нм. На хроматограмі спостерігали смуги, що домінують, із величиною $R_f = 0,45$ (епігалокатехін-3-О-галат), $R_f = 0,61$ (епікатехін). Під час проявлення хроматограм 1 % розчином ваніліну у хлоридній кислоті також виявляли червоні смуги з величиною $R_f = 0,45$ і $R_f = 0,61$ (на рівні аналогічних смуг епігалокатехіну-3-О-галату й епікатехіну відповідно).

Кофеїн у дієтичних добавках, що вивчали, містився у слідових кількостях, на хроматограмі чітко ідентифікована лише смуга стандартного розчину кофеїну з величиною $R_f = 0,43$. Для остаточного визначення наявності кофеїну використали розчин йоду, після проявлення спостерігали коричневу смугу стандартного розчину кофеїну та слідові кількості кофеїну.

Кількісний вміст катехінів визначали методом спектрофотометрії в УФ-області. Попередньо вивчили УФ-спектр епігалокатехіну-3-О-галату в 96 % етанолі.

Встановлено, що максимум поглинання становить 275 ± 2 нм, а максимуми поглинання у спектрах досліджуваних дієтичних добавок збігаються з максимумом поглинання епігалокатехіну-3-О-галату. Це свідчить про те, що він є основним компонентом серед катехінів у дієтичних добавках з екстрактом листя зеленого чаю, що вивчали (рис. 1).

За результатами дослідження, сумарна кількість катехинів у перерахунку на епігалокатехин-3-О-галату в «Green Tea Extract» становила $146,80 \pm 1,36$ мг, в «Екстракті зеленого чаю» – $79,00 \pm 0,88$ мг, «Зеленому чаю» – $28,00 \pm 0,75$ мг. Після перерахунку на масу екстракту листя зеленого чаю сумарна кількість катехинів становила 146,8 %, 39,5 %, 89,6 % для «Green Tea Extract», «Екстракту зеленого чаю», «Зеленого чаю» відповідно (табл. 1, 2).

Обговорення

Згідно з монографією Фармакопеї США 38, декофеїнізований екстракт листя зеленого чаю повинен містити мінімум 60 % суми катехинів.

У попередніх дослідженнях за допомогою методу ВЕРХ Е. А. Abourashed et al. у 26 дієтичних добавках визначили сумарний вміст катехинів – від 3,8 % до 70,2 %; тільки два з тестованих БАДів відповідали вимогам названої Фармакопеї. Крім того, виробники 4 дієтичних добавок не надавали жодної інформації про сумарний вміст катехинів або поліфенольних сполук.

У дієтичних добавках з екстрактом листя зеленого чаю, які ми дослідили, сумарний вміст катехинів становив від 39,5 % до 146,8 %, тобто «Green Tea Extract» і «Зелений чай» відповідають вимогам Фармакопеї США 38 за цим показником. Дві дієтичні добавки не містили інформації про сумарний вміст катехинів або поліфенольних сполук. Також необхідно звернути увагу, що вміст катехинів у «Green Tea Extract» дещо завищений, а це може бути пов'язано з додаванням до екстракту зеленого чаю епігалокатехин-3-О-галату для підвищення антиоксидантної активності цього БАДу.

За результатами якісного аналізу та згідно з інструкцією до дієтичних добавок, жоден із виробників на упаковці чи в інструкції не вказав, що використано декофеїнізований екстракт листя зеленого чаю.

Висновки

1. Виконали якісний і кількісний аналіз деяких груп БАД трьох дієтичних добавок з екстрактом листя зеленого чаю.

2. Встановили, що дієтичні добавки «Green Tea Extract» і «Зелений чай» відповідають вимогам Фармакопеї США 38 за вмістом катехинів.

3. За результатами дослідження зробили висновок, що проблема відповідності біологічно активних добавок є актуальною, необхідне введення нормативної документації на виявлення та визначення біологічно активних речовин у дієтичних добавках.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні монографії національної «Чай» для введення в ДФУ.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР Національного фармацевтичного університету "Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі", № держреєстрації 0114U000946.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 02.10.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.10.2020

Відомості про авторів:

Маслов О. Ю., асистент каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9256-0934](https://orcid.org/0000-0001-9256-0934)

Колісник С. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4920-6064](https://orcid.org/0000-0002-4920-6064)

Гречана О. В., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1756-6372](https://orcid.org/0000-0002-1756-6372)

Сербин А. Г., д-р фарм. наук, професор каф. ботаніки, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: [0000-0002-6247-7520](https://orcid.org/0000-0002-6247-7520)

Information about authors:

Maslov O. Yu., Assistant of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kolisnyk S. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Hrechana O. V., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

Serbin A. H., PhD, DSc, Professor of the Department of Botany, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Маслов А. Ю., ассистент каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Колесник С. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Гречаная Е. В., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сербин А. Г., д-р фарм. наук, профессор каф. ботаники, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Список літератури

- [1] Барабой В. А. Катехины чайного растения: структура, активность, применение. *Biotechnology*. 2008. № 3. С. 25-36.
- [2] Гоцуля Т. С., Самко А. В., Галиця В. В. Дієтичні добавки у фармації. *Запорізький медичний журнал*. 2011. Т. 13. № 2. С. 33-37.
- [3] Фармакогнозія : атлас / под ред. Н. И. Гринкевич, Е. Я. Ладыгиной. Москва : Медицина, 1989. 512 с.
- [4] Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
- [5] Определение полифенольных антиоксидантов в образцах зеленого чая. Характеристические хроматографические профили / Л. А. Карцова и др. *Аналитика и контроль*. 2019. Т. 23. № 3. С. 377-385. <http://dx.doi.org/10.15826/analitika.2019.23.3.010>
- [6] Останіна Н. В., Кузнецова О. М. Створення додаткового розділу «Дієтичні добавки» Державної Фармакопеї України – шлях до забезпечення населення України якісною продукцією. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 1. С. 16-20.
- [7] Про затвердження Гігієнічних вимог до дієтичних добавок : наказ МОЗ України від 19.12.2013 № 1114. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13#Text>

- [8] Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів : Закон України від 23.12.1997 № 771/97-ВР. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80#Text>
- [9] Safety assessment of green tea based beverages and dried green tea extracts as nutritional supplements / W. Dekant et al. *Toxicology letters*. 2017. Vol. 277. P. 104-108. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.06.008>
- [10] Engelhardt U. H. Chemistry of Tea / ed. J. Reedijk. *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. Amsterdam : Elsevier, 2013. P. 999-1032. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.02784-0>
- [11] Houston N., Kimball A. B. Green Tea Extract / ed. K. F. Patricia. *Cosmeceuticals and Cosmetic Practice*. New York : John Wiley & Sons, Ltd, 2014. P. 122-132. <https://doi.org/10.1002/9781118384824.ch12>
- [12] Kolahdouzan M., Hamadeh M. J. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2017. Vol. 23. Issue 4. P. 272-290. <https://doi.org/10.1111/cns.12684>
- [13] Reich E., Schibli A. *High-performance thin-layer chromatography for the analysis of medicinal plants*. New York : Thieme, 2007. <https://doi.org/10.1055/B-002-66241>
- [14] The United States pharmacopeia 38: Official from May 1, 2015 : The national formula 33. 2015. Rockville, MD : United States Pharmacopeial Convention. P. 6090.
- [15] USP Dietary Supplements Compendium. The United States Pharmacopeial Convention. Powdered Decaffeinated Green Tea Extract. 2015. P. 914-918.
- [16] Scientific opinion on the safety of green tea catechins/ M. Younes et al. *EFSA journal. European Food Safety Authority*. 2018. Vol. 16. Issue 4. P. 1-89. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5239>

References

- [1] Baraboy, V. A. (2008). Katekhiny chainogo rasteniya: struktura, aktivnost', primeneniye [Catechins of tea: structure, activity, application]. *Biotechnology*, (3), 25-36. [in Russian].
- [2] Hotsulia, T. S., Samko, A. V., & Halytsia, V. V. (2011). Dietychni dobavky u farmatsii [Dietary supplements in pharmacy]. *Zaporozhye medical journal*, 13(2), 33-37. [in Ukrainian].
- [3] Grinkevich, N. I. & Ladygina, E. Ya. (Eds.). (1989). *Farmakognoziya*. Atlas. [Pharmacognosy. Atlas]. Medicina. [in Russian].
- [4] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality (2014). *Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]* (2nd ed.). Vol. 3. State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].
- [5] Kartsova, L. A., Deev, V. A., Bessonova, E. A., Belous, O. G., & Platonova, N. B. (2019). Opredelenie polifenolnykh antioksidantov v obraztsakh zelenogo chaya. Kharakteristicheskie khromatograficheskie profile [Determination of polyphenol antioxidants in the samples of green tea. The characteristic chromatographic profiles]. *Analitika i kontrol*, 23(3), 377-385. <http://dx.doi.org/10.15826/analitika.2019.23.3.010> [in Russian].
- [6] Ostanina, N. V., & Kuznetsova, O. M. (2013). Stvorennia dodatkovoho rozdlu «Dietychni dobavky» Derzhavnoi Farmakopei Ukrainy – shliakh do zabezpechennia naselennia Ukrainy yakisnoiui produktsieiui [Create an extended partition «Dietary supplements» State Pharmacopoeia of Ukraine – a way to ensure high-quality products of the ukrainian population]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (1), 16-20. [in Ukrainian].
- [7] Ministry of Health of Ukraine. (2013, December 19). *Pro zatverdzhennia Hihienichnykh vymoh do dietychnykh dobavok [About the statement of Hygienic requirements to dietary supplements (No. 1114)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2231-13#Text>
- [8] Verkhovna Rada of Ukraine. (1997, December 23). *Pro osnovni pryntsypy ta vymohy do bezpechnosti ta yakosti kharchovykh produktiv [On Quality and Safety of Food Products and Food Raw Materials (No.771/97-VR)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80#Text>
- [9] Dekant, W., Fujii, K., Shibata, E., Morita, O., & Shimotoyodome, A. (2017). Safety assessment of green tea based beverages and dried green tea extracts as nutritional supplements. *Toxicology letters*, 277, 104-108. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.06.008>
- [10] Engelhardt, U. H. (2013). Chemistry of Tea. In J. Reedijk (Ed.). *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering* (pp. 999-1032). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.02784-0>
- [11] Houston, N., & Kimball, A. B. (2014). Green Tea Extract. In K. F. Patricia (Ed.). *Cosmeceuticals and Cosmetic Practice* (pp. 122-132). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118384824.ch12>
- [12] Kolahdouzan, M., & Hamadeh, M. J. (2017). The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS neuroscience & therapeutics*, 23(4), 272-290. <https://doi.org/10.1111/cns.12684>
- [13] Reich, E., & Schibli, A. (2007). *High-performance thin-layer chromatography for the analysis of medicinal plants*. Thieme. <https://doi.org/10.1055/B-002-66241>

Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: окремі аспекти медикаментозного лікування (огляд літератури)

О. І. Лемко  ^{A,C,E,F}, Н. В. Вантюх  ^{B,C,D}

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород

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:

хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, медикаментозне лікування.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 138-145

*E-mail:
o.i.lemko@gmail.com

Мета роботи – дослідити загальні принципи медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції та їхні особливості у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

В основі розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) – певні тригерні фактори та патогенетичні процеси (хронічне запалення низької інтенсивності, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція), які є спільними для низки інших патологічних процесів, що призводить до розвитку системних позалегенових ефектів і коморбідних станів. Особливої уваги заслуговує ендотеліальна дисфункція, яка зумовлює передусім ураження серцево-судинної системи. Тому сучасне лікування ХОЗЛ, крім затверджених протоколами препаратів, має супроводжуватися впровадженням тривалих програм ведення хворих поза періодом загострення з обов'язковим включенням медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції, яка б негативно не впливала на перебіг основного захворювання. Нині відомі препарати різних фармакологічних груп із позитивним впливом на функціональний стан ендотелію. З-поміж них медикаменти, що компенсують дефіцит ендотеліальних релаксуючих факторів, мають прямий вплив на рецептори ендотелію, стимулюють активність ендотеліальної синтетики оксиду азоту, запобігають дії медіаторів, які зумовлюють ендотеліальну дисфункцію, регулюють згортальну систему крові, забезпечують захист мембран клітин ендотелію або впливають на різні патогенетичні ланки основного захворювання (запальний процес, імунні порушення, дисбіоз тощо), що опосередковано сприяє зменшенню проявів дисфункції ендотелію.

Висновки. Провідна роль ендотеліальної дисфункції у формуванні коморбідної патології при ХОЗЛ, насамперед уражень серцево-судинної системи, визначає необхідність комплексного лікування таких хворих, включаючи засоби корекції ендотеліальної дисфункції, особливо у тривалих програмах ведення пацієнтів поза періодом загострення. Зважаючи на складні механізми формування ендотеліальної дисфункції, вибір засобів її корекції має бути персоналізованим і враховувати особливості перебігу основного захворювання та спектр коморбідної патології.

Key words:

chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, drug treatment.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 138-145

Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: some aspects of medicament treatment (a literature review)

O. I. Lemko, N. V. Vantiukh

The aim of the study was to analyze the professional literature concerning general principles of medicament correction for endothelial dysfunction and their peculiarities in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

The development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is based on certain trigger factors and pathogenetic processes (chronic inflammation of low intensity, oxidative stress, endothelial dysfunction). These factors are common for a number of other pathological processes, promoting the development of systemic extrapulmonary effects and comorbid conditions. Endothelial dysfunction is of particular interest because it causes, first of all, cardiovascular system pathology. Therefore, modern treatment of COPD, in addition to the drugs approved by clinical protocols, must be supplemented by methods of endothelial dysfunction correction in the long-term management for patients beyond the exacerbation period, which at the same time have no negative effect on the disease course. At present, medicines of various pharmacological groups with a positive effect on the endothelial function are known. Among them are those ones that replenish the deficiency of endothelial relaxing factors or have a direct effect on endothelial receptors; stimulate endothelial nitric oxide synthase activation; prevent endothelial dysfunction caused by mediator influences; regulate the blood coagulation system; provide protection from endothelial cell membrane damage or affect various pathogenetic links of the disease (inflammatory process, immune disorders, dysbiosis, etc.), that indirectly reduces endothelial dysfunction.

Conclusions. The key role of endothelial dysfunction in the formation of comorbid pathology in COPD, first of all lesions of cardiovascular system, determines the necessity for complex treatment of these patient groups with additional correction of endothelial dysfunction, especially in long-term management programs beyond the exacerbation period. Given the multifactorial mechanisms of endothelial dysfunction development, the treatment choice for its correction should be personalized taking into account all the disease peculiarities and the comorbid pathology spectrum.

Эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью лёгких: некоторые аспекты медикаментозного лечения (обзор литературы)

О. И. Лемко, Н. В. Вантюх

Цель работы – исследовать общие принципы медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции и их особенности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких.

В основе развития хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) лежат определенные триггерные факторы и патогенетические процессы (хроническое воспаление низкой интенсивности, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция), общие для ряда других патологических процессов, что ведет к развитию системных внелегочных эффектов и коморбидных состояний. Особого внимания заслуживает эндотелиальная дисфункция, которая определяет прежде всего поражение сердечно-сосудистой системы. Поэтому современное лечение ХОБЛ, кроме утвержденных протоколами препаратов, должно сопровождаться внедрением долгосрочных программ ведения больных вне периода обострения с обязательным включением медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, которая негативно не влияла бы на течение основного заболевания.

Известны препараты различных фармакологических групп с положительным влиянием на функциональное состояние эндотелия. Среди них медикаменты, которые восполняют дефицит эндотелиальных релаксирующих факторов, имеют прямое влияние на рецепторы эндотелия, стимулируют активность эндотелиальной синтетазы оксида азота, предупреждают действие медиаторов, обуславливающих эндотелиальную дисфункцию, регулируют свертывающую систему крови, обеспечивают защиту мембран клеток эндотелия или влияют на разные патогенетические звенья основного заболевания (воспалительный процесс, иммунные нарушения, дисбиоз и т. д.), что косвенно способствует уменьшению проявлений дисфункции эндотелия.

Выводы. Ключевая роль эндотелиальной дисфункции в формировании коморбидной патологии при ХОБЛ, в первую очередь поражений сердечно-сосудистой системы, определяет необходимость комплексного лечения таких больных с включением средств коррекции эндотелиальной дисфункции, особенно в долгосрочных программах ведения пациентов вне периода обострения. Учитывая сложные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции, выбор средств ее коррекции должен быть персонализированным с учетом всех особенностей течения основного заболевания и спектра коморбидной патологии.

Ключевые слова:

хроническая обструктивная болезнь лёгких, эндотелиальная дисфункция, медикаментозное лечение.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 138-145

Відомо, що з віком у людей, які страждають на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), збільшується кількість хронічних захворювань, патогенетично пов'язаних або незалежних один від одного. У фаховій літературі на позначення цього явища використовують терміни «коморбідність» (із лат. *со* – разом, *morbus* – хвороба), «поліморбідність» або «супутні захворювання». Особливої уваги потребують коморбідні стани, що пов'язані з основною патологією спільними факторами ризику і/або патогенетичними механізмами, розвиток яких збігається в часі з основним захворюванням [1–4]. Найбільш дослідженими є клінічні випадки поєднання ХОЗЛ із серцево-судинними патологіями: гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, ендокринними та метаболічними захворюваннями (цукровий діабет, ожиріння), – а також патологіями нирок і печінки [1,5–8].

У разі встановлення спільної патогенетичної ланки таких різних хвороб слід насамперед звернути увагу на ушкодження ендотеліального шару судин. Відомо, що ХОЗЛ – патологічний процес, який тільки починається з ураження бронхо-легеневої системи, а надалі супроводжується позалегеновими проявами [1,9,10]. В основі цього явища – взаємопов'язані патогенетичні механізми: системний запальний процес низької інтенсивності, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес тощо [5,10,11].

Мета роботи

Дослідити загальні принципи медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції та їхні особливості у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Нині встановлено, що більшість хронічних внутрішніх захворювань притаманний системний запальний процес низької інтенсивності, який, на відміну від гострого процесу, не призводить до одужання, а має постійний повільний перебіг в організмі, поступово ушкоджуючи стінки судин і зумовлюючи розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) [12–14]. Прозапальні медіатори, які виділяються клітинами ендотелію, потенціюють системні ефекти з наступним ушкодженням різних органів. У випадку розвитку ХОЗЛ спільні тригерні фактори, як-от куріння, та низка патогенетичних механізмів (системний

запальний процес, оксидативний стрес) зумовлюють підтримання хронічної бронхообструкції та пов'язаної з нею гіпоксії, а також розвиток тривалої вазоконстрикції судин бронхолегеневої системи, прискорення кровотоку, підвищення трансмурального тиску й тону судин із пошкодженням ендотелію, неконтрольованою проліферацією ендотеліоцитів та адвентиціального шару, гіперплазією стінок артерій [10,15]. Тобто спочатку виникає ендотеліальна дисфункція судин малого кола кровообігу, що зумовлює підвищення судинного опору, зниження еластичності та пружності судинного каркаса [16].

Згодом наявність у системній циркуляції хворих на ХОЗЛ клітин запалення та продукованих ними прозапальних медіаторів на тлі оксидативного стресу призводить до загального пошкодження ендотелію судин із підвищенням продукції ендотеліну та тромбоксану, яке супроводжується судинним ремоделюванням, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та розвитком насамперед коморбідної серцево-судинної патології [16,17]. Тому в більшості пацієнтів із ХОЗЛ незмінними супутниками основного захворювання стають атеросклероз, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, дисциркуляторна енцефалопатія, а головні причини їхньої смерті – інфаркт, інсульт та аритмії [1,18].

Згідно з рекомендаціями GOLD, оптимальним вибором терапії хворих на ХОЗЛ, зокрема і з супутньою кардіоваскулярною патологією, є комбінація бронхолітиків тривалої дії – М-холінолітиків і β_2 -агоністів, а також інгаляційних глюкокортикостероїдів [1]. Однак дія цих інгаляційних препаратів спрямована передусім на зменшення основних симптомів захворювання з боку бронхолегеневої системи, пригнічення локального запалення у бронхах, але має слабкий вплив на загальні патогенетичні механізми, як-от пошкодження ендотелію [19,20]. Крім того, застосування агоністів бета-рецепторів і теофіліну може зумовлювати розвиток аритмій із посиленням гіпоксемії, що поглиблює важкість ЕД [1,21].

Тому перспективи успішного контролю за перебігом ХОЗЛ полягають не тільки в корекції його клінічних симптомів, але й у розв'язанні проблеми усунення системного хронічного запалення та пов'язаної з ним ендотеліальної дисфункції для запобігання розвитку коморбідної патології [10,15,18].

Лікування ендотеліальної дисфункції передусім має включати модифікацію способу життя, що полягає в усуненні шкідливих звичок, зокрема куріння, адекватному збільшенні фізичної активності (спеціальні програми лікувальної фізкультури), обмеженні вживання солі та корекції маси тіла [22]. Зниження рівня прозапальних цитокінів, швидкості пульсової хвилі, ригідності артерій на тлі фізичних тренувань свідчить про можливість впливати за допомогою тренувальних вправ на системні ефекти захворювання, що поряд із використанням медикаментів є важливим і необхідним фактором у лікуванні таких пацієнтів [22,23].

Крім того, за наявності поєднаної патології або ризику її формування у хворих із хронічною бронхообструкцією до стандартного лікування треба додавати супутню ендотеліопротекторну медикаментозну терапію [18,24].

Нині відомі препарати різних фармакологічних груп із позитивним впливом на функціональний стан ендотелію. Спрямованість їхньої дії включає: 1) поповнення дефіциту ендотеліальних релаксуючих факторів або ж прямий вплив на рецептори ендотелію; 2) стимуляцію активності ендотеліальної синтетики оксиду азоту (універсального вазодилатора); 3) запобігання дії медіаторів, що зумовлюють ЕД; 4) регуляція згортальної системи крові; 5) захист мембран клітин ендотелію; 6) опосередковане зменшення проявів ЕД через вплив на різноманітні патогенетичні ланки основного захворювання (фактори розвитку запального процесу, імунні порушення, дисбіоз тощо) [13,25].

З відомих груп препаратів безпосереднім ендотеліопротекторним впливом характеризуються такі:

- замісні органічні протективні ендотеліальні речовини (аналоги простагліну) [26–28];
- селективні агоністи рецепторів простагліну та нітровоазодилатори [29];
- стимулятори синтезу ендогенних ендотеліальних вазодилаторів (стимулятори розчинної гуанілатциклази) [30–32];
- інгібітори або антагоністи ендотеліальних вазоконстрикторів (антагоністи ендотелінових рецепторів [33]; інгібітори фосфодіестерази 4 і 5 типу [34]; інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту [35,36]; блокатори рецепторів ангіотензину II [37,38]; інгібітори і_f-каналів синусового вузла [39,40]; антагоністи кальцію [41]; β-адреноблокатори [42,43]; інгібітори тромбосан-синтетики і тромбосану);
- дезагреганти й антикоагулянти (низькомолекулярні гепарини в поєднанні з варфарином) [18,25];
- мембранопротектори (статини, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, есенціальні фосфоліпіди) [13,20,44–46];
- донатори оксиду азоту (L-аргінін) [47–49];
- метаболічні препарати, антиоксиданти та препарати з опосередкованою дією (ентеросорбенти для видалення ендотоксину, гепатопротектори, пробіотики, імуномодулятори тощо) [50,51].

Вибір препарату, дозування, тривалість лікування мають бути суто індивідуальними, залежно від особливостей лабораторних показників пацієнта [51].

Аналоги простагліну для перорального застосування – відносно нові препарати. Відомо, що простагліні виробляються передусім ендотеліальними клітинами та

викликає потужну вазодилатацію судин організму [26]. Крім того, він є найсильнішим ендогенним інгібітором агрегації тромбоцитів, має цитопротекторну й антипроліферативну дію [27]. Препарат ілопрост – хімічно стабільний аналог простагліну для внутрішньовенного, перорального й інгаляційного введення, що є надзвичайно важливим для можливості селективного впливу на судини бронхо-легеневої системи [26,28].

Селективні агоністи рецепторів простагліну для перорального застосування, на відміну від власне аналогів простагліну, – активні метаболіти, а тому характеризуються суттєвою тропністю щодо рецепторів простагліну. Один із представників цього класу – препарат селексипаг, який характеризується вираженим вазодилаторним ефектом порівняно з аналогами простагліну, сприяє зменшенню гіпертрофії судинної стінки легених артерій і правого шлуночка [29].

Відзначимо, що медикаменти, які використовують у лікуванні первинної легеневої гіпертензії, не рекомендовані для пацієнтів із вторинною легеневою гіпертензією, котра розвинулася внаслідок прогресування ХОЗЛ [1].

До стимуляторів синтезу ендогенних ендотеліальних вазодилаторів належать препарати-стимулятори розчинної гуанілатциклази (рГЦ), яка є рецептором ендогенного вазодилатора NO. Ріоцигуат – поки єдиний зареєстрований представник класу стимуляторів рГЦ. Розчинна гуанілатциклаза – ключовий фермент, що під впливом NO синтезує циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) [30]. цГМФ – сигнальна молекула, яка регулює більшість фізіологічних і патофізіологічних реакцій судин, зокрема викликає вазодилатацію внаслідок релаксації гладком'язових клітин середнього шару судинної стінки, інгібує проліферацію, фіброз і запалення [31,32]. Ріоцигуат має подвійний механізм дії: по-перше, сприяє підвищенню біосинтезу цГМФ шляхом прямої стимуляції рГЦ, подібно до NO і незалежно від нього, по-друге, ріоцигуат підвищує чутливість рГЦ до ендогенного оксиду азоту шляхом стабілізації зв'язку NO-рГЦ. Відновлення природного метаболічного шляху NO-рГЦ-цГМФ викликає збільшення продукції цГМФ. Здатність ріоцигуату стимулювати синтез цГМФ в умовах дефіциту оксиду азоту – істотна перевага над препаратами інших груп [31].

З-поміж інгібіторів або антагоністів ендотеліальних вазоконстрикторів найбільш вивченими препаратами з потужною доказовою базою є антагоністи рецепторів до ендотеліну-1. Ендотелін-1 характеризується потужним вазоконстрикторним і мітогенним впливом [10,11]. Один із представників цього класу препаратів – бозентан, який конкурентно блокує рецептори ендотеліну-1, не зв'язуючись з іншими рецепторами, знижує опір системних і легених судин, що призводить до підвищення серцевого викиду без збільшення частоти серцевих скорочень, внаслідок чого відбувається покращення легеневої гемодинаміки, зменшення задишки та підвищення витривалості під час фізичних навантажень [33].

Інгібітори фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4) – ще один представник групи антагоністів ендотеліальних вазоконстрикторів. У хворих на ХОЗЛ однією з ключових ланок багатогранного запального процесу є саме фосфодіестераза-4, яка регулює метаболізм циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у клітинах, що беруть участь у запальному процесі [34]. Поряд із пригніченням усіх фаз

запалення при інгібуванні ФДЕ-4 спостерігають також зростання глюкозозалежної секреції інсуліну й посилення ліполізу. Найбільш вживаний препарат цієї групи – рофлумаїст [21,34]. Щоденне застосування рофлумаїсту в дозі 500 мг/добу сприяє зменшенню кількості рецидивів ХОЗЛ у хворих із частими рецидивами в анамнезі, вірогідному зростанню об'єму форсованого видиху за першу секунду та покращенню показників якості життя за COPD Assessment Test (CAT) [21].

Оскільки регресу дисфункції ендотелію сприяє насамперед тривала нормалізація рівня артеріального тиску, одне з провідних місць в її корекції належить антигіпертензивним засобам. Оптимальними сучасними антигіпертензивними препаратами, що можуть використовуватися під час лікування хворих на ХОЗЛ із будь-якою супутньою патологією, є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), адже їхнє застосування не викликає небажаних змін у вуглеводному, ліпідному обміні, рівні сечової кислоти. іАПФ зменшують прояви інсулінорезистентності, позитивно впливають на деякі показники гемостазу, підвищують вміст тканинного активатора плазміногену та знижують рівень його інгібітора [35]. Вазодилаторні ефекти, антипроліферативні, вазопротекторні, антисклеротичні властивості іАПФ можна пояснити запобіганням розщеплення брадикініну, який є потужним стимулятором вивільнення ендотеліальних вазодилаторних факторів (оксид азоту, фактор гіперполяризації та простаглінін) [36]. Усе це визначає провідне місце іАПФ серед відомих груп гіпотензивних препаратів [35,36].

Призначаючи лікування, необхідно пам'ятати: в легенях хворих на ХОЗЛ у великій кількості утворюється ангіотензин II – потужний прозапальний фактор, який впливає на ендотеліоцити легеневих капілярів, стимулюючи секрецію ФНП- α , ІЛ-8 та ІЛ-6, що зумовлює синтез ангіотензиногену в печінці з замиканням хибного кола. Тому інша група антигіпертензивних препаратів, що застосовують за наявності ЕД і хронічного легеневого серця (ХЛС) у хворих на ХОЗЛ на тлі базової терапії, – антагоністи рецепторів ангіотензину II, які зумовлюють зниження вмісту у крові судинно-ендотеліального фактора росту (сприяє потовщенню стінки судин) і підвищують ефективність лікування [37].

Дослідження ефективності застосування у хворих на ХОЗЛ препарату цієї групи телмісартану показали зростання толерантності до фізичного навантаження за даними проби з 6-хвилинною ходьбою, позитивну динаміку змін ліпідного спектра крові [52]. Поєднання іАПФ (телмісартан) із блокатором кальцієвих каналів амлодипіном дає змогу отримати додаткові плейотропні ефекти названих антигіпертензивних препаратів, які полягають у вірогідному зниженні рівня маркерів ендотеліальної дисфункції: ендотеліну-1, sP-селектину й адгезивних молекул [38].

На думку деяких дослідників, наступним напрямом корекції ЕД у хворих на ХОЗЛ може бути застосування інгібіторів і f -каналів синусового вузла (івабрадин), які (крім впливу на синусовий вузол) здатні покращувати показники систолічної та діастолічної функції правого шлуночка, гемодинаміку в малому колі кровообігу, рівень ендотеліну-1 плазми крові, не впливаючи на стан бронхіальної прохідності [39,40].

Препаратами вибору в лікуванні ЕД та АГ у пацієнтів із ХОЗЛ є також блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію). У результаті їх застосування розширюються артерії не тільки великого кола кровообігу, але й малого, що сприяє корекції порушень легеневої гемодинаміки та зменшенню проявів дисфункції правих відділів серця [41]. Органопротективна дія антагоністів кальцію полягає в запобіганні чи сповільненні ремоделювання судин, що проявляється зниженням жорсткості судинної стінки та поліпшенням ендотелій-залежної вазодилатації. Найбільш вивчений представник цієї групи антигіпертензивних засобів – амлодипін [38,41].

Потреба у призначенні β -блокаторів пацієнтам із ХОЗЛ і супутніми захворюваннями серцево-судинної системи завжди була в полі зору клініцистів [42]. Відомо, що ці препарати можуть погіршувати бронхіальну прохідність унаслідок впливу на β_2 -рецептори бронхів. Варто зауважити, що застосування сучасних селективних β -блокаторів у низьких і середньотерапевтичних дозах зазвичай не впливає на показники функції зовнішнього дихання [42], але відбувається забезпечення контролю рівня АТ протягом 24 год і поліпшення ендотеліальної функції судин [43]. На думку деяких дослідників, β -блокатори можуть мати сприятливий вплив на хворих на ХОЗЛ (особливо в пацієнтів групи В), що зумовлено захисною дією на серце та призводить до збільшення показників тривалого виживання хворих на ХОЗЛ [41].

Зважаючи на згущення крові, хворим на ХОЗЛ доцільно призначати також дезагрегантну терапію. Препаратом вибору у хворих на ХОЗЛ вважають клопидогрель, позбавлений побічних дій, що притаманні ацетилсаліциловій кислоті, яка блокує вироблення тромбоксану А₂, спрямовуючи метаболізм арахідонової кислоти в бік утворення лейкотрієнів, здатних викликати бронхоспазм [25].

Поряд із дезагрегантами широко використовують й антикоагулянтну терапію. У роботі В. П. Золотницької та співавт. [18] досліджено вплив базисної терапії ХОЗЛ (олодатерол + тіотропію бромід), що поєднана з сулодексимом (природний препарат із групи прямих антикоагулянтів – інгібіторів фактора X згортання крові, який застосовують і парентерально, і перорально) в добовій дозі 500 ЛО (ліпопротеїніліпазних одиниць) по два місячні курси на рік для хворих із середньо-тяжким перебігом ХОЗЛ (група В), по два чотиримісячні курси на рік у разі важкого ХОЗЛ (група D). Таке лікування сприяє поліпшенню кровообігу в легенях, зниженню тиску в легеневої артерії та зменшенню рівня маркерів ЕД (ендотеліну-1, VEGF-A (vascular endothelial growth factor A), sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1), P-селектину) [18].

Заслугує на увагу також група метаболічних препаратів, що чинять мембранопротекторний вплив на ендотелій. Одне з завдань метаболічної терапії – гальмування окислення жирних кислот і запобігання утворенню їхніх недоокислених форм, а також зменшення проявів оксидантного стресу шляхом стимуляції активності антиоксидантних ферментів і збільшення кількості природних антиоксидантів [13]. Насамперед варто назвати статини, що належать до засобів першої лінії лікування дисліпідемій, сприяючи зниженню вмісту ліпопротеїдів низької щільності та загального холестерину [44–46,53]. Учені відкрили ще і плейотропні ефекти статинів, як-от антипротееолітичний, антиоксидантний, антикоагулянт-

ний, антиангінальний, антиішемічний, антиагрегаційний, а також протизапальний та імуномодулювальний [13,45,54]. Саме завдяки протизапальному, імуномодулювальному й антиоксидантному ефектам статини впливають не тільки на стан судинної стінки, але й на перебіг захворювань бронхолегеневої системи. Так, під дією статинів гальмується утворення прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8), С-реактивного протеїну, знижується ступінь інфільтрації нейтрофілами легенів, інгібуються процеси фіброзоутворення в легенях, знижується запальна відповідь на легенева інфекція [44].

З'явилися дані щодо позитивного ефекту статинів у хворих на ХОЗЛ, які курять тютюн, шляхом впливу на дефектний апоптоз нейтрофілів та альвеолярних макрофагів, що проявляється сповільненням прогресування легеневої недостатності. Підтверджено, що у хворих на ХОЗЛ II і III стадій під впливом комплексного лікування з використанням статинів відбувається нормалізація ліпідного профілю, показників глікемії, зростання рівня загальних Т-лімфоцитів, натуральних кілерів, зниження експресії моноклеарними молекулами адгезії (CD54) та активісних маркерів (CD25), вмісту С-реактивного білка [20,45]. Крім того, порівняно з групою хворих, які не отримували статини, спостерігали зниження рівня смертності, що пов'язана з серцево-судинними захворюваннями та легеневою гіпертензією [46].

Варто відзначити: відомості щодо застосування статинів у хворих на ХОЗЛ доволі суперечливі, оскільки деякі автори вказують тільки на відсутність негативного впливу та зниження рівня деяких сироваткових прозапальних факторів (С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6), що не є достатнім для зниження ризику і рівня смертності від серцево-судинних захворювань при ХОЗЛ [53]. Зважаючи на це, в останніх переглядах GOLD не рекомендоване використання статинів у хворих на ХОЗЛ без відповідних коморбідних змін із боку серцево-судинної системи [1].

Доволі перспективні в лікуванні ЕД препарати на основі L-аргініну – екзогенного донатора азоту оксиду NO [47]. Головний механізм дії полягає в периферичній вазодилатації, поліпшенні мікроциркуляції, метаболізму, посиленні репаративних процесів, зменшенні явищ нітрозольного й оксидантного стресів і запалення, сприятливому впливові на білковий, жировий і вуглеводний обмін, підвищенні секреції інсуліну [48]. Використання L-аргініну в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ, що поєднане з гіпертонічною хворобою, протягом трьох місяців сприяє зниженню рівня ендотеліну-1 у сироватці крові ($p < 0,05$), поліпшенню функції ендотелію, підвищенню індексу Тіффно, потенціюванню антигіпертензивної терапії, певному відновленню бронхіальної прохідності та структурно-функціональних показників серця, а отже має позитивний вплив на якість життя [49].

Останнім часом зросла частота досліджень функції нирок у хворих на ХОЗЛ, оскільки залучення нирок зумовлює посилення позалегенових коморбідних проявів ХОЗЛ. Особливу зацікавленість викликає формування у хворих на ХОЗЛ так званого кардіо-рено-пульмонального синдрому як комбінації одночасного порушення функції нирок, легень і серцево-судинної системи внаслідок ЕД [55]. Деякі дослідники доводять, що прямий вплив на патогенетичні компоненти кардіоренального синдрому має вітамін D. Так, вітамін D2 – прямий інгібітор синтезу

реніну в юктагломерулярному апараті нирок, гальмує проліферацію гладких м'язів судин нирок, пригнічує активність прозапального ядерного фактора транскрипції каппа Бі (NF- κ B), чим пояснюється зменшення рівня циркулюючого ангіотензину II і, відповідно, менш виражена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та проявів ЕД [56]. На підставі цього автори вважають вітамін D маркером перебігу кардіоренального синдрому при ХОЗЛ, а також терапевтичною мішенню в лікуванні таких хворих [56].

У GOLD останнього перегляду визначена необхідність уточнення даних щодо патогенетичної ролі дефіциту вітаміну D у хворих на ХОЗЛ унаслідок розбіжностей результатів досліджень [1,57].

Отже, визнано необхідність корекції ЕД як провідного фактора розвитку коморбідних уражень серцево-судинної системи у хворих на ХОЗЛ. Однак, незважаючи на численні дослідження, ці питання залишаються дискусійними, оскільки отримані дані часто суперечливі та не дають змоги сформулювати чіткі критерії щодо призначення тієї чи іншої групи препаратів для корекції ЕД, що зумовлює необхідність продовжувати дослідження.

Висновки

1. Провідна роль ендотеліальної дисфункції у формуванні коморбідної патології при ХОЗЛ, насамперед уражень серцево-судинної системи, визначає необхідність комплексного лікування таких хворих, включаючи засоби корекції ендотеліальної дисфункції, особливо у тривалих програмах ведення пацієнтів поза періодом загострення.

2. Зважаючи на складні механізми формування ендотеліальної дисфункції, вибір засобів її корекції має бути персоналізованим і враховувати особливості перебігу основного захворювання та спектр коморбідної патології.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні методів корекції ендотеліальної дисфункції, враховуючи конкретні патогенетичні особливості її розвитку та спектр коморбідної патології в кожного пацієнта.

Фінансування

Дослідження виконане в межах НАР «Деякі закономірності розвитку коморбідних станів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень і можливості їхньої немедикаментозної корекції», № державної реєстрації 0120U101711.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 15.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 29.06.2020

Відомості про авторів:

Лемко О. І., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород.

ORCID ID: [0000-0001-7668-9498](https://orcid.org/0000-0001-7668-9498)

Вантох Н. В., канд. мед. наук, науковий співробітник, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород.

ORCID ID: [0000-0002-1609-3657](https://orcid.org/0000-0002-1609-3657)

Information about authors:

Lemko O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, GI "The Scientific-Practical Medical Centre "Rehabilitation" Health Ministry of Ukraine", Uzhhorod.

Vantiukh N. V., MD, PhD, Researcher, GI "The Scientific-Practical Medical Centre "Rehabilitation" Health Ministry of Ukraine", Uzhhorod.

Сведения об авторах:

Лемко О. И., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» МЗ Украины», г. Ужгород.

Вантюх Н. В., канд. мед. наук, научный сотрудник, ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» МЗ Украины», г. Ужгород.

Список літератури

- [1] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 2020. URL : https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
- [2] Vanfleteren L. E. Does COPD stand for "Comorbidity with Pulmonary Disease"? *European Respiratory Journal*. 2015. Vol. 45. Issue 1. P. 14-17. <https://doi.org/10.1183/09031936.00148014>
- [3] Кочетова Е. В. Оценка коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95. № 4. С. 11-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-11-14>
- [4] Коваленко В. М., Борткевич О. П. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 3. С. 33-43.
- [5] Лемко О. И., Вантюх Н. В. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина I). *Український терапевтичний журнал*. 2017. № 2. С. 91-97.
- [6] Юсупов М. М. Структура коморбідної патології у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень на етапі санаторно-курортного лікування. *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016. № 1. С. 112-116.
- [7] Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort / C. Raherson et al. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018. Vol. 18. Issue 1. P. 117. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0684-7>
- [8] Особливості деяких структурно-функціональних показників шлунків у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в умовах коморбідності з гіпертонічною хворобою / Ю. Г. Бурмак та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2. С. 258-260. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8937>
- [9] Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities / D. M. Mannino et al. *Chest*. 2015. Vol. 148. Issue 1. P. 138-150. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2434>
- [10] Polverino F., Celli B. R., Owen C. A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*. 2018. Vol. 8. Issue 1. P. 1-18. <https://doi.org/10.1177/2045894018758528>
- [11] Лемко О. И., Вантюх Н. В. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. Частина II. *Український терапевтичний журнал*. 2017. № 3. С. 71-77.
- [12] The association of endothelial injury and systemic inflammation with perioperative myocardial infarction / A. Ollila et al. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2019. Vol. 56. Issue 6. P. 674-683. <https://doi.org/10.1177/0004563219873357>
- [13] Смакотина С. А., Бернс С. А., Герасимова Е. Б. Липидснижающие и плейотропные эффекты аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017. Т. 2. № 2. С. 33-42. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-2-33-42>
- [14] Savchenko L. V., Kaidashev I. P. Individual approach to the treatment of obese COPD patients can reduce anthropometric indicators, the level of systemic inflammation and improve the quality of life. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018. Vol. 71. Issue 3. Pt. 1. P. 451-459.
- [15] Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease / A. Vukic Dugac et al. *Medical Hypotheses*. 2014. Vol. 84. Issue 2. P. 155-158. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.11.017>
- [16] Оценка эффективности лазерно-ультразвуковой терапии в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией / В. А. Никитин, Л. В. Васильева, Е. П. Карпукшина, А. В. Попов. *Пульмонология*. 2019. Т. 29. № 1. С. 43-51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51>
- [17] Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases / A. Huerfias et al. *European Respiratory Journal*. 2018. Vol. 51. Issue 4. P. 1700745. <https://doi.org/10.1183/13993003.00745-2017>
- [18] Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией / В. П. Золотницкая и др. *Пульмонология*. 2017. Т. 27. № 6. С. 767-775. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775>
- [19] Rabe K. F., Hurst J. R., Suissa, S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *European Respiratory Review*. 2018. Vol. 27. Issue 149. P. 180057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>
- [20] Оценка эффективности применения аторвастатина и метформина на основании динамики маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ с атеросклерозом на фоне метаболического синдрома (краткое сообщение) / А. С. Ноговицына и др. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013. № 1.
- [21] Опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта (Даксас) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом / Г. Л. Игнатова, Е. В. Блинова, М. С. Бельснер, И. В. Гребнева. *Пульмонология*. 2016. Т. 26. № 3. С. 323-327. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-323-327>
- [22] Мещерякова Н. Н., Белевский А. С., Черняк А. В. Основные принципы реабилитации для больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2014. № 16. С. 61-64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-16-61-64>
- [23] Significant Improvement in Arterial Stiffness After Endurance Training in Patients With COPD / I. Vivodtzev et al. *Chest*. 2010. Vol. 137. Issue 3. P. 585-592. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1437>
- [24] Филатова Ю. И., Перфильева М. В., Чернов А. В. Особенности клиники и терапии хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома. *Молодой ученый*. 2014. № 7. С. 220-222. URL : <https://moluch.ru/archive/66/11112/>
- [25] Ватутин Н. Т., Смирнова А. С. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. *Пульмонология*. 2016. Т. 26. № 3. С. 364-371. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371>
- [26] Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension / L. Wang et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017. Vol. 12. P. 3353-3360. <https://doi.org/10.2147/COPD.S141798>
- [27] Sitbon O., Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *European Respiratory Review*. 2017. Vol. 26. Issue 143. P. 160055. <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2016>
- [28] Acute Effects of Aerosolized Iloprost in COPD Related Pulmonary Hypertension – A Randomized Controlled Crossover Trial / L. Boeck, M. Tamm, P. Grendelmeier, D. Stolz. *PLOS ONE*. 2012. Vol. 7. Issue 12. P. e52248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052248>
- [29] Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study / V. V. McLaughlin et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Vol. 65. Issue 10. P. A1538. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(15\)61538-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(15)61538-8)
- [30] Иванов К. И. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии некоторых форм легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2017. Т. 27. № 6. С. 803-810. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-803-810>
- [31] Шмалец А. А., Горбачевский С. В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология*. 2016. Т. 26. № 1. С. 85-91. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91>
- [32] Riociguat for treatment of pulmonary hypertension in COPD: a translational study / A. Pichl et al. *European Respiratory Journal*. 2019. Vol. 53. Issue 6. P. 1802445. <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2018>
- [33] Efficacy of bosentan in the treatment of pulmonary hypertension: a prospective study focusing on safety and efficacy in patients with COPD / N. Hussain et al. *Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research*. 2018. Vol. 5. Issue 2. P. 67-72. <https://doi.org/10.15406/jlpr.2018.05.00164>
- [34] Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials / F. J. Martinez et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 198. Issue 10. P. 1268-1278. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2493OC>
- [35] Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Promising Medication for Chronic Obstructive Pulmonary Disease? / I. E. Vasileiadis, C. A. Goudis, P. T. Giannakopoulou, T. Liu. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018. Vol. 15. Issue 2. P. 148-156. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1432034>
- [36] Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition as an Adjunct to Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. J. Curtis et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 194. Issue 11. P. 1349-1357. <https://doi.org/10.1164/rccm.201601-0094OC>
- [37] Подзолков В. И., Писарев М. В., Затеишкова Д. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учетом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23. № 11. С. 89-95. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-89-95>
- [38] Bolleva L. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant arterial hypertension and its correction by telmisartan plus amlodipine fixed combination. *European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 48. P. PA4617. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA4617>
- [39] The effect of ivabradine on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Mahmoud et al. *Clinical Medicine*. 2016. Vol. 16. Issue 5. P. 419-422. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-419>
- [40] Effects of Ivabradine in Patients with COPD and Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study / G. Caminiti et al. *ES Pharmacology and Toxicology*. 2018. Vol. 6. Issue 5. P. 343-348.

- [41] Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией / В. А. Никитин, Е. В. Гостева, Л. В. Пышнограева, Л. В. Васильева. *Пульмонология*. 2015. Т. 25. № 4. С. 440-446. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-440-446>
- [42] Baker J. G., Wilcox R. G. β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*. 2016. Vol. 72. Issue 3. P. 271-276. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208412>
- [43] Beta-blockers in COPD: time for reappraisal / B. Lipworth et al. *European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 48. Issue 3. P. 880-888. <https://doi.org/10.1183/13993003.01847-2015>
- [44] Крахмалова Е. О., Харченко Ю. Е. Приверженность к терапии статинами у пациентов с ХОЗЛ и ИБС. *Здоров'я України*. 2014. № 4 (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). С. 34-35.
- [45] Wu W.-T., Chen C.-Y. Protective Effect of Statins on Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Nationwide Retrospective, Matched Cohort Study. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 3104. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59828-0>
- [46] Effectiveness of long-term using statins in COPD – a network meta-analysis / Y. Lu et al. *Respiratory Research*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 17. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0984-3>
- [47] Formulation, preclinical and clinical evaluation of a new submicronic arginine respiratory fluid for treatment of chronic obstructive pulmonary disorder / V. P. Rathor et al. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016. Vol. 24. Issue 1. P. 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.sjps.2015.03.010>
- [48] Волошина Л. О. Оцінка ефективності застосування Ларгініну аспартату в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності та кардіоваскулярного ризику. *Український терапевтичний журнал*. 2016. № 4. С. 63-70.
- [49] Дронь Л. А., Куленицька І. Г. Поліпшення ендотеліальної функції та функції зовнішнього дихання у пацієнтів з коморбідністю (артеріальна гіпертензія та хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня) шляхом застосування донатора азоту оксиду – L-аргініну. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2018. № 4. С. 66-72. <https://doi.org/10.30978/TB2018-4-66>
- [50] Vézina F.-A., Cantin A. M. Antioxidants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018. Vol. 5. Issue 4. P. 277-288. <https://doi.org/10.15326/jcopd.5.4.2018.0133>
- [51] Personalized medicine for patients with COPD: where are we? / F. M. Franssen et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019. Vol. 14. P. 1456-1484. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175706>
- [52] Ступницька Г. Я. Ефективність використання телмісартану у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім метаболічним синдромом. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 89-94.
- [53] Statins in the treatment of COPD and asthma-where do we stand? / J. Y. So, S. Dhungana, J. J. Beros, G. J. Criner. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018. Vol. 40. P. 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.01.001>
- [54] Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study / R. M. Mroz et al. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2015. Vol. 66. Issue 1. P. 111-128.
- [55] Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy / Y. Fedeli et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017. Vol. 12. P. 443-450. <https://doi.org/10.2147/COPD.S119390>
- [56] Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В. Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль витамина D. *Пульмонология*. 2018. Т. 28. № 5. С. 613-621. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-5-613-621>
- [57] Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists / N. Kokturk et al. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018. Vol. 12. Issue 2. P. 382-397. <https://doi.org/10.1111/crj.12588>
- [58] likuvannya [Structure of co-morbid pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease at the stage of sanatorium-resort treatment]. *Tuberkuloz, leheniv khvorob, VIL-infektsiya*, (1), 112-116. [in Ukrainian].
- [7] Raherison, C., Ouaalaya, E. H., Bernady, A., Casteigt, J., Nocent-Eijnani, C., Falque, L., Le Guillou, F., Nguyen, L., Ozier, A., & Molimard, M. (2018). Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1), Article 117. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0684-7>
- [8] Burmak, Yu. G., Treumova, S. I., Petrov, E. E., Ivanytskaya, T. A., & Ivanytsky, I. V. (2018). Osoblyvosti deiaknykh strukturno-funktsionalnykh pokaznykiv shlunochkiv u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoruvannya lehen v umovakh komorbidnosti z hipertonichnoiu khvoroboiu [Peculiarities of some structural-functional indicators of ventricles in patients with chronic obstructive lung disease in conditions of comorbidity with arterial hypertension]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (2), 258-260. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8937> [in Ukrainian].
- [9] Mannino, D. M., Higuichi, K., Yu, T., -Ch., Zhou, X., Li, Y., Tian, H., & Suh, K. (2015). Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest*, 148(1), 138-150. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2434>
- [10] Polverino, F., Celli, B. R., & Owen, C. A. (2018). COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*, 8(1), 1-18. <https://doi.org/10.1177/2045894018758528>
- [11] Lemko, O. I., & Vanyukh, N. V. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta yii mistse v patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoruvannya lehen. Chastyna II [Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Chapter II]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (3), 71-77. [in Ukrainian].
- [12] Ollila, A., Vikatmaa, L., Virolainen, J., Nisula, S., Lakkisto, P., Vikatmaa, P., Tikkanen, I., Venermo, M., & Pettilä, V. (2019). The association of endothelial injury and systemic inflammation with perioperative myocardial infarction. *Annals of Clinical Biochemistry*, 56(6), 674-683. <https://doi.org/10.1177/0004563219873357>
- [13] Smakotina, S. A., Berns, S. A., & Gerasimova, E. B. (2017). Lipidsnizhuyushchie i pleiotropnye efekty atorvastatina u patsientov s khronicheskoi obstruktyvnoi boleznyu legkikh [Lipid-lowering and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*, 2(2), 33-42. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-2-33-42> [in Russian].
- [14] Savchenko, L. V., & Kaidashev, I. P. (2018). Individual approach to the treatment of obese COPD patients can reduce anthropometric indicators, the level of systemic inflammation and improve the quality of life. *Wiadomosci Lekarskie*, 71(3, Pt. 1), 451-459.
- [15] Vukic Dugac, A., Ruzic, A., Samarzija, M., Badovinac, S., Kehler, T., & Jakopovic, M. (2014). Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Medical Hypotheses*, 84(2), 155-158. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.11.017>
- [16] Nikitin, V. A., Vasil'eva, L. V., Karpukhina, E. P., & Popov, A. V. (2019). Otsenka effektivnosti lazerno-ul'trazvukovoi terapii v kompleksnom lechenii khronicheskoi obstruktyvnoi bolezni legkikh s soputstvuyushchei arterial'noi gipertenziei [Efficacy of laser and ultrasound therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity]. *Pul'monologiya*, 29(1), 43-51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51> [in Russian].
- [17] Huertas, A., Guignabert, C., Barberà, J. A., Bärtsch, P., Bhattacharya, J., Bhattacharya, S., Bonsignore, M. R., Dewachter, L., Dinh-Xuan, A. T., Dorfmueller, P., Gladwin, M. T., Humbert, M., Kotsimbos, T., Vassiliakopoulos, T., Sanchez, O., Savale, L., Testa, U., & Wilkins, M. R. (2018). Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases. *European Respiratory Journal*, 51(4), Article 1700745. <https://doi.org/10.1183/13993003.00745-2017>
- [18] Zolotnitskaya, V. P., Kuzubova, N. A., Titova, O. N., Surkova, E. A., & Shumilov, A. A. (2017). Vozmozhnosti korektsii kapillyarnogo krovoobrashcheniya v legkikh u patsientov s khronicheskoi obstruktyvnoi boleznyu legkikh s sochetannoi patologiei [An opportunity to improve pulmonary capillary circulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity]. *Pul'monologiya*, 27(6), 767-775. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775> [in Russian].
- [19] Rabe, K. F., Hurst, J. R., & Suissa, S. (2018). Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *European Respiratory Review*, 27(149), Article 180057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>
- [20] Nogovitsyna, A. S., Nikitin, A. V., Lykina, I. V., Grethetsenko, M. N., & Kolcheva, A. N. (2013). Otsenka effektivnosti primeneniya atorvastatina i metformina na osnovanii dinamiki markerov sistemnogo vospaleniya u bol'nykh KHOBL s aterosklerozom na fone metabolicheskogo sindroma (kratkoe soobshchenie) [Evaluation of the effectiveness of the atorvastatin and the metformin according to the dynamics of the markers of systemic inflammation in COPD patients with atherosclerosis on the background of metabolic syndrome]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, (1). [in Russian].
- [21] Ignatova, G. L., Blinova, E. V., Bel'sner, M. S., & Grebneva, I. V. (2016). Opyt primeneniya selektivnogo inhibitora fosfodiesterazy-4 roflumilasta (Daksas) u patsientov s khronicheskoi obstruktyvnoi boleznyu legkikh i metabolicheskim sindromom [An experience of therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome with selective phosphodiesterase4 inhibitor roflumilast]. *Pul'monologiya*, 26(3), 323-327. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-323-327> [in Russian].

References

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2020). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report)*. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
- [2] Vanfleteren, L. E. (2015). Does COPD stand for «Comorbidity with Pulmonary Disease»? *European Respiratory Journal*, 45(1), 14-17. <https://doi.org/10.1183/09031936.00148014>
- [3] Kochetova, E. V. (2017). Otsenka komorbidnosti u bol'nykh khronicheskoi obstruktyvnoi boleznyu legkikh [Assessment of comorbidity in those suffering from chronic obstructive pulmonary disease]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, 95(4), 11-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-11-14> [in Russian].
- [4] Kovalenko, V. M., & Bortkevych, O. P. (2019). Komorbidnist: vyznachennia, mozhylyvi napriamky diahnostyky ta likuvannya [Comorbidity: definition, possible ways to diagnostics and treatment]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*, (3), 33-43. [in Ukrainian].
- [5] Lemko, O. I., & Vanyukh, N. V. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta yii mistse v patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoruvannya lehen (Chastyna I) [Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (Chapter I)]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (2), 91-97. [in Ukrainian].
- [6] Yusupalieva, M. M. (2016). Struktura komorbidnoi patolohii u khvorykh iz khronichnym obstruktyvnym zakhvoruvanniam lehen na etapi sanatorno-kurortnoho

- [22] Mescheryakova, N. N., Belevskiy, A. S., & Chernykh, A. V. (2014). Osnovnye printsipy reabilitatsii dlya bol'nykh s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'yu legkikh [Basic principles of rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Meditsinskiy sovet*, (16), 61-64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-16-61-64> [in Russian].
- [23] Vivodtzev, I., Minet, C., Wuyam, B., Borel, J. C., Vottero, G., Monneret, D., Baguet, J. P., Lévy, P., & Pépin, J. L. (2010). Significant Improvement in Arterial Stiffness After Endurance Training in Patients With COPD. *Chest*, 137(3), 585-592. <https://doi.org/10.1378/chest.109-1437>
- [24] Filatova, Yu. I., Perfil'eva, M. V., & Chernov, A. V. (2014). Osobennosti kliniki i terapii khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'i legkikh na fone metabolicheskogo sindroma [Features of the clinic and treatment of chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome]. *Molodoi uchenyi*, (7), 220-222. <https://moluch.ru/archive/66/11112/> [in Russian].
- [25] Vatutin, N. T., & Smirnova, A. S. (2016). Komorbidnost' khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'i legkikh i serdечно-сосудистой patologii: osobennosti lecheniya [Treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease]. *Pul'monologiya*, 26(3), 364-371. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371> [in Russian].
- [26] Wang, L., Jin, Y. Z., Zhao, Q. H., Jiang, R., Wu, W. H., Gong, S. G., He, J., Liu, J., & Jing, Z. C. (2017). Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 3353-3360. <https://doi.org/10.2147/COPD.S141798>
- [27] Sitbon, O., & Vonk Noordegraaf, A. (2017). Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *European Respiratory Review*, 26(143), Article 160055. <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2016>
- [28] Boeck, L., Tamm, M., Grendelmeier, P., & Stoiz, D. (2012). Acute Effects of Aerosolized Iloprost in COPD Related Pulmonary Hypertension – A Randomized Controlled Crossover Trial. *PLOS ONE*, 7(12), Article e52248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052248>
- [29] McLaughlin, V. V., Channik, R., Chin, K., Frey, A., Gaine, S., Ghofrani, A., Hoeper, M., Lang, I., Preiss, R., Rubin, L. J., Simonneau, G., Sitbon, O., Stefani, M., Tapson, V., & Galis, N. (2015). Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10), Article A1538. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(15\)61538-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(15)61538-8)
- [30] Ivanov, K. I. (2017). Stimulyatory rastvorimoi guanilatsiklaza i inhibitory fosfodiesterazy 5-go tipa v terapii nekotorykh form legochnoi gipertenzii [Soluble guanylate cyclase stimulators and phosphodiesterase-5 inhibitors in therapy of some groups of pulmonary hypertension]. *Pul'monologiya*, 27(6), 803-810. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-803-810> [in Russian].
- [31] Shmalts, A. A., & Gorbachevskiy, S. V. (2016). Riotsigvat i sildenafil v lechenii legochnoi gipertenzii: skhodstva i razlichiya [Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference]. *Pul'monologiya*, 26(1), 85-91. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91> [in Russian].
- [32] Pichl, A., Sommer, N., Bednorz, M., Seimez, M., Hadzic, S., Kuhnert, S., Kraut, S., Roxlau, E. T., Kojonazarov, B., Wilhelm, J., Gredic, M., Gall, H., Tello, K., Richter, M. J., Pak, O., Petrovic, A., Hecker, M., Schermuly, R. T., Grimminger, F., Seeger, W., ... Weissmann, N. (2019). Riociguat for treatment of pulmonary hypertension in COPD: a translational study. *European Respiratory Journal*, 53(6), Article 1802445. <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2018>
- [33] Hussain, N., Zuberi, F. F., Rehana, K., Ashraf, S., Jamal, A. N., Khawar, S., Mehmood, T., & Maheshwary, N. (2018). Efficacy of bosentan in the treatment of pulmonary hypertension: a prospective study focusing on safety and efficacy in patients with COPD. *Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research*, 5(2), 67-72. <https://doi.org/10.15406/jlpr.2018.05.00164>
- [34] Martinez, F. J., Rabe, K. F., Calverley, P., Fabbri, L. M., Sethi, S., Pizzichini, E., McIvor, A., Anzueto, A., Alagappan, V., Siddiqui, S., Reisner, C., Zetterstrand, S., Roman, J., Purcayastha, D., Bagul, N., & Rennard, S. I. (2018). Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(10), 1268-1278. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2493OC>
- [35] Vasileiadis, I. E., Goudis, C. A., Giannakopoulou, P. T., & Liu, T. (2018). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Promising Medication for Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15(2) 148-156. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1432034>
- [36] Curtis, K. J., Meyrick, V. M., Mehta, B., Hajj, G. S., Li, K., Montgomery, H., Man, W. D.-C., Polkey, M. I., & Hopkinson, N. S. (2016). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition as an Adjunct to Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194(11), 1349-1357. <https://doi.org/10.1164/rccm.201601-0094OC>
- [37] Podzolkov, V. I., Pisarev, M. V., & Zateyshchikova, D. A. (2018). Blokatory angiotenzinovykh retseptorov: ratsional'nyi vybor s uchetom vliyaniya na kardiovaskulyarnyi risk i soputstvuyushchie zabolevaniya [Angiotensin receptor blockers: rational prescription tailored to the cardiovascular risk and comorbidities]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 23(11), 89-95. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-89-95> [in Russian].
- [38] Bolieva, L. (2016). Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant arterial hypertension and its correction by telmisartan plus amlodipine fixed combination. *European Respiratory Journal*, 48, Article PA4617. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA4617>
- [39] Mahmoud, K., Kassem, H. H., Baligh E., ElGamil, U., & Akf, Y. (2016). The effect of ivabradine on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine*, 16(5), 419-422. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-419>
- [40] Caminiti, G., Zarzana, A., Selli, S., Mottella, V., Cardaci, V., & Volterrani, M. (2018). Effects of Ivabradine in Patients with COPD and Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *ES Pharmacology and Toxicology*, 6(5), 343-348.
- [41] Nikitin, V. A., Gosteva, E. V., Pyshnograeva, L. V., & Vasil'eva, L. V. (2015). Kombinirovannaya terapiya bisoprololom i amlodipinom u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'yu legkikh s arterial'noi gipertenziei [Combination therapy with bisoprolol and amlodipine in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension]. *Pul'monologiya*, 25(4), 440-446. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-440-446> [in Russian].
- [42] Baker, J. G., & Wilcox, R. G. (2017). β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*, 72(3), 271-276. <https://doi.org/10.1136/thorax-2016-208412>
- [43] Lipworth, B., Wedzicha, J., Devereux, G., Vestbo, J., & Dransfield, M. T. (2016). Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *European Respiratory Journal*, 48(3), 880-888. <https://doi.org/10.1183/13993003.01847-2015>
- [44] Krakhmalova, E. O., & Kharchenko, Yu. E. (2014). Priverzhennost' k terapii statinami u patients s kHoZL i IBS [Adherence to statin therapy among patients with COPD and CHD]. *Zdorovia Ukrainy*, (4. Kardiologiya. Revmatologiya. Kardiokhirurhiya), 34-35. [in Russian].
- [45] Wu, W. -T., & Chen, C. -Y. (2020). Protective Effect of Statins on Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Nationwide Retrospective, Matched Cohort Study. *Scientific Reports*, 10(1), Article 3104. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59828-0>
- [46] Lu, Y., Chang, R., Yao, J., Xu, X., Teng, Y., & Cheng, N. (2019). Effectiveness of long-term using statins in COPD – a network meta-analysis. *Respiratory Research*, 20(1), Article 17. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0984-3>
- [47] Rathor, V. P., Chugh, P., Ali, R., Bhatnagar, A., Haque, S. E., Bhatnagar, A., & Mittal, G. (2016). Formulation, preclinical and clinical evaluation of a new submicron arginine respiratory fluid for treatment of chronic obstructive pulmonary disorder. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(1), 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.010>
- [48] Voloshyna, L. O. (2016). Otsinka efektyvnosti zastosuvannya Largininu aspartatu v kompleksnomu likuvanni khvorykh na osteoartroz z vysokym rivnem komorbidnosti ta kardiovaskularnoho ryzyku [The evaluation of efficacy of L-arginine aspartate in the complex treatment of patients with osteoarthritis with the high levels of comorbidity and cardiovascular risk]. *Ukrainskyi terapiychnyi zhurnal*, (4), 63-70. [in Ukrainian].
- [49] Dron, L. A., & Kupnyovska, I. H. (2018). Polipshennia endotelialnoi funktsii ta funktsii zovnishnoho dykhannia u patsientiv z komorbidnistiu (arterialna hipertenzia ta khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen III stupenia) shliakhom zastosuvannya donatora azotu oksydu – L-argininu [Improvement of endothelial function and external respiration in patients with comorbidity of hypertension and stage III chronic obstructive pulmonary disease, using nitric oxide donor – L-arginine]. *Tuberkuloz, lehenyvi khvorybi, VIL-infektsiya*, (4), 66-72. <https://doi.org/10.30978/TB2018-4-66> [in Ukrainian].
- [50] Vézina, F.-A., & Cantin, A. M. (2018). Antioxidants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 5(4), 277-288. <https://doi.org/10.15326/jcopd.5.4.2018.0133>
- [51] Franssen, F. M., Alter, P., Bar, N., Benedikter, B. J., Iurato, S., Maier, D., Maxheem, M., Roessler, F. K., Spruit, M. A., Vogelemeier, C. F., Wouters, E. F., & Schmeck, B. (2019). Personalized medicine for patients with COPD: where are we? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14, 1465-1484. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175706>
- [52] Stupnitska, G. Ya. (2014). Efektyvnist vykorystannia telmisartanu u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen iz suputnim metabolichnym syndromom [Efficiency of telmisartan in patients with chronic obstructive pulmonary disease accompanied with metabolic syndrome]. *Ukrainskyi terapiychnyi zhurnal*, (2), 89-94. [in Ukrainian].
- [53] So, J. Y., Dhungana, S., Beros, J. J., & Criner, G. J. (2018). Statins in the treatment of COPD and asthma-where do we stand? *Current Opinion in Pharmacology*, 40, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.01.001>
- [54] Mroz, R. M., Lisowski, P., Tycinska, A., Bierla, J., Trzeciak, P. Z., Minarowski, L., Milewski, R., Lisowska, A., Boros, P., Sobkowicz, B., Duszewska, A. M., Chyczewska, E., Musial, W. J., & MacNee, W. (2015). Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 66(1), 111-128.
- [55] Fedeli, U., De Giorgi, A., Gennaro, N., Ferroni, E., Gallerani, M., Mikhailidis, D. P., Manfredini, R., & Fabbian, F. (2017). Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 443-450. <https://doi.org/10.2147/COPD.S119390>
- [56] Bolotova, E. V., Yavlyanskaya, V. V., & Dudnikova, A. V. (2018). Kardiorenal'nye vzaimootnosheniya u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'oyu legkikh: rol' vitamina D [Cardiorenal relationships and a role of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*, 28(5), 613-621. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-5-613-621> [in Russian].
- [57] Kokturk, N., Baha, A., Oh, Y. -M., Young Ju, J., & Jones, P. W. (2018). Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(2), 382-397. <https://doi.org/10.1111/crj.12588>

Сучасний стан хірургічного лікування пацієнток із тубулярною груддю II типу (огляд літератури)

А. А. Костенко^{*А,Е}, С. П. Галич^{А,Е,В}, О. Ю. Дабіжа^{В,С}, К. А. Самко^В, Д. В. Боровик^В

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

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

Ключові слова:

тубулярні груди, аномалія розвитку грудей, хірургія молочної залози, реконструкція грудей.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 146-151

*E-mail:

alena_kostenko@i.ua

Мета роботи – проаналізувати відомості наукової літератури, узагальнити сучасні погляди на хірургічне лікування тубулярних грудей II типу та виявити причини незадовільних результатів.

Тубулярні груди належать до вроджених мальформацій сполучної тканини, що проявляються в пубертатному періоді та викликають чималий психологічний дискомфорт у жінок. Більшість авторів відзначають, що II тип тубулярної груді є найпоширенішим під час звернення пацієнток у клініку для виконання корективної операції. Корекція II типу – реконструктивна операція, що характеризується низкою труднощів. Завдання такої операції полягає не тільки у створенні об'єму нижнього полюса груді в разі його дефіциту, але й у формуванні надійного чохла для імплантата при ригідності власних м'яких тканин, забезпеченні рівності контуру нижнього полюса.

Нині запропоновано багато хірургічних методик для вирішення цих завдань, як-от С. Puckett і M. Concannon (1990), L. Ribeiro (1998), E. Muti (1996), A. Mandrekas (2003) і сучасні модифікації, набувають популярності методики ліпофілінгу тубулярної груді, проте всі вони мають низку недоліків.

Висновки. Високий рівень ускладнень і відсутність універсальної методики корекції тубулярних грудей II типу зумовлюють необхідність удосконалення хірургічного лікування цієї патології.

Key words:

tubular breast, congenital breast abnormalities, breast surgery, breast reconstruction.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (1), 146-151

Current state of surgical treatment for patients with tubular breast type II (a literature review)

A. A. Kostenko, S. P. Galych, O. Yu. Dabizha, K. A. Samko, D. V. Borovyk

The aim of the study – to analyze the modern literature, summarize current approaches to surgical treatment of tubular breast type II and identify the causes of poor results.

Tubular breast deformity relates to congenital connective tissue malformations, occurs in puberty and causes a great deal of psychological discomfort to women. The majority of authors note that type II of tubular breast is the most common among patients referred to clinic for a surgical correction. In fact, the correction of this type of malformation is a reconstructive procedure associated with a number of challenges. The goal of such operation is not only to increase a volume of the breast lower pole, but also to cover the implant maximally using soft tissues to achieve a normal lower pole contour. To date, a number of surgical techniques have been proposed to address these problems, such as C. Puckett and M. Concannon (1990), L. Ribeiro (1998), E. Muti (1996), A. Mandrekas (2003) and their modern modifications. Fat grafting techniques in treatment of tubular breast are also getting popular, but all have some drawbacks.

Conclusions. A high level of complications and the absence of a universal method for correction of tubular breast type II are preconditions for improving the surgical technique to correct this pathology.

Ключевые слова:

тубулярная грудь, аномалия развития груди, хирургия молочной железы, реконструкция груди.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 146-151

Современное состояние хирургического лечения пациенток с тубулярной грудью II типа (обзор литературы)

А. А. Костенко, С. П. Галич, А. Ю. Дабіжа, К. А. Самко, Д. В. Боровик

Цель работы – проанализировать данные научной литературы, обобщить современные взгляды на хирургическое лечение тубулярной груді II типа и установить причины неудовлетворительных результатов.

Тубулярная грудь относится к врожденным мальформациям соединительной ткани, проявляется в пубертатном периоде и вызывает большой психологический дискомфорт у женщин. Большинство авторов отмечают, что II тип тубулярной груді является самым распространенным при обращении пациенток в клинику для выполнения корригирующей операции. Коррекция II типа – реконструктивная операция, которая характеризуется рядом сложностей. Задача такой операции заключается не только в создании объема нижнего полюса груді при его дефиците, но и в формировании надежного чехла для имплантата при ригидности собственных мягких тканей, обеспечении ровности контура нижнего полюса. Предложено много хирургических методик для решения этих задач, а именно С. Puckett и M. Concannon (1990), L. Ribeiro (1998), E. Muti (1996), A. Mandrekas (2003) и их современные модификации, приобретают популярность и методики липофилинга тубулярной груді, однако все они имеют ряд недостатков.

Выводы. Высокий уровень осложнений и отсутствие универсальной методики коррекции тубулярной груді II типа обуславливают необходимость совершенствования хирургического лечения этой патологии.

Сучасна назва аномалії розвитку «тубулярні груди» має латинське походження, *tuberous* означає випинання [1]. Термін використовують на позначення ураження грудей від появи ознак тубулярності (фіброзне кільце навколо ареоли при гіпоплазії молочних залоз або ізольованій ареолярній протрузії) до розвитку грижоподібного випинання паренхіми груді, формування мегаареоли та птозу залозистої тканини [2–4].

Більшість авторів класифікують тубулярні груди як мальформації сполучної тканини, що проявляються в пубертатному періоді [5–8]. Аномалію діагностують порівняно рідко, вона характеризується високою частотою асиметрії, є одно- чи двобічною [9, 10]. Більшість пацієнток мають дефіцит об'єму молочних залоз і білатеральну тубулярну деформацію [6, 11, 12].

За даними R. Somogyi та M. Brown (2015), 2 % пацієнток, які звертаються до хірурга для первинного ендотезування, мають тубулярні груди [13]. У спостереженнях A. Mandrekas (2006) визначено, що 3 % операцій на молочних залозах виконують пацієнткам, які мають тубулярні груди [14].

Klinger M. і Muti E. вважають цю патологію вродженою [5, 15]. Немає доказів, що патологія спричинена екологічними факторами [16]. Є думка, пов'язана з наявністю сімейних випадків, що патологія передається генетично [5, 17].

Є кілька класифікацій патології: E. Muti (1996), J. Grolleau et al. (1999), D. von Heimburg (2006) [7, 9, 18]. Найпоширенішою є класифікація J. Grolleau et al. (1999), за якою розрізняють 3 типи тубулярної груді: тип I – дефіцит нижнього медіального квадранта; тип II – звуження основи груді в поєднанні з дефіцитом залозистої тканини нижніх квадрантів; тип III – дефіцит залозистої тканини всіх чотирьох квадрантів і звуження основи груді й у горизонтальному, й у вертикальному напрямках.

У 2013 р. M. Costagliola [4] модифікував класифікацію J. Grolleau, додавши тип 0, який характеризується ізольованим грижоподібним випинанням ареоли та нормальною базою груді.

На жаль, масштабні епідеміологічні дослідження випадків тубулярних грудей досі не здійснили. Автори, які досліджували патологію, описували співвідношення типів тубулярної груді, виходячи з власних спостережень. Більшість дослідників визначають II тип тубулярної груді (за класифікацією J. Grolleau et al.) як найчастіший під час звернення для коригувальної операції. За даними Javier Oroz-Torres (2014), пацієнтки з типом II тубулярної груді звертаються у клініку частіше (54,76 %), ніж з типом I чи III [6]. У спостереженнях A. Foustanos (2006) 50 % пацієнток із тубулярною груддю мали тип II [19]. У дослідженні E. Delay (2013) зареєстровано 61 % пацієнток із тубулярною груддю типу II [8], A. Kolker (2015) – 51 % [11], а C. Silva-Vergara (2018) – 68,4 % [20].

Кожен випадок тубулярних грудей особливий. Інколи під час огляду пацієнтки можна виявити лише фіброзне кільце навколо ареоли. Це може не турбувати жінку, як і невелике випинання сосково-ареолярного комплексу (тип 0 за M. Costagliola) [4]. Хірурги також не надають значення таким ознакам, але під час різних операцій визначають ригідність тканин залози, підвищену кровоточивість, нерівність контуру груді; це призводить до субоптимального естетичного результату.

Уперше методику лікування цієї патології запропонували T. Rees і S. Aston у 1976 р. [21]. Вони описали радіальні розрізи на задній частині залози, для розширення основи груді й виконували корекцію мегаареоли.

У пацієнток із невеликим об'ємом залози C. Puckett і M. Concannon (1990) запропонували методику, яка полягає у високій дисекції молочної залози вздовж глибокої фасції та розсіканні її по задній поверхні частково, зверху вниз, у косому напрямі. Нижній клапоть залози розгортається та частково покриває ендотез (встановлений під великий грудний м'яз) у нижньому полюсі. Шляхом ремоделювання залози авторам вдалося досягти задовільних естетичних результатів у 71 % пацієнток. Але в інших жінок зареєстрували таке ускладнення, як подвійна субмамарна складка («double-bubble»), що потребувало повторної корекції [22]. На думку деяких авторів, методика, з одного боку, дає змогу сформувати залозистий клапоть достатнього розміру, щоб покрити імплант у нижньому полюсі, а з іншого, створює ризик порушення кровопостачання клаптя та його атрофії в післяопераційному періоді. У віддаленому післяопераційному періоді це може зумовити ефект «double-bubble», призвести до нерівності контуру нижнього полюса груді та пальпачії краю імплантата [23].

Для пацієнток із достатнім об'ємом тканин нижнього полюса L. Ribeiro (1998) запропонував методику, що полягає в розсіканні залози в горизонтальній площині до фасції великого грудного м'яза. Верхній клапоть, що живить ареолу, з частиною залозистої тканини має становити майже 1/3 загального об'єму залози, а 2/3 – нижній клапоть, кровопостачання якого здійснюється IV, V, VI міжреберними артеріями. Далі нижній клапоть загортають донизу навколо горизонтальної осі, заповнюючи об'єм нижніх квадрантів, що відсутні. Край загорнутого нижнього клаптя фіксують до глибокої фасції [24]. Потрібно відзначити, що розробка цієї методики прямо залежала від естетичних уподобань жінок (станом на 1998 р.), які вважали за краще мати груди невеликого об'єму. Але нині абсолютна більшість пацієнток бажають збільшити об'єм грудей разом із реконструктивною операцією. L. Ribeiro зазначає, що процедура дає змогу виконати вживлення імплантатів субгландулярно або субмускулярно через періареолярний розріз. Проте ця методика може бути використана для мінімального відсотка пацієнток, які мають достатній об'єм залози і не бажають його збільшувати.

Хірургічна методика лікування тубулярної груді з малим об'ємом молочної залози запропонована E. Muti (1996). Методика базується на деєпідермізації ромбоподібної ділянки шкіри ареоли та нижнього полюса груді від соска до субмамарної складки з наступним виділенням залозистого клаптя з частини залози, що випинається в ареолу. Далі клапоть підгортають всередину, фіксують внутрішніми швами, створюючи дублікатуру в нижньому полюсі груді, де наявний дефіцит об'єму. Імплант устанавлюють субгландулярно, виконують ушивання ареоли та тканин нижнього полюса з формуванням вертикального рубця. Автор описує задовільні післяопераційні результати [7]. Однак, із нашого досвіду, пацієнтки не бажають мати післяопераційний вертикальний рубець і надають перевагу технікам із періареолярним доступом.

Найпопулярнішою операцією нині є методика А. Mandrekas (2003) у поєднанні з ендопротезуванням. Вона полягає в частковій мобілізації центральної частини молочної залози через періареоларний доступ, виведенні її в рану, розсіканні мобілізованої частини навіпіл (щоб нівелювати фіброзне кільце) та розподіленні її на поверхні імпланту з можливою фіксацією залозистого клаптя черезшкірно у проекції нової субмамарної складки. Дисекцію залози автор виконує так, що в нижньому полюсі залишається тільки шкірний чохол. Операцію завершують циркуляреоларною мастопексією для зменшення мегаареоли. Методика А. Mandrekas дійсно вирішує багато питань у корекції тубулярної груді, зокрема запобігає утворенню «double-bubble» шляхом розсікання фіброзного кільця та ремоделювання залози. У 2003 р. автор описує хороші естетичні результати в усіх 11 прооперованих пацієнток. Аналізуючи результати своїх досліджень через 10 років, автор описує ускладнення корекції тубулярних грудей.

Найпоширенішими загальними ускладненнями А. Mandrekas вважає набряки та синці. Автор наголошує: ускладнення істотно виражені й очікувані майже в кожному спостереженні, й потрібно заздалегідь попереджати пацієнток, щоб вони адекватно сприйняли ці ускладнення, вперше побачивши свої груди після операції. Формування гематоми – також доволі поширене ускладнення, тому автор підкреслює важливість ретельного гемостазу, але вважає недоцільним встановлення активних дренажів.

Наступне ускладнення, на якому концентрує увагу автор, – некроз шкіри в нижньому полюсі груді. Методика потребує підшкірної дисекції в нижній половині груді, тому під час формування адекватного шкірного чохла важливе значення має товщина клаптя, обережне використання електроножа. Також під час високої префекторальної дисекції можна пошкодити 4 і 5 міжреберні нерви, що може призвести до порушення чутливості сосково-ареоларного комплексу.

Автор аналізує також ризик розвитку капсульної контрактури у віддаленому післяопераційному періоді. На його думку, ризик розвитку капсульної контрактури не більше того, що наявний під час первинного ендопротезування. Капсульну контрактуру (Baker III) А. Mandrekas зареєстрував тільки в одній пацієнтці з післяопераційною гематомою [1,3,14,25].

Незважаючи на позитивні риси цієї методики, дослідження, здійснені деякими авторами, показують: сформовані залозисті клапті не в усіх випадках дають змогу вкрити нижній полюс імпланту, тому не завжди вдається фіксувати їх до нової субмамарної складки. Отже, у віддаленому післяопераційному періоді вони можуть скорочуватися, що призводить до нерівності контуру нижнього полюса та пальпації імпланту [23].

Наведені методики є базовими в корекції тубулярної груді. Протягом останніх 10 років автори здебільшого вдосконалювали одну з них. У роботі В. Kumaг увагу акцентовано на ускладненнях, що виникають після корекції тубулярної груді за описаними методиками, як-от післяопераційне розширення ареоли та незадовільна якість рубців. Автор зазначає, що недостатнє розсічення звужувальних фіброзних тяжів і надмірна шкірна дисекція можуть призвести до недостатньої

корекції звуженої основи грудей і дефіциту об'єму нижнього полюса, обмежити розтягування м'яких тканин, що відбувається у віддаленому післяопераційному періоді завдяки імпланту. Автор вважає, що використання клаптів у поєднанні з ендопротезуванням може призводити до розвитку поодиноких деформацій контуру нижнього полюса груді, що пальпуються та візуалізуються через шкіру. З-поміж ускладнень В. Kumaг зареєстрував також повторне випинання залози через ареолу, дистонію ареоли і «double-bubble» [16].

Узявши за основу техніку С. Puckett і М. Concannon, J. Oroz-Torres (2014) запропонував ремоделювати залозу так: виконувати високу префекторальну дисекцію, широко мобілізувати залозу, розсікати фасцію позаду залози радіально й фіксувати залозистий клапоть над ендопротезом однією черезшкірною прошивкою. Лікування отримали 26 пацієнток, зареєстрували такі ускладнення: 7,14 % обстежених мали післяопераційні рубці навколо ареоли, що потребували корекції; 2,38 % – гематому в пізньому післяопераційному періоді, яку евакуювали, виконали реендопротезування; 2,38 % – виразкування в нижньому полюсі груді, спричинене черезшкірною прошивкою. Загалом 16,67 % пацієнток потребували повторного хірургічного лікування [6].

Методику С. Puckett і М. Concannon взяли за основу також А. Kolker (2015) і А. Innocenti (2015). Дисекцію нижнього полюса, залишаючи в ньому частину молочної залози, виконує А. Kolker, проводячи радіальні наскічки з внутрішнього боку сформованого комплексу тканин [11]. Це створює умови для ішемізації залозистої тканини в нижньому полюсі. Автор повідомляє про два випадки капсульної контрактури (Baker III) і два випадки зміщення імпланту після корекції тубулярних грудей II типу, загалом прооперувавши 26 пацієнток. Ускладнення виникло в жінок, яким установили гладкі круглі силіконові імпланти субпекторально. Загальний рівень ускладнень становив 7,8 % [11]. Схожу методику пропонує А. Innocenti (2015). Він розділяє паренхіму залози навіпіл і з нижньої частини виділяє glandулярно-жировий клапоть. Імплант встановлює субмускулярно, а нижній полюс імпланту вкриває сформованим клаптем [12]. Враховуючи, що в нижньому полюсі в разі цієї патології спостерігають фіброз, кровопостачання такого клаптя, на наш погляд, сумнівне. І хоча автори про це не повідомляють, є велика імовірність перетворення залишків залози на рубцеву тканину та появи нерівності контуру нижнього полюса у віддаленому післяопераційному періоді.

Підсумовуючи найвідоміші методики корекції тубулярної груді, можна стверджувати, що нині більшість авторів обирають періареоларний доступ для корекції тубулярних грудей II типу [11,26]. Він оптимальний саме для корекції тубулярної груді, бо дає можливість повністю контролювати перебіг реконструктивної операції. Вкрай складно визначити точне розташування нової субмамарної складки після корекції, тому доступ через неї робити дуже ризиковано. Крім того, періареоларний підхід дає змогу виконати дисекцію через паренхіму нижнього полюса груді й ефективно звільнити її від фіброзних тяжів.

Одним із найчастіших ускладнень під час корекції тубулярних грудей, на думку деяких авторів, є утворення «double-bubble» [27,28]. Це відбувається тому, що під

час операції не завжди вдається повністю нівелювати фіброзне кільце, і чим вираженіший фіброз тканин нижнього полюса, тим імовірніше виникнення «double-bubble» у віддаленому післяопераційному періоді.

Низка авторів використовують ліпофілінг для корекції «double-bubble» [27,29]. Доведено сприятливий ефект ліпофілінгу на рубцеву тканину, що зумовлює її розм'якшення [8,29–31]. Багато авторів використовують ліпофілінг для корекції тубулярних грудей і як основну методику, що дає змогу збільшити об'єм груді без ендопротезування [8,32], і для доповнення реконструктивної операції, корекції «double-bubble» [27].

Новий підхід до лікування тубулярних грудей запропоновано G. Rigotti (2018). Автор назвав методику «біологічна морфогенетична хірургія». Спосіб включає малоінвазивні процедури, що спрямовані на розтягування фіброзного кільця й редукцію мегаареоли без встановлення ендопротезу. Для розтягування фіброзного кільця автор пропонує виконувати ліпофілінг канюлею діаметром 2 мм з одним отвором на кінці, а процедуру здійснювати через невеликі доступи. Голкою з наконечником, який ріже, підшкірно радіально розсікають фіброзне кільце, уникаючи тканини залози й субареолярного простору. У тунелі, сформовані голкою, вводять ліпоаспірат, який отримують за допомогою канюлі діаметром 2 мм з отворами 1 мм. Ліпоаспірат об'ємом 150–200 мл відмивають та одразу вводять у груди без будь-якої обробки канюлею діаметром 2 мм. Для редукції мегаареоли використовують спеціальну канюлю для зіскрябування підшкірної білої жирової клітковини та формування субдермального простору. Така хірургічна маніпуляція індукує грануляційно-фіброзну відповідь дерми, що зменшує епідермальну поверхню ареоли [29]. Автор вважає, що для досягнення позитивного естетичного результату корекції тубулярної груді потрібно виконати 3–4 процедури з інтервалом 3–4 місяці; це і є вагомим недоліком методики, а за допомогою імпланта можна одразу отримати бажаний пацієнткою стабільний об'єм груді.

Ліпофілінг для корекції подвійної субмамарної складки через 6 місяців після реконструктивної операції використовує M. Serra-Renom (2011). Операцію виконують під місцевою анестезією. Ліпоаспірат отримують за методикою S. Coleman та A. Saboeiro, далі його центрифугують (3000 об./хв протягом 5 хв) і вводять у попередньо сформовані тунелі в нижньому полюсі молочної залози канюлею діаметром 1 мм. Як правило, потрібно майже 20 мл жиру, щоб нівелювати «double-bubble». Автор пропонує робити гіперкорекцію 8–10 мл, якщо у віддаленому післяопераційному періоді настає резорбція частини ліпоаспірату [27].

Ще одну методику ліпофілінгу для корекції тубулярної груді запропонував C. Silva-Vergara (2018). Автор поділяв молочну залозу на чотири квадранти, маркував нову субмамарну складку, виконував ліпоаспірацію з гіпогастральної ділянки та бокових фланків канюлею діаметром 3 мм і центрифугував ліпоаспірат (2000 об./хв протягом 2 хв). Для введення ліпоаспірату використано 6 точкових доступів (4 навколо ареоли, 1 субмамарний і 1 латеральний) і канюлю діаметром 1,9 мм. Сеанси ліпофілінгу проводять повторно через 6 місяців. У більшості випадків автор навіть не виконував періареоларну мастопексію для корекції мегаареоли, бо визначав

зменшення грижоподібного випинання ареоли після наповнення нижнього полюса груді ліпоаспіратом [20].

На відміну від попередніх досліджень, E. Delay (2013) вважає, що можна досягти задовільного естетичного результату корекції тубулярної груді тільки шляхом ліпофілінгу, не використовуючи імпланти. Автор отримував ліпоаспірат за допомогою канюлі діаметром 3,5 мм і центрифугував (3000 об./хв протягом 20 с), надалі вводив його в попередньо сформовані тунелі канюлею діаметром 2 мм. За перший сеанс ліпофілінгу він вводив у груди приблизно 150 мл ліпоаспірату, за другий – 220 мл. У віддаленому післяопераційному періоді визначено гарні естетичні результати. Але у 25 % випадків через рік після останнього втручання на МРТ грудей виявлено жирові кісти 1–2 см у діаметрі [8]. Це можна пояснити принципами приживлення жирових графтів, які описані R. Khouri et al. (2014) [31]. За даними авторів, оптимальне приживлення спостерігають при діаметрі жирових графтів не більше ніж 1 мм.

На думку P. Geissler, відносна легкість отримання та доведений позитивний ефект ліпоаспірата на рубцево змінені тканини протиставлена гарантованому виживанню жирового трансплантата, що зумовлено багатьма факторами (вік, індекс маси тіла, ділянка взяття, методика обробки і введення ліпоаспірата). За даними різних авторів, рівень приживлення коливається від 30 % до 95 %. Це призводить до збільшення кількості повторних утручань і формування жирових кіст у віддаленому післяопераційному періоді [33].

Висновки

1. Тубулярні груди – аномалія розвитку, що викликає істотний психологічний дискомфорт у жінок. Під час виконання коригувальної операції при тубулярній груді II типу (фактично – реконструкції) перед хірургами постає низка проблем: корекція мегаареоли та запобігання її рецидиву у віддаленому післяопераційному періоді; розширення звуженої бази груді та наповнення відсутнього нижнього полюса; розсікання фіброзних тяжів і remodelювання залози, залишаючи жінці можливість годувати груддю; запобігання нерівності контуру нижнього полюса груді та пальпування імпланта шляхом створення надійного покриття для нього (залозистого клаптя з гарантованим кровопостачанням); підкреслення нової та нівелювання старої субмамарної складки, запобігаючи утворенню «double-bubble»; здійснення профілактики післяопераційних гематом; у пацієнток із чималим фіброзом нижнього полюса – застосування методики ліпофілінгу одномоментно чи відстрочено.

2. Нині немає універсальної методики, що вирішувала б усі ці завдання. З одного боку, висока префекторальна дисекція, яку застосовують деякі автори, підвищує ризик порушення кровопостачання клаптя. З іншого боку, мобілізація лише центральної частини залози і розсікання її вздовж, за методикою A. Mandrecas, не завжди дає змогу покрити залозистим клаптем нижній полюс імплантата до рівня субмамарної складки. У такому випадку виникає ризик розвитку нерівності контуру нижнього полюса груді внаслідок скорочення залозистого клаптя, утворення подвійної субмамарної складки («double-bubble») тощо.

Перспективи подальших досліджень. Високий рівень ускладнень і відсутність універсальної методики корекції тубулярних грудей II типу зумовлюють необхідність удосконалення методик хірургічного лікування цієї патології для досягнення задовільного естетичного результату й поліпшення психосоціальної адаптації жінок.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 15.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 02.07.2020

Відомості про авторів:

Костенко А. А., лікар-хірург відділу мікросудинної, пластичної та відновлювальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.
Галич С. П., д-р мед. наук, професор, зав. відділу мікросудинної, пластичної та відновлювальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

Дабіжа О. Ю., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу мікросудинної, пластичної та відновлювальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

Самко К. А., лікар-хірург відділу мікросудинної, пластичної та відновлювальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.
Боровик Д. В., молодший науковий співробітник відділу мікросудинної, пластичної та відновлювальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

Information about authors:

Kostenko A. A., MD, Surgeon of the Department of Microvascular, Plastic and Reconstructive Surgery, State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Galych S. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microvascular, Plastic and Reconstructive Surgery, State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Dabizha O. Yu., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Microvascular, Plastic and Reconstructive Surgery, State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Samko K. A., MD, Surgeon of the Department of Microvascular, Plastic and Reconstructive Surgery, State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Borovyk D. V., Junior Researcher of the Department of Microvascular, Plastic and Reconstructive Surgery, State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Костенко А. А., врач-хирург отдела микрососудистой, пластической и восстановительной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев.

Галич С. П., д-р мед. наук, профессор, зав. отделом микрососудистой, пластической и восстановительной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев.

Дабіжа А. Ю., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела микрососудистой, пластической и восстановительной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМНУ, г. Киев.

Самко К. А., врач-хирург отдела микрососудистой, пластической и восстановительной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев.

Боровик Д. В., младший научный сотрудник отдела микрососудистой, пластической и восстановительной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев.

Список літератури

- [1] Aesthetic Reconstruction of the Tuberous Breast Deformity / A. D. Mandrekas et al. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2003. Vol. 112. Issue 4. P. 1099-1108. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000076502.37081.28>
- [2] Галич С. П., Пинчук В. Д. Эстетическая хирургия груди. Руководство для врачей. Киев. 2009. 312 с.
- [3] Mandrekas A. D., Zambacos G. J. Aesthetic Reconstruction of the Tuberous Breast Deformity. *Breast Augmentation* / ed. M. A. Shiffman. Berlin, Heidelberg : Springer. 2009. P. 307-319. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78948-2>
- [4] Costagliola M., Atiyeh B., Rampillon F. Tuberous Breast: Revised Classification and a New Hypothesis for its Development. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2013. Vol. 37. Issue 5. P. 896-903. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0124-2>
- [5] Tuberous Breast: Morphological Study and Overview of a Borderline Entity. / M. Klinger et al. *Canadian Journal of Plastic Surgery*. 2011. Vol. 19. Issue 2. P. 42-44. <https://doi.org/10.1177/229255031101900210>
- [6] Correction of Tuberous Breasts Using the Unfolded Subareolar Gland Flap / J. Oroz-Torres, M. J. Pelay-Ruata, N. Escolán-Gonzalvo, E. Jordán-Palomar. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2014. Vol. 38. Issue 4. P. 692-703. <https://doi.org/10.1007/s00266-014-0340-4>
- [7] Muti E. Personal approach to surgical correction of the extremely hypoplastic tuberous breast. *Aesthetic Plastic Surgery*. 1996. Vol. 20. Issue 5. P. 385-390. <https://doi.org/10.1007/BF02390312>
- [8] Delay E., Sinna R., Ho Quoc C. Tuberous Breast Correction by Fat Grafting. *Aesthetic Surgery Journal*. 2013. Vol. 33. Issue 4. P. 522-528. <https://doi.org/10.1177/1090820X13480641>
- [9] Breast Base Anomalies: Treatment Strategy for Tuberous Breasts, Minor Deformities, and Asymmetry / J. L. Grolleau et al. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1999. Vol. 104. Issue 7. P. 2040-2048. <https://doi.org/10.1097/00006534-199912000-00014>
- [10] Versaci A. D., Rozzelle A. A. Treatment of tuberous breasts utilizing tissue expansion. *Aesthetic Plastic Surgery*. 1991. Vol. 15. Issue 4. P. 307-312. <https://doi.org/10.1007/BF02273878>
- [11] Kolker A. R., Collins M. S. Tuberous Breast Deformity: Classification and Treatment Strategy for Improving Consistency in Aesthetic Correction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015. Vol. 135. Issue 1. P. 73-86. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000823>
- [12] Innocenti A., Innocenti M. Retro-Areola Distally Based Flap in the Management of the Full Expression of Tuberous Breast: A Simple Strategy to Resolve a Weak Point of the Deformity. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2015. Vol. 39. Issue 5. P. 700-705. <https://doi.org/10.1007/s00266-015-0539-z>
- [13] Somogyi R. B., Brown M. H. Outcomes in Primary Breast Augmentation: A Single Surgeon's Review of 1539 Consecutive Cases. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015. Vol. 135. Issue 1. P. 87-97. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000773>
- [14] Zambacos G. J., Mandrekas A. D. The Incidence of Tuberous Breast Deformity in Asymmetric and Symmetric Mammoplasty Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006. Vol. 118. Issue 7. P. 1667. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000244312.37791.c8>
- [15] Plastic surgery. Volume 5: Breast / eds. M. Nahabedian, P. Neligan. 4th ed. London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney : Elsevier, 2018. 638 p.
- [16] Kumar B. A., Hodgkinson D. J. Periareolar Technique for Correction and Augmentation of the Tuberous Breast. *Breast Augmentation* / ed. M. A. Shiffman. Berlin, Heidelberg : Springer. 2009. P. 321-328. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78948-2>
- [17] Ellart J., Chaput B., Grolleau J. L. Seins tubéreux [Tuberous breast: Current concept]. *Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique*. 2016. Vol. 61. Issue 5. P. 640-651. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2016.08.003>
- [18] von Heimburg D. Refined Version of the Tuberous Breast Classification. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000. Vol. 105. Issue 6. P. 2269-2270. <https://doi.org/10.1097/00006534-200005000-00068>
- [19] Foustanos A., Zavrides H. Surgical reconstruction of tuberous breasts. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2006. Vol. 30. Issue 3. P. 294-300. <https://doi.org/10.1007/s00266-005-0180-3>
- [20] Silva-Vergara C., Fontdevila J., Weshahy O. Fat Grafting Technique, A Paradigm Shift in the Treatment of Tuberous Breast. *World Journal of Plastic Surgery*. 2018. Vol. 7. Issue 1. P. 72-77.

- [21] Rees T. D., Aston S. J. The Tuberous Breast. *Clinics in Plastic Surgery*. 1976. Vol. 3. Issue 2. P. 339-347. [https://doi.org/10.1016/s0094-1298\(20\)30232-7](https://doi.org/10.1016/s0094-1298(20)30232-7)
- [22] Puckett C. L., Concannon M. J. Augmenting the narrow-based breast: The unfurling technique to prevent the double-bubble deformity. *Aesthetic Plastic Surgery*. 1990. Vol. 14. Issue 1. P. 15-19. <https://doi.org/10.1007/BF01578320>
- [23] Surgical Treatment of Tubular Breast Type II / S. P. Galych et al. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. 2016. Vol. 4. Issue 10. P. e1024. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001024>
- [24] Tuberous Breast: A New Approach / L. Ribeiro, W. Canzi, A. Buss Jr., A. Accorsi Jr. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1998. Vol. 101. Issue 1. P. 42-52. <https://doi.org/10.1097/00006534-199801000-00008>
- [25] Mandrekas A. D., Zambacos G. J. Aesthetic reconstruction of the tuberous breast deformity: a 10-year experience. *Aesthetic Surgery Journal*. 2010. Vol. 30. Issue 5. P. 680-692. <https://doi.org/10.1177/1090820X10383397>
- [26] Hilal H., Sadek E. Periareolar Approach for Correction of Bilateral Asymmetric Tuberous Breasts. *Egyptian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018. Vol. 42. Issue 2. P. 265-272. <https://doi.org/10.21608/ejprs.2018.79709>
- [27] Serra-Renom J. M., Muñoz-Olmo J., Serra-Mestre J. M. Treatment of Grade 3 Tuberous Breasts with Puckett's Technique (Modified) and Fat Grafting to Correct the Constricting Ring. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2011. Vol. 35. Issue 5. P. 773-781. <https://doi.org/10.1007/s00266-011-9686-z>
- [28] Головач В. А., Боровиков А. М. Двойная складка. Тубулярность – не главное. *Пластическая хирургия и косметология*. 2013. № 4. С. 523-536.
- [29] Rigotti G., Chirumbolo S. Biological Morphogenetic Surgery: A Minimally Invasive Procedure to Address Different Biological Mechanisms. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2019. Vol. 39. Issue 7. P. 745-755. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy198>
- [30] Nanofat Grafting: Basic Research and Clinical Applications / P. Tonnard et al. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013. Vol. 132. Issue 4. P. 1017-1026. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31829fe1b0>
- [31] Khouri R. K. Jr., Khouri R. K. Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2017. Vol. 140. Issue 3. P. 466e-486e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000003648>
- [32] Autologous Fat Grafting in the Breast: Critical Points and Technique Improvements / V. Hivernaud et al. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2015. Vol. 39. Issue 4. P. 547-561. <https://doi.org/10.1007/s00266-015-0503-y>
- [33] Improving Fat Transfer Viability: The Role of Aging, Body Mass Index, and Harvest Site / P. J. Geissler et al. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014. Vol. 134. Issue 2. P. 227-232. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000398>
- [10] Versaci, A. D., & Rozzelle, A. A. (1991). Treatment of tuberous breasts utilizing tissue expansion. *Aesthetic Plastic Surgery*, 15(4), 307-312. <https://doi.org/10.1007/BF02273878>
- [11] Kolker, A. R., & Collins, M. S. (2015). Tuberous Breast Deformity: Classification and Treatment Strategy for Improving Consistency in Aesthetic Correction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 135(1), 73-86. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000823>
- [12] Innocenti, A., & Innocenti, M. (2015). Retro-Areola Distally Based Flap in the Management of the Full Expression of Tuberous Breast: A Simple Strategy to Resolve a Weak Point of the Deformity. *Aesthetic Plastic Surgery*, 39(5), 700-705. <https://doi.org/10.1007/s00266-015-0539-z>
- [13] Somogyi, R. B., & Brown, M. H. (2015). Outcomes in Primary Breast Augmentation: A Single Surgeon's Review of 1539 Consecutive Cases. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 135(1), 87-97. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000773>
- [14] Zambacos, G. J., & Mandrekas, A. D. (2006). The Incidence of Tuberous Breast Deformity in Asymmetric and Symmetric Mammoplasty Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 118(7), 1667. <https://doi.org/10.1097/01.prs.00000244312.37791.c8>
- [15] Nahabedian, M., & Neligan, P. (Eds.). (2018). *Plastic surgery. Volume 5: Breast* (4th ed.). Elsevier.
- [16] Kumar, B. A., & Hodgkinson, D. J. (2009). Periareolar Technique for Correction and Augmentation of the Tuberous Breast. In M. A. Shiffman (Ed.), *Breast Augmentation* (pp. 321-328). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78948-2>
- [17] Ellart, J., Chaput, B., & Grolleau, J. L. (2016). Seins tubéreux [Tuberous breast: Current concept]. *Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique*, 61(5), 640-651. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2016.08.003>
- [18] von Heimburg, D. (2000). Refined Version of the Tuberous Breast Classification. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 105(6), 2269-2270. <https://doi.org/10.1097/00006534-200005000-00068>
- [19] Foustanos, A., & Zavrídes, H. (2006). Surgical reconstruction of tuberous breasts. *Aesthetic Plastic Surgery*, 30(3), 294-300. <https://doi.org/10.1007/s00266-005-0180-3>
- [20] Silva-Vergara, C., Fontdevila, J., & Weshahy, O. (2018). Fat Grafting Technique, A Paradigm Shift in the Treatment of Tuberous Breast. *World Journal of Plastic Surgery*, 7(1), 72-77.
- [21] Rees, T. D., & Aston, S. J. (1976). The Tuberous Breast. *Clinics in Plastic Surgery*, 3(2), 339-347. [https://doi.org/10.1016/s0094-1298\(20\)30232-7](https://doi.org/10.1016/s0094-1298(20)30232-7)
- [22] Puckett, C. L., & Concannon, M. J. (1990). Augmenting the narrow-based breast: The unfurling technique to prevent the double-bubble deformity. *Aesthetic Plastic Surgery*, 14(1), 15-19. <https://doi.org/10.1007/BF01578320>
- [23] Galych, S. P., Dabizha, O. Y., Kostenko, A. A., Gomolyako, I. V., Samko, K. A., & Borovyk, D. V. (2016). Surgical Treatment of Tubular Breast Type II. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*, 4(10), Article e1024. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001024>
- [24] Ribeiro, L., Canzi, W., Buss, A., Jr., & Accorsi, A., Jr. (1998). Tuberous Breast: A New Approach. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 101(1), 42-52. <https://doi.org/10.1097/00006534-199801000-00008>
- [25] Mandrekas, A. D., & Zambacos, G. J. (2010). Aesthetic reconstruction of the tuberous breast deformity: a 10-year experience. *Aesthetic Surgery Journal*, 30(5), 680-692. <https://doi.org/10.1177/1090820X10383397>
- [26] Hilal, H., & Sadek, E. (2018). Periareolar Approach for Correction of Bilateral Asymmetric Tuberous Breasts. *Egyptian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 42(2), 265-272. <https://doi.org/10.21608/ejprs.2018.79709>
- [27] Serra-Renom, J. M., Muñoz-Olmo, J., & Serra-Mestre, J. M. (2011). Treatment of Grade 3 Tuberous Breasts with Puckett's Technique (Modified) and Fat Grafting to Correct the Constricting Ring. *Aesthetic Plastic Surgery*, 35(5), 773-781. <https://doi.org/10.1007/s00266-011-9686-z>
- [28] Golovatch, V. A., & Borovikov, A. M. (2013). Dvoynaya skladka. Tubulyarnost' – ne glavnoe [Double-bubble deformity. Tubularity is not principal]. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya*, (4), 523-536. [in Russian].
- [29] Rigotti, G., & Chirumbolo, S. (2019). Biological Morphogenetic Surgery: A Minimally Invasive Procedure to Address Different Biological Mechanisms. *Aesthetic Plastic Surgery*, 39(7), 745-755. <https://doi.org/10.1093/asj/sjy198>
- [30] Tonnard, P., Verpaele, A., Peeters, G., Hamdi, M., Cornelissen, M., & Declercq, H. (2013). Nanofat Grafting: Basic Research and Clinical Applications. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 132(4), 1017-1026. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31829fe1b0>
- [31] Khouri, R. K., Jr., & Khouri, R. K. (2017). Current Clinical Applications of Fat Grafting. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 140(3), 466e-486e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000003648>
- [32] Hivernaud, V., Lefourn, B., Guicheux, J., Weiss, P., Festy, F., Girard, A. C., & Roche, R. (2015). Autologous Fat Grafting in the Breast: Critical Points and Technique Improvements. *Aesthetic Plastic Surgery*, 39(4), 547-561. <https://doi.org/10.1007/s00266-015-0503-y>
- [33] Geissler, P. J., Davis, K., Roostaeian, J., Unger, J., Huang, J., & Rohrich, R. J. (2014). Improving Fat Transfer Viability: The Role of Aging, Body Mass Index, and Harvest Site. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 134(2), 227-232. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000398>

References

- [1] Mandrekas, A. D., Zambacos, G. J., Anastasopoulos, A., Hapsas, D., Lambrinaki, N., & Ioannidou-Mouzaka, L. (2003). Aesthetic Reconstruction of the Tuberous Breast Deformity. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 112(4), 1099-1108. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000076502.37081.28>
- [2] Galich, S. P., & Pinchuk, V. D. (2009). *Esteticheskaya khirurgiya grudi. Rukovodstvo dlya vrachei* [Aesthetic Breast Surgery: A Guide for Physicians]. Kyiv. [in Russian].
- [3] Mandrekas, A. D., & Zambacos, G. J. (2009). Aesthetic Reconstruction of the Tuberous Breast Deformity. In M. A. Shiffman (Ed.), *Breast Augmentation* (pp. 307-319). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78948-2>
- [4] Costagliola, M., Atiyeh, B., & Rampillon, F. (2013). Tuberous Breast: Revised Classification and a New Hypothesis for its Development. *Aesthetic Plastic Surgery*, 37(5), 896-903. <https://doi.org/10.1007/s00266-013-0124-2>
- [5] Klinger, M., Caviglioli, F., Klinger, F., Villani, F., Arra, E., & Di Tommaso, L. (2011). Tuberous Breast: Morphological Study and Overview of a Borderline Entity. *Canadian Journal of Plastic Surgery*, 19(2), 42-44. <https://doi.org/10.1177/229255031101900210>
- [6] Oroz-Torres, J., Pelay-Ruata, M. J., Escolán-Gonzalvo, N., & Jordán-Palomar, E. (2014). Correction of Tuberous Breasts Using the Unfolded Subareolar Gland Flap. *Aesthetic Plastic Surgery*, 38(4), 692-703. <https://doi.org/10.1007/s00266-014-0340-4>
- [7] Mutl, E. (1996). Personal approach to surgical correction of the extremely hypoplastic tuberous breast. *Aesthetic Plastic Surgery*, 20(5), 385-390. <https://doi.org/10.1007/BF02390312>
- [8] Delay, E., Sinna, R., & Ho Quoc, C. (2013). Tuberous Breast Correction by Fat Grafting. *Aesthetic Surgery Journal*, 33(4), 522-528. <https://doi.org/10.1177/1090820X13480641>
- [9] Grolleau, J. L., Lanfey, E., Lavigne, B., Chavoin, J. P., & Costagliola, M. (1999). Breast Base Anomalies: Treatment Strategy for Tuberous Breasts, Minor Deformities, and Asymmetry. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 104(7), 2040-2048. <https://doi.org/10.1097/00006534-199912000-00014>

Біосумісність імплантів у плановій та ургентній герніохірургії

Б. І. Слонецький^{1,B-F}, М. І. Тутченко^{1,B-E}, І. В. Вербицький^{1,B-E}, В. О. Коцюбенко^{3,B-E}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ³Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, 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:
вентральна
грижа, хірургічна
патологія, рецидив,
атрофія, імплант,
алогерніопластика.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 152-158

*E-mail:
ukrpolod@gmail.com

Мета роботи – проаналізувати сучасні науково-практичні здобутки щодо ефективності застосування імплантів у плановій та ургентній герніохірургії, виявити перспективні напрями наступних наукових досліджень.

Наведено сучасні погляди щодо оцінювання біосумісності, ефективності та доцільності застосування імплантів у плановій та ургентній герніохірургії. Обґрунтовано важливість визначення основних факторів виникнення вентральної грижі, визначення прогностичних складових перебігу репаративного процесу в галузі герніопластики та способів корекції. Наведено фізико-хімічні особливості імплантів, що використовували раніше та застосовують нині, враховуючи планові й ургентні умови виконання хірургічного втручання в пацієнтів із вентральними грижами. Показано необхідність використання комплексного підходу під час вибору способу корекції чи реконструкції черевної стінки, враховуючи біологічні та динамічні умови її існування. Наголошено на важливості селективного підходу до вибору лікувальної тактики в пацієнтів особливо під час виконання герніопластики в умовах умовно інфікованої чи інфікованої операційної рани.

Висновки. Для покращення наслідків герніопластики треба більш обґрунтовано та комплексно оцінювати резерви та ризики пацієнта, а також абсолютизувати показання до застосування імплантів. Удосконалення результатів ургентної та планової герніохірургії вентральних гриж полягає у виконанні оперативних втручань тільки в хірургічних відділеннях, де постійно впроваджуються сучасні світові досягнення.

Key words:
ventral hernia,
surgical pathology,
recurrence,
atrophy, implant,
algernioplasty.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (1), 152-158

Biocompatibility of implants in planned and urgent hernia surgery

B. I. Slonetskyi, M. I. Tutchenko, I. V. Verbytskyi, V. O. Kotsiubenko

The aim of the work – to analyze modern scientific and practical achievements in the effectiveness of implants in planned and emergency hernia surgery and to identify promising areas for further research.

The literature review presents modern views on the assessment of biocompatibility, effectiveness and appropriateness of the use of implants in planned and urgent hernia surgery. The importance of determining the main factors of ventral hernia occurrence, assessing the prognostic components of the reparative process course in the field of hernioplasty and methods of correction has been substantiated. Physicochemical characteristics of implants, which both historically and on an up-to-date level are used according to planned or urgent conditions for performing surgical intervention in patients with ventral hernias, are given. The necessity of using an integrated approach to choosing a method for correction or reconstruction of the abdominal wall, taking into account the biological and dynamic conditions of its state, is shown. The need for a selective approach to the choice of therapeutic tactics in patients, especially if hernia repair is necessary in conditions of a clean-contaminated or infected surgical wound, is emphasized.

Conclusions. In order to improve the consequences of hernioplasty, it is necessary to assess patient's reserves and risks more thoroughly and comprehensively, as well as to make absolute indications for the use of implants. An improvement in the results of urgent and planned repair of ventral hernias is to perform surgical interventions only in surgery departments constantly provided with modern world achievements.

Ключевые слова:
вентральная
грыжа,
хирургическая
патология, рецидив,
атрофия, имплант,
алогерниопластика.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 152-158

Биосовместимость имплантов в плановой и ургентной герниохирургии

Б. И. Слонецкий, Н. И. Тутченко, И. В. Вербицкий, В. О. Коцюбенко

Цель работы – проанализировать современные научно-практические достижения по эффективности применения имплантатов в плановой и ургентной герниохирургии, наметить перспективные направления дальнейших научных исследований.

Представлены современные взгляды на оценку биосовместимости, эффективности и целесообразности применения имплантов в плановой и ургентной герниохирургии. Обоснована важность определения основных факторов возникновения вентральной грыжи, оценки прогностических составляющих течения репаративного процесса в области герниопластики и способов коррекции. Приведены физико-химические особенности имплантов, которые использовали раньше и применяют сегодня, учитывая плановые и ургентные условия выполнения хирургического вмешательства у пациентов с вентральными грыжами. Показана необходимость использования комплексного подхода в выборе способа коррекции или реконструкции брюшной стенки, учитывая биологические и динамические условия ее существования. Акцентируется внимание на важности селективного подхода к выбору лечебной тактики у пациентов, особенно в ходе герниопластики в условиях условно инфицированной или инфицированной операционной раны.

Выводы. Для улучшения последствий герниопластики необходимо более обоснованно и комплексно оценивать резервы и риски пациента, а также абсолютизировать показания к применению имплантатов. Усовершенствование результатов ургентной и плановой герниохирургии вентральных грыж заключается в выполнении оперативных вмешательств только в хирургических отделениях, где постоянно внедряются современные мировые достижения.

Вентральна грижа – одне з найпоширеніших хірургічних захворювань, що потребує хірургічного лікування. Щорічно у світі виконують понад 25 млн хірургічних операцій, з них 9–17 % – з приводу грижі, і з-поміж них 12–27 % випадків доводиться оперувати в ургентному порядку з приводу защемлення. Захворюваність на вентральні грижі становить понад 50 на 1000, тобто цю патологію виявляють у 3–7 % дорослого населення [1–4].

Защемлена вентральна грижа (ЗВГ) ускладнює перебіг захворювання в 10–17 % хворих, перебуває на 4–5 місці серед усіх госпіталізацій з приводу гострої хірургічної патології органів черевної порожнини. Співвідношення ургентних і планових герніопластик в економічно розвинених країнах світу становить 1 : 15, і коли це співвідношення коливається від 1 : 4 до 1 : 5, то говорять про відсутність належної санітарно-просвітницької діяльності установ охорони здоров'я та медичної «грамотності» населення [5,6].

Частота рецидивів після хірургічного лікування ЗВГ суттєво відрізняється залежно від ускладненості перебігу захворювання та становить 8–33 %, післяопераційна летальність – 4–18 % з істотним підвищенням у разі пізньої госпіталізації пацієнта й наявності декомпенсованої коморбідності [7].

Застосування різних способів пластики передньої черевної стінки з використанням синтетичних матеріалів стало переворотом у герніології та «золотим стандартом» у лікуванні хворих із вентральними грижами. Щорічно у світі виконують майже 1 млн імплантаций сітчастих протезів, а в деяких країнах понад 90 % оперативних втручань із приводу гриж виконують, застосовуючи синтетичні сітчасті протези [8].

Формування гриж, зважаючи на наявність суб'єктивних чи об'єктивних факторів, визначають як незворотні дегенеративні зміни в передній черевній стінці внаслідок атрофії м'язової тканини з наступним фіброзним і жировим переродженням м'язового корсета, його трансформацією з заміщенням сполучною тканиною [9]. Наявність натягу в ділянці післяопераційного рубця під час репаративного процесу призводить до порушення фізіологічного біосинтезу колагену шляхом утворення здебільшого колагену тільки III типу; разом це призводить до формування неміцного рубця, стає причиною рецидиву хвороби. Крім того, необґрунтованість хірургічної корекції гризового дефекту, скомпроментованого власними неповноцінними у фізіологічному плані тканинами за умови порушеного локального метаболізму фіброзної та сполучної тканини, доволі часто стає причиною рецидивів гриж передньої черевної стінки [10].

За сучасними уявленнями щодо етіології та патогенезу гриж черевної стінки сформували фундаментальний принцип оперативного лікування гризових дефектів – ненатяжна герніопластика з соціально адаптивною та індивідуально корегувальною профілактикою рецидивів гриж. Найбільше цей фундаментальний принцип герніології забезпечується застосуванням сучасних синтетичних імплантів, які, на відміну від аутопластики, дають змогу усунути надмірний локальний натяг як основну причину рецидивів гриж, виготовлені із високоякісного й міцного пластичного матеріалу, характеризуються біологічною інертністю, мають широкий асортимент [11].

Останнім часом у фаховій літературі все частіше з'являються відомості, що імплантація сітчастих протезів починає каскад складних гістопатологічних процесів, які є реакцією організму на наявність чужорідного матеріалу. Отже, застосування синтетичних матеріалів зумовлює необхідність продовження вивчення механізмів взаємодії імплантатів із тканинами організму, характеру регенераторного процесу, кінетики біодеструкції та динаміки міцності матеріалу, що імплантують. Тканини пацієнта й імплантований матеріал і під час різноманітних процесів, і впродовж алогерніопластики при контакті вступають у взаємозалежний специфічний фазний динамічний процес, характер і ступінь вираженості якого визначається комплексом фізико-хімічних властивостей власне матеріалу, його масою, формою, природою та силою адаптаційних фізіолого-біохімічних реакцій організму пацієнта [12,13].

Хірургічна алогерніопластика характеризується стадійністю репаративного процесу: альтерація, ексудація та проліферація, – котрі іноді оцінюють як нейтрофільну, макрофагальну й фібробластичну фази. Нейтрофільна фаза настає в перші години після хірургічного втручання, поліморфоядерні лімфоцити з судин мігрують у ділянку хірургічного втручання, оточуючи його, через 6–12 годин утворюють лейкоцитарний вал, що супроводжується накопиченням недоокислених продуктів, розвитком ацидозу тканин, перекисним окисненням ліпідів, а продукти секреції та розпаду поліморфоядерних лімфоцитів активують системи комплементу, згортання й фібринолізу, викликають дегрануляцію гладких клітин. Надалі стимулюється міграція моноцитів, макрофагів із судин, хемотаксис, а у клітинах, адгезованих на поверхні імплантата, відбувається активація ферментів [14].

У макрофагальній фазі макрофаги транслюкуються в лейкоцитарний вал і фагоцитують клітинний детрит, продукти розпаду тканин та імплантованого матеріалу, а потім оточують чужорідне тіло й формують нейтрофільно-макрофагальний і макрофагально-фібробластичні бар'єри, що спричиняють утворення грануляційної тканини шляхом взаємодії з іншими клітинами через секреторні медіатори. Саме макрофаги – одні з основних компонентів запуску й розвитку біонесумісності чи біосумісності матеріалів, що імплантують. У фібробластичну фазу фібробласти діляться під впливом хемотаксису, мігрують в імплантат й оточують його рядами з утворенням колагенових волокон, які протягом 7–10 діб утворюють сполучнотканинну капсулу. Надалі тонка капсула сприяє гістотоксичному гальмуванню взаємодії волокон і клітин, що супроводжується синтезом у клітинах інгібіторів росту (кейлонів), руйнуванням фібробластів, а також перетворенням їх у неактивні фіброцити і фиброкласти, які фагоцитують колагенові волокна. У результаті цих процесів відбувається перебудова (ремоделяція) та інволюція сполучної тканини з тонкої капсули [15].

Особливе значення під час запально-репаративного процесу відіграють компоненти екстрацелюлярного матриксу, які продукуються фібробластами (колаген I (формують колагенові волокна зрілої тканини) і III (формують колагенові волокна незрілої тканини), колаген IV типу міститься в базальних мембранах судин). Основна їхня функція – механічна міцність сполучної

тканини, а її еластичність забезпечується еластичними волокнами, що складаються з білка еластину й глікопротеїнових мікрофібрил. Кислі глікозамоноглікани (гіалуронова кислота, хондроїтинсульфати трьох типів тощо) – вуглеводні компоненти матриксу, що існують як складні вуглеводно-білкові комплекси (протеоглікани) і забезпечують проникність матриксу, зв'язування води, депонування речовин [16].

Реакція на імплант після алогерніопластики – типова реакція тимчасового розвитку грануляційної тканини з наступним дозріванням і трансформацією у фіброзну, тривалість цього процесу залежить від природи матеріалу та кінетики його деструкції, може мати перебіг тривалістю від кількох днів і тижнів до кількох років, поступово завершується заміщенням імплантата сполучною тканиною, яка схильна до часткової або повної інволюції. Тобто врешті на місці імплантата формується рубцева тканина або повністю реконструйована початкова тканина. Утім потенційно несприятливий розвиток сполучнотканинної капсули навколо імплантатів може характеризуватися її кальцифікацією з вираженою больовою реакцією, інфікуванням імплантата, відділенням капсули від полімерного виробу з виникненням емболії (найчастіше в разі інфікування), виникненням пухлин на місці імплантації полімерів [17].

Виникнення та вираженість запальної реакції залежить не тільки від характеристик полімеру (діаметр осередку, кількість волокон), але й від площі поверхні контакту з тканинами реципієнта. Адже для пористих імплантів, що мають велику площу істинної поверхні, характерне більше співвідношення макрофагів і гігантських клітин сторонніх тіл у місці імплантації, а для імплантів із гладких матеріалів реакція полягає в утворенні шару макрофагів завтовшки тільки в 1–2 клітини та кілька шарів фібробластів, міофібробластів і колагенових волокон.

Незважаючи на сучасні технологічні досягнення в розробці імплантів для алогерніопластики, триває дискусія щодо причин індукування запалення в разі застосування інертних чи навіть неімунотенних матеріалів. У галузі досліджень біоматеріалів однією з основних є теорія абсорбції білків як основного патофізіологічного процесу, що полягає в ізоляції імплантата від тканин пацієнта шляхом утворення компенсаційного середовища в ділянці імплантації [18].

Протягом понад пів століття широко використовують синтетичні матеріали для зміцнення ділянки пластики при грижах черевної стінки, намагаючись відповісти на висловлювання видатного австрійського хірурга Th. Billroth: «...якщо можна було б штучно створити тканину, яка за щільністю й міцністю дорівнює фасції та сухожиллю, то секрет радикального лікування гриж був би знайдений». Однак, за результатами сучасних досліджень, особливість біосумісності імплантата суттєво конкурує з міцністю матеріалу і є чи не основним маркером результативної планової та ургентної алогерніохірургії [19,20].

Перший матеріал, який використовували під час лікування гриж, – срібло. У 1894 р. для пластики пахового каналу вперше використали срібний дріт і плетину з нього сітку. Результати застосування танталу дуже неоднозначні, а застосування імплантів зі сталевих кілець

показало їхню міцність, резистентність і толерантність до інфекції, хорошу переносність пацієнтами [21].

Із 1950-х рр. технологічний розвиток медичної галузі сприяв створенню синтетичних полімерних матеріалів, одні з перших – сітки з поліефірних (поліетилентерфталатних, ПЕТФ) поліфіламентних кручених ниток (Mersilene, Dacron, Biomech). Імпланти з ПЕТФ ниток (Surgipro SPM, Parieten) вирізняються м'якістю, хорошою модельованістю, біорезистентністю, високою міцністю, але мають пори між нитками майже 10 мікронів, в яких утворюється сприятливе середовище для мікроорганізмів (розмір майже 1 мікрон), що стають недоступними для макрофагів і гранулоцитів (розмір понад 10 мікронів) [22]. І навіть покриття ниток гідрофобними фторополімерами (Fluorosoft) для підвищення біосумісності протезів, забезпечення стійкості до інфікування при збереженні міцності, м'якості та хороших маніпуляційних властивостей не розширило показання для застосування в хірургії защемлених гриж [23].

Для планової пластики черевної стінки доволі широко використовують ендпротези з політетрафторетилєну: сітчасті (з поліфіламентних ниток) і мембрани (плівково-пористої структури). Переваги сітчастих імплантів (Teflon) – виняткові біосумісність і біостабільність, висока еластичність і гладкість; поряд із тим їм притаманна виражена капілярність і низька стійкість до інфікування. З-поміж основних переваг мембран (Dual Mesh, Mycomesh) – висока біоінертність, еластичність і гладкість поверхні, але зберігається високий ризик інфікування матеріалів у зв'язку з труднощами фагоцитозу в мікропорах [24].

Найширше для планової та, особливо, ургентної пластики черевної стінки використовують ендпротези з поліпропіленових монониток (Prolene, Bard, Surgipro SPM, Premilene тощо). Достатня біосумісність поліпропілену, мала поверхня, монолітність і гідрофобність монониток мінімізує тканинну реакцію, резорбуючись, він не втрачає міцність під дією тканинних середовищ, стійкий до інфекції, в разі розвитку нагноєння операційної рани його можна не видаляти. Спільний недолік названих матеріалів – неможливість розташування в черевній порожнині через утворення спайкового процесу, нориць, кишкової непрохідності – сприяв розробленню протезів, в яких шар, що контактує з органами черевної порожнини, складається з колагенової губки (Parietex Composite), мембрани з суміші карбоксиметилцелюлози з гіалуроновою кислотою (Sepramesh), що розсмоктується, чи з плівково-пористого політетрафторетилєну (Composix mesh), що не розсмоктується [25–27].

Ґрунтуючись на пористості біоматеріалів, P. K. Amid [28] розрізняє 4 типи імплантів: I – макропористі (розмір пор >75 мкм); II – мікропористі (розмір пор <10 мкм); III – макропористі з мультифіламентними, або мікропористими компонентами; IV тип – біоматеріали з субмікронним розміром пор. U. Klinge et al. [29] визначають 6 типів імплантів: I – великопористі імпланти (текстильна пористість >60 % площі імплантата); II тип – дрібнопористі (<60 % площі імплантата); III – імпланти зі спеціальними властивостями (сітки для внутрішньоочеревинного розташування); IV – імпланти з плівками (без пористості, з субмікронними порами або вторинно вирізнаними отворами); V – 3D-сітки;

VI тип – біологічні протези. Окремі автори, крім оцінювання величини отворів в імпланті, вказують на доцільність класифікації за щільністю матеріалу (питома маса імплантата у грамах на 1 м²): важкі (90 г/м²), середньої щільності (50–90 г/м²), легкі (35–50 г/м²) та ультралегкі (менше ніж 35 г/м²) [30].

Технологічні переваги сітчастих поліпропіленових протезів – невисока вартість, простота виготовлення, висока міцність, а також резистентність до інфекції в місці імплантації (якщо інфікування імплантата все ж відбувається, то без видалення протезу доступний для антибіотикотерапії та дренивання рани).

Позитивні результати впровадження поліпропіленових сітчастих протезів і ненав'язливої герніопластики у плановій та ургентній хірургії спричинили виникнення нових видів ускладнень, що зумовлені способом виконання операції, технікою оперативного втручання, особливостями розміщення синтетичного протеза. Зокрема, йдеться про такі ускладнення, як нагноєння, секвестрація, відторгнення імплантата, «зморщення», сірома, лігатурні нориці; їхня частота становить 10–30 % [31,32].

Удосконалення імплантів загалом, поліпропіленових зокрема, має бути спрямоване на зменшення вираженості та тривалості запального процесу, котрий сприяє міцній інтеграції з тканинами черевної стінки, але за умови хронічного контамінувального чинника призводить до його «зморщування», міграції, болювого синдрому та навіть рецидиву грижі [33].

У більшості авторів не викликає заперечень перевага макропористих сіток порівняно з мікропористими, істотно менш стійкими до інфікування. Останні вже давно не застосовують у пацієнтів високого ризику і в умовах контамінації операційного поля. Доведено, що ключове значення має співвідношення розмірів пор, мікроорганізмів (1–2 мкм), макрофагів (18–35 мкм) і лейкоцитів (15–20 мкм) [34].

В експерименті [35] виявили, що композитні ендопротези з протиспайковим бар'єром із колагену не варто використовувати в умовах бактеріальної контамінації. Культури *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* показують суцільний ріст на антиадгезивній мембрані.

Використання матеріалів біологічного походження залишається предметом наукових дискусій, хоча в рекомендаціях World Society of Emergency Surgery (2017) щодо оперативного лікування пацієнтів з ущемленими грижами наголошено: за наявності ран 1–2 класів за класифікацією CDC слід використовувати протезувальну пластику з імплантацією синтетичних матеріалів. Частота ранових ускладнень при цьому не зростає (1 клас ран), не збільшується 30-денна частота ускладнень, що пов'язані з операційним доступом (2 клас ран). Для 3 і 4 класів ран слід відмовитися від протезувальної пластики, якщо розмір дефекту менше ніж 3 см; в інших випадках варто використовувати біологічні протези, коли вони недоступні – резорбуючу сітку з полілактину [36].

Як альтернативу синтетичним ендопротезам для зменшення чи профілактики гнійно-запальних ускладнень в умовах високої бактеріальної контамінації рани A. Cavallaro [37] рекомендують використовувати біологічні сітки (Tutomech, Tutogen), адже їхнє застосування

не супроводжувалось істотним збільшенням ранових гнійно-запальних ускладнень.

López-Cano M. et al. [38] порівняли результати реконструкції черевної стінки за допомогою біологічних і синтетичних сіток в умовах контамінації та виявили негативні наслідки від застосування біологічних імплантів, зокрема зростанням у кілька разів частоти ускладнень, утричі – рецидиву грижі.

Автори двоцентрового клінічного дослідження [39] повідомляють про 74 % ускладнень у пацієнтів, яких оперували із застосуванням біологічних сіток в умовах контамінації (3–4 класи VHWG). Це були пацієнти 1–3 класів за класифікацією ASA з площею дефектів понад 140 см², але більшість із них мали кишкові стоми або інфіковані ендопротези в черевній стінці. Проблеми III–IV класів ускладнень за Clavien-Dindo визначені у 60 % хворих, яким виконали операції у варіанті bridging repair, 28 % пацієнтів з утручаннями категорії reinforced repairs.

Інші автори повідомляють про використання біологічних ендопротезів для пластики після видалення інфікованої синтетичної сітки, частота ранових ускладнень при цьому становила 48 %, частота рецидивів – 12,6 % [40].

Результати метааналізу [41] щодо застосування біологічних сіток в умовах інфікування показали: частота інфекційних ускладнень після імплантації біологічних імплантів при 2–4 класах ран становить 20–51 %, потреба у видаленні сітки – 0–23 %.

У дослідженні [42] показано, що біологічні імпланти в умовах потенційної контамінації не мають переваг над синтетичними – 21 % та 12 % відповідно, а в контамінованих умовах результати ще гірші – 38 % та 11 % відповідно. Опрацювавши результати лікування великої вибірки хворих (n = 1023), B. T. Heniford et al. [43] також вказують, що біологічні ендопротези є предиктором ускладнень і потребують більших витрат на лікування пацієнта.

Невирішеним питанням під час лікування ЗВГ є не тільки зменшення кількості ранових ускладнень, але і вплив ендопротезування на якість життя хворих після хірургічного лікування. Традиційні методики оперативного лікування пацієнтів із ЗВГ ґрунтуються на закритті дефекту за допомогою власних тканин, але мають украй низьку ефективність, бо рецидиви виникають у 14–34 % випадків [44]. Саме тому основний спосіб лікування пацієнтів – протезувальна герніопластика, що дає змогу знизити цей показник під час трирічного спостереження в кілька разів залежно від особливостей хворих і методики операції [45].

Реконструкція черевної стінки – метод вибору в сучасній герніології, що підтверджено з позицій доказової медицини. Але, на жаль, в окремих хворих, яким виконали імплантацію сітчастих ендопротезів, розвиваються різні ранові ускладнення, що в умовах контамінації операційного поля становлять 13–41 %. Розвиток паропротезних інфекцій включає етапи колонізації сітки та формування біоплівки, адже саме біоплівковий варіант розвитку інфекційного процесу лежить в основі труднощів і невдач ургентної герніохірургії [46,47].

Очевидно, незважаючи на щонайменше кількасотрічну історію герніохірургії та наявність низки ефективних методів і способів корекції чи реконструкції

ділянки вентральної грижі, пошук ідеального матеріалу для герніопластики продовжується. За сучасними вимогами, він має бути хімічно інертним, механічно міцним, придатним для стерилізації, неканцерогенним, придатним для фабричного виготовлення, з заданими біосумісними властивостями (біоінертність, біоактивність, здатний до резорбції), біологічно адаптаційним щодо динаміко-статичного стану черевної стінки та розвитку компенсаторного запального процесу з відсутністю ризику відторгнення. Враховуючи майбутні потреби планової та ургентної герніохірургії, ідеальний пластичний матеріал має бути селективним синтетичним біологічним аутоімплантом різних розмірів.

Розроблення стратегії профілактики та лікування гнійно-септичних ускладнень, що асоційовані з протезуванням пластиком черевної стінки, – актуальна проблема абдомінальної хірургії та герніології, зумовлює необхідність визначати вентральну грижу не як локальний процес, а як складне системне захворювання, зумовлене низкою факторів, що взаємно обтяжують, та потребує комплексного й системного підходу до лікування [48].

Проблема оперативного лікування абдомінальних гриж досі не вирішена, адже в основі формування гриж лежать колагенопатії, порушення біомеханіки черевної стінки, які часом доволі складно усунути, а розмаїття способів виконання операцій, видів синтетичних матеріалів, методів їхньої імплантації свідчить про продовження пошуку ідеального тактико-стратегічного рішення. У хірургічному лікуванні гриж черевної стінки провідні позиції належать ненатяжній пластичності з імплантацією сітчастого ендопротеза, що дає змогу істотно поліпшувати результати, зменшувати частоту ускладнень і рецидивів.

Висновки

Аналіз фахової літератури свідчить: незважаючи на наявність великої кількості методик та імплантів, триває пошук ідеального селективного способу алогерніопластики з урахуванням прогнозування та періопераційної профілактики ускладнень у герніохірургії; продовження потребують вивчення, розроблення нових типів сітчастих імплантів, пошук способів їхньої фіксації в передній черевній стінці, вдосконалення та опрацювання нових методів прогнозування, профілактики, діагностики, лікування післяопераційних ускладнень із формуванням у підсумку єдиного протоколу ведення пацієнтів із вентральними грижами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.09.2020

Після доопрацювання / Revised: 28.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 06.10.2020

Відомості про авторів:

Слонетський Б. І., д-р мед. наук, професор каф. хірургії стоматологічного факультету, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-2049-5894](https://orcid.org/0000-0002-2049-5894)

Тутченко М. І., д-р мед. наук, зав. каф. хірургії стоматологічного факультету, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5050-6494](https://orcid.org/0000-0002-5050-6494)

Вербицький І. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини невідкладних станів, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-3388-5012](https://orcid.org/0000-0003-3388-5012)

Коцюбенко В. О., лікар-хірург, Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, Україна.

Information about authors:

Slonetskyi B. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Surgery Department of the Dental Faculty, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Tutchenko M. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Surgery Department of the Dental Faculty, Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Verbitskyi I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Kotsiubenko V. O., MD, Surgeon, Kyiv City Clinical Emergency Hospital, Ukraine.

Сведения об авторах:

Слонетский Б. И., д-р мед. наук, профессор каф. хирургии стоматологического факультета, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Тутченко Н. И., д-р мед. наук, зав. каф. хирургии стоматологического факультета, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Вербицкий И. В., канд. мед. наук, доцент каф. неотложных состояний, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Коцюбенко В. О., врач-хирург, Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Украина.

Список літератури

- [1] Хаджибаев А. М., Гуломов Ф. К. Профилактика абдоминального компартмент-синдрома при ущемленных вентральных грыжах путем применения «ненатяжной» герниопластики. *Вестник экстренной медицины*. 2016. Т. 9. № 4. С. 88-92.
- [2] Pérez-Köhler B., Bayon Y., Bellón J. M. Mesh Infection and Hernia Repair: A Review. *Surgical Infections*. 2016. Vol. 17. Issue 2. P. 124-137. <https://doi.org/10.1089/sur.2015.078>
- [3] SSI, SSO, SSE, SSOP: the elusive language of complications in hernia surgery / J. DeBord et al. *Hernia*. 2018. Vol. 22. Issue 5. P. 737-738. <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1813-1>
- [4] Chirurgie des hernies ventrales: nouvelles approches minimalement invasives / J. Douissard et al. *Revue Medicale Suisse*. 2020. Vol. 16. Issue 699. P. 1300-1304.
- [5] Kwok A., Sarofim M. Strangulated obturator hernia as an unusual cause of small bowel obstruction. *ANZ Journal of Surgery*. 2019. Vol. 89. Issue 11. P. E538-E539. <https://doi.org/10.1111/ans.14868>
- [6] Lightweight mesh is recommended in open inguinal (Lichtenstein) hernia repair: A systematic review and meta-analysis / W. J. Bakker et al. *Surgery*. 2020. Vol. 167. Issue 3. P. 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.08.021>
- [7] Мошкова Т. А. Аллопластика срединных вентральных грыж полипропиленовыми сетками. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2008. Т. 167. № 4. С. 36-39.
- [8] Earle D. Robotic-Assisted Laparoscopic Ventral Hernia Repair. *Surgical Clinics of North America*. 2020. Vol. 100. Issue 2. P. 379-408. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.12.009>
- [9] Analysis of risk factors associated bowel resection in patients with incarcerated groin hernia / P. Chen et al. *Medicine*. 2020. Vol. 99. Issue 23. P. e20629. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020629>
- [10] Концепция профилактики и лечения послеоперационных раневых осложнений у хирургических больных / А. Г. Измайлов и др. *Практическая медицина*. 2017. № 6. С. 50-54.
- [11] Chibata M., Daronch O. T. Assessment of postoperative risk of complications on inguinal hernioplasty and its relation to risk factors. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020. Vol. 66. Issue 5. P. 623-629. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.5.623>
- [12] Edelman D. S. Robotic Inguinal Hernia Repair. *Surgical Technology International*. 2020. Vol. 36. P. 99-104.

- [13] Edelman D. S. Robotic Inguinal Hernia Repair. *The American Surgeon*. 2017. Vol. 83. Issue 12. P. 1418-1421.
- [14] Протасов А. В., Богданов Д. Ю., Магомадов Р. Х. Практические аспекты современных герниопластик. Москва : РУСАКИ, 2011. 207 с.
- [15] Жебровский В. В., Эльбашир М. Т. Хирургия грыж живота и эквентраций. Симферополь : Бизнес-Информ, 2002. 440 с.
- [16] Славин Л. Е., Фёдоров И. В., Сигал Е. И. Осложнение хирургии грыж живота. Москва : Профиль, 2005. 175 с.
- [17] Closed incision prophylactic negative pressure wound therapy in patients undergoing major complex abdominal wall repair / F. de Vries et al. *Hernia*. 2017. Vol. 21. Issue 4. P. 583-589. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1620-0>
- [18] Re-do surgery after prosthetic abdominal wall repair: intraoperative findings of mesh-related complications / F. Ceci et al. *Hernia*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02225-3>
- [19] Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography to predict wound complications in complex ventral hernia repair / P. D. Colavita et al. *Hernia*. 2016. Vol. 20. Issue 1. P. 139-149. <https://doi.org/10.1007/s10029-015-1411-4>
- [20] Augustin G., Brkic L., Hrabak Paar M. Conservative treatment of partial testicular artery injury during transabdominal preperitoneal hernioplasty (TAPP). *Acta Chirurgica Belgica*. 2020. P. 1-4. <https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1794333>
- [21] Гогия Б. Ш., Аляутдинов Р. Р. Новые технологии в герниологии. *Высокотехнологическая медицина*. 2017. Т. 4. № 3. С. 58-60.
- [22] Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? Experimental studies in the pig and the rabbit / C. Peiper et al. *Hernia*. 2006. Vol. 10. Issue 1. P. 7-12. <https://doi.org/10.1007/s10029-005-0055-1>
- [23] Comparative investigation of alloplastic materials for hernia repair with improved methodology / M. Kapischke et al. *Surgical Endoscopy*. 2005. Vol. 19. Issue 9. P. 1260-1265. <https://doi.org/10.1007/s00464-004-2235-y>
- [24] Егивев В. Н., Рудакова М. Н., Сергейчев А. К. Результаты пластики Лихтенштейна при ущемленных паховых грыжах. *Эндоскопическая хирургия*. 2006. Т. 12. № 3. С. 3-6.
- [25] Improving Outcomes in Hernia Repair by the Use of Light Meshes – A Comparison of Different Implant Constructions Based on a Critical Appraisal of the Literature / D. Weyhe et al. *World Journal of Surgery*. 2007. Vol. 31. Issue 1. P. 234-244. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0123-4>
- [26] Early Wound Morbidity after Open Ventral Hernia Repair with Biosynthetic or Polypropylene Mesh / S. Sahoo et al. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017. Vol. 225. Issue 4. P. 472-480. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.07.1067>
- [27] What Do We Know About Component Separation Techniques for Abdominal Wall Hernia Repair? / H. Scheuerlein, A. Thiessen, C. Schug-Pass, F. Köckerling. *Frontiers in Surgery*. 2018. Vol. 5. P. 24. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2018.00024>
- [28] Amid P. K. Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery. *Hernia*. 1997. Vol. 1. Issue 1. P. 15-21. <https://doi.org/10.1007/bf02426382>
- [29] Klinge U., Klosterhalfen B. Modified classification of surgical meshes for hernia repair based on the analyses of 1,000 explanted meshes. *Hernia*. 2012. Vol. 16. Issue 3. P. 251-258. <https://doi.org/10.1007/s10029-012-0913-6>
- [30] Brown S. H., McGill S. M. A comparison of ultrasound and electromyography measures of force and activation to examine the mechanics of abdominal wall contraction. *Clinical Biomechanics*. 2010. Vol. 25. Issue 2. P. 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2009.10.001>
- [31] Evaluation of a Novel Hybrid Viable Bioprosthetic Mesh in a Model of Mesh Infection / A. Ha et al. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*. 2017. Vol. 5. Issue 8. P. e1418. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001418>
- [32] Blanco Rodicio A., Pichel Loureiro Á. Strangulated umbilical hernia. *Emergencias*. 2019. Vol. 31. Issue 1. P. 74.
- [33] Joe C., Gowda V., Koganti S. Laparoscopic assisted repair of strangulated obturator hernia-Way to go. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2019. Vol. 61. P. 246-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.07.029>
- [34] Жуковский В. А. Полимерные имплантаты для реконструктивной хирургии. *Innova*. 2016. № 2. С. 51-59. <https://doi.org/10.21626/innova/2016.2/05>
- [35] Experimental Grounds for Using Collagen-Based Anti-Adhesion Barrier Coated with Biocides for Prevention of Abdominal Surgical Infection / M. V. Kuznetsova, M. P. Kuznetsova, E. V. Afanasyevskaya, V. A. Samartsev. *Современные технологии в медицине*. 2018. Т. 10. № 2. С. 66-74. <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.07>
- [36] 2017 update of the WSES guidelines for emergency repair of complicated abdominal wall hernias / A. Birindelli et al. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017. Vol. 12. P. 37. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0149-y>
- [37] Use of biological meshes for abdominal wall reconstruction in highly contaminated fields / A. Cavallaro et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16. Issue 15. P. 1928-1933. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i15.1928>
- [38] Complex Abdominal Wall Hernia Repair in Contaminated Surgical Fields: Factors Affecting the Choice of Prosthesis / M. López-Cano et al. *The American Surgeon*. 2017. Vol. 83. Issue 6. P. 583-590.
- [39] Major Complex Abdominal Wall Repair in Contaminated Fields with Use of a Non-cross-linked Biologic Mesh: A Dual-Institutional Experience / J. J. Atema et al. *World Journal of Surgery*. 2017. Vol. 41. Issue 8. P. 1993-1999. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3962-2>
- [40] Montgomery A., Kallinowski F., Köckerling F. Evidence for Replacement of an Infected Synthetic by a Biological Mesh in Abdominal Wall Hernia Repair. *Frontiers in Surgery*. 2016. Vol. 2. P. 67. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2015.00067>
- [41] Primus F. E., Harris H. W. A critical review of biologic mesh use in ventral hernia repairs under contaminated conditions. *Hernia*. 2013. Vol. 17. Issue 1. P. 21-30. <https://doi.org/10.1007/s10029-012-1037-8>
- [42] Atema J. J., de Vries F. E., Boermeester M. A. Systematic review and meta-analysis of the repair of potentially contaminated and contaminated abdominal wall defects. *The American Journal of Surgery*. 2016. Vol. 212. Issue 5. P. 982-995.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.05.003>
- [43] Preperitoneal Ventral Hernia Repair: A Decade Long Prospective Observational Study With Analysis of 1023 Patient Outcomes / B. T. Heniford et al. *Annals of Surgery*. 2020. Vol. 271. Issue 2. P. 364-374. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002966>
- [44] Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair / A. L. Vorst, C. Kaoutzanis, A. M. Carbonell, M. G. Franz. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015. Vol. 7. Issue 11. P. 293-305. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i11.293>
- [45] Payne R., Aldwinckle J., Ward S. Meta-analysis of randomised trials comparing the use of prophylactic mesh to standard midline closure in the reduction of incisional herniae. *Hernia*. 2017. Vol. 21. Issue 6. P. 843-853. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1653-4>
- [46] Rešlinski A., Dąbrowiecki S., Glowacka K. The impact of diclofenac and ibuprofen on biofilm formation on the surface of polypropylene mesh. *Hernia*. 2015. Vol. 19. Issue 2. P. 179-185. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1200-x>
- [47] Jensen K. K. Recovery after abdominal wall reconstruction. *Danish Medical Journal*. 2017. Vol. 64. Issue 3. P. B5349.
- [48] Prevention and Treatment Strategies for Mesh Infection in Abdominal Wall Reconstruction / A. M. Kao, M. R. Arnold, V. A. Augenstein, B. T. Heniford. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018. Vol. 142. Issue 3S. P. 149S-155S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004871>

References

- [1] Khadjibaev, A. M., & Gulomov, F. K. (2016). Profilaktika abdominal'nogo kompartment-sindroma pri ushchemlennyykh ventral'nykh gryzhakh putem primeneniya «nenatyazhnoi» germioalloplastiki [Prophylaxis of abdominal compartment syndrome at strangulated ventral hernia by the use of "nonstrain" hernioalloplasty]. *Vestnik ekstrennoi meditsiny*, 9(4), 88-92. [in Russian].
- [2] Pérez-Köhler, B., Bayon, Y., & Bellón, J. M. (2016). Mesh Infection and Hernia Repair: A Review. *Surgical Infections*, 17(2), 124-137. <https://doi.org/10.1089/sur.2015.078>
- [3] DeBord, J., Novitsky, Y., Fitzgibbons, R., Miserez, M., & Montgomery, A. (2018). SSI, SSO, SSE, SSOPI: the elusive language of complications in hernia surgery. *Hernia*, 22(5), 737-738. <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1813-1>
- [4] Douissard, J., Dupuis, A., Inan, I., Hagen, M. E., & Toso, C. (2020). Chirurgie des hernies ventrales: nouvelles approches minimalement invasives. *Revue Medicale Suisse*, 16(699), 1300-1304.
- [5] Kwok, A., & Sarofim, M. (2019). Strangulated obturator hernia as an unusual cause of small bowel obstruction. *ANZ Journal of Surgery*, 89(11), E538-E539. <https://doi.org/10.1111/ans.14868>
- [6] Bakker, W. J., Aufenacker, T. J., Boschman, J. S., & Burgmans, J. (2020). Lightweight mesh is recommended in open inguinal (Lichtenstein) hernia repair: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 167(3), 581-589. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.08.021>
- [7] Moshkova, T. A. (2008). Alloplastika sredinnykh ventral'nykh gryzh polipropilenovymi setkami [Alloplastics of median ventral hernias with polypropylene gauze]. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*, 167(4), 36-39. [in Russian].
- [8] Earle, D. (2020). Robotic-Assisted Laparoscopic Ventral Hernia Repair. *Surgical Clinics of North America*, 100(2), 379-408. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.12.009>
- [9] Chen, P., Yang, W., Zhang, J., Wang, C., Yu, Y., Wang, Y., Yang, L., & Zhou, Z. (2020). Analysis of risk factors associated bowel resection in patients with incarcerated groin hernia. *Medicine*, 99(23), Article e20629. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020629>

- [10] Izmailov, A. G., Dobrokvashin, S. V., Volkov, D. E., Pyrkov, V. A., Zakirov, R. F., Davlet-Kildeev, S. A., & Akhmetzyanov, R. F. (2017). Kontseptsiya profilaktiki i lecheniya posleoperatsionnykh ranevykh oslozhnenii u khirurgicheskikh bol'nykh [Concept of prevention and treatment of postoperative wound complications in surgical patients]. *Prakticheskaya meditsina*, (6), 50-54. [in Russian].
- [11] Chibata, M., & Daronch, O. T. (2020). Assessment of postoperative risk of complications on inguinal hernioplasty and its relation to risk factors. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(5), 623-629. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.5.623>
- [12] Edelman, D. S. (2020). Robotic Inguinal Hernia Repair. *Surgical Technology International*, 36, 99-104.
- [13] Edelman, D. S. (2017). Robotic Inguinal Hernia Repair. *The American Surgeon*, 83(12), 1418-1421.
- [14] Protasov, A. V., Bogdanov, D. Yu., & Magomadov, R. Kh. (2011). *Prakticheskie aspekty sovremennykh gernioplastik [Practical aspects of modern hernioplasty]*. RUSAKI. [in Russian].
- [15] Zhebrovskii, V. V., & El'bashir, M. T. (2002). *Khirurgiya gryzh zhivota i eventratsii [Surgery for abdominal hernias and eventrations]*. Biznes-Inform. [in Russian].
- [16] Slavin, L. E., Fedorov, I. V., & Sigal, E. I. (2005). *Oslozhenie khirurgii gryzh zhivota [Surgery in complicated abdominal hernia]*. Profil'. [in Russian].
- [17] de Vries, F., Atema, J. J., Lapid, O., Obdeijn, M. C., & Boermeester, M. A. (2017). Closed incision prophylactic negative pressure wound therapy in patients undergoing major complex abdominal wall repair. *Hernia*, 21(4), 583-589. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1620-0>
- [18] Ceci, F., D'Amore, L., Grimaldi, M. R., Bambi, L., Annesi, E., Negro, P., & Gossetti, F. (2020). Re-do surgery after prosthetic abdominal wall repair: intraoperative findings of mesh-related complications. *Hernia*. <https://doi.org/10.1007/s10029-020-02225-3>
- [19] Colavita, P. D., Wormer, B. A., Belyansky, I., Lincourt, A., Getz, S. B., Heniford, B. T., & Augenstein, V. A. (2016). Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography to predict wound complications in complex ventral hernia repair. *Hernia*, 20(1), 139-149. <https://doi.org/10.1007/s10029-015-1411-4>
- [20] Augustin, G., Brkic, L., & Hrabak Paar, M. (2020). Conservative treatment of partial testicular artery injury during transabdominal preperitoneal hernioplasty (TAPP). *Acta Chirurgica Belgica*, 1-4. <https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1794333>
- [21] Gogia, B. Sh., & Alyautdinov, R. R. (2017). Novye tekhnologii v gerniologii [New technologies in herniology]. *Vysokotekhnologicheskaya meditsina*, 4(3), 58-60. [in Russian].
- [22] Peiper, C., Junge, K., Klinge, U., Strehlau, E., Ottinger, A., & Schumpelick, V. (2006). Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? Experimental studies in the pig and the rabbit. *Hernia*, 10(1), 7-12. <https://doi.org/10.1007/s10029-005-0055-1>
- [23] Kapischke, M., Prinz, K., Tepel, J., Tensfeldt, J., & Schulz, T. (2005). Comparative investigation of alloplastic materials for hernia repair with improved methodology. *Surgical Endoscopy*, 19(9), 1260-1265. <https://doi.org/10.1007/s00464-004-2235-y>
- [24] Egiev, V. N., Rudakova, M. N., Sergeychev, A. K., Sakeev, E. P., & Kachanov, V. A. (2006). Rezul'taty plastiki Likhstenshteina pri ushchemlenykh pakhovykh gryzhakh [The results of Lichtenstein plasty in cases of strangulated inguinal hernias]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*, 12(3), 3-6. [in Russian].
- [25] Weyhe, D., Belyaev, O., Müller, C., Meurer, K., Bauer, K. H., Papapostolou, G., & Uhl, W. (2007). Improving Outcomes in Hernia Repair by the Use of Light Meshes – A Comparison of Different Implant Constructions Based on a Critical Appraisal of the Literature. *World Journal of Surgery*, 31(1), 234-244. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0123-4>
- [26] Sahoo, S., Haskins, I. N., Huang, L. C., Krpata, D. M., Derwin, K. A., Poulouse, B. K., & Rosen, M. J. (2017). Early Wound Morbidity after Open Ventral Hernia Repair with Biosynthetic or Polypropylene Mesh. *Journal of the American College of Surgeons*, 225(4), 472-480.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2017.07.1067>
- [27] Scheuerlein, H., Thiessen, A., Schug-Pass, C., & Köckerling, F. (2018). What Do We Know About Component Separation Techniques for Abdominal Wall Hernia Repair? *Frontiers in Surgery*, 5, Article 24. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2018.00024>
- [28] Amid, P. K. (1997). Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery. *Hernia*, 1(1), 15-21. <https://doi.org/10.1007/bf02426382>
- [29] Klinge, U., & Klosterhalfen, B. (2012). Modified classification of surgical meshes for hernia repair based on the analyses of 1,000 explanted meshes. *Hernia*, 16(3), 251-258. <https://doi.org/10.1007/s10029-012-0913-6>
- [30] Brown, S. H., & McGill, S. M. (2010). A comparison of ultrasound and electromyography measures of force and activation to examine the mechanics of abdominal wall contraction. *Clinical Biomechanics*, 25(2), 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2009.10.001>
- [31] Ha, A., Criman, E. T., Kurata, W. E., Matsumoto, K. W., & Pierce, L. M. (2017). Evaluation of a Novel Hybrid Viable Bioprosthetic Mesh in a Model of Mesh Infection. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*, 5(8), Article e1418. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001418>
- [32] Blanco Rodicio, A., & Pichel Loureiro, Á. (2019). Strangulated umbilical hernia. *Emergencias*, 31(1), 74.
- [33] Joe, C., Gowda, V., & Koganti, S. (2019). Laparoscopic assisted repair of strangulated obturator hernia-Way to go. *International Journal of Surgery Case Reports*, 61, 246-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.07.029>
- [34] Zhukovsky, V. A. (2016). Polimernye implantaty dlya rekonstruktivnoi khirurgii [Polymer implants for reconstructive surgery]. *Innova*, (2), 51-59. <https://doi.org/10.21626/innova/2016.2/05> [in Russian].
- [35] Kuznetsova, M. V., Kuznetsova, M. P., Afanasyevskaya, E. V., & Samartsev, V. A. (2018). Experimental Grounds for Using Collagen-Based Anti-Adhesion Barrier Coated with Biocides for Prevention of Abdominal Surgical Infection. *Sovremennye Tekhnologii v Medicine*, 10(2), 66-74. <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.07>
- [36] Birindelli, A., Sartelli, M., Di Saverio, S., Coccolini, F., Ansaloni, L., van Ramshorst, G. H., Campanelli, G., Khokha, V., Moore, E. E., Peitzman, A., Velmahos, G., Moore, F. A., Leppaniemi, A., Burlew, C. C., Biffi, W. L., Koike, K., Kluger, Y., Fraga, G. P., Ordóñez, C. A., Novello, M., ... Catena, F. (2017). 2017 update of the WSES guidelines for emergency repair of complicated abdominal wall hernias. *World Journal of Emergency Surgery*, 12, Article 37. <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0149-y>
- [37] Cavallaro, A., Lo Menzo, E., Di Vita, M., Zanghi, A., Cavallaro, V., Veroux, P. F., & Cappellani, A. (2010). Use of biological meshes for abdominal wall reconstruction in highly contaminated fields. *World Journal of Gastroenterology*, 16(15), 1928-1933. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i15.1928>
- [38] López-Cano, M., Quiles, M. T., Pereira, J. A., Armengol-Carrasco, M., & Arbós Via, M. A. (2017). Complex Abdominal Wall Hernia Repair in Contaminated Surgical Fields: Factors Affecting the Choice of Prosthesis. *The American Surgeon*, 83(6), 583-590.
- [39] Atema, J. J., Furnée, E. J., Maeda, Y., Warusavitarne, J., Tanis, P. J., Bemelman, W. A., Vaizey, C. J., & Boermeester, M. A. (2017). Major Complex Abdominal Wall Repair in Contaminated Fields with Use of a Non-cross-linked Biologic Mesh: A Dual-Institutional Experience. *World Journal of Surgery*, 41(8), 1993-1999. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3962-2>
- [40] Montgomery, A., Kallinowski, F., & Köckerling, F. (2016). Evidence for Replacement of an Infected Synthetic by a Biological Mesh in Abdominal Wall Hernia Repair. *Frontiers in Surgery*, 2, Article 67. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2015.00067>
- [41] Primus, F. E., & Harris, H. W. (2013). A critical review of biologic mesh use in ventral hernia repairs under contaminated conditions. *Hernia*, 17(1), 21-30. <https://doi.org/10.1007/s10029-012-1037-8>
- [42] Atema, J. J., de Vries, F. E., & Boermeester, M. A. (2016). Systematic review and meta-analysis of the repair of potentially contaminated and contaminated abdominal wall defects. *The American Journal of Surgery*, 212(5), 982-995.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.05.003>
- [43] Heniford, B. T., Ross, S. W., Wormer, B. A., Walters, A. L., Lincourt, A. E., Colavita, P. D., Kercher, K. W., & Augenstein, V. A. (2020). Preperitoneal Ventral Hernia Repair: A Decade Long Prospective Observational Study With Analysis of 1023 Patient Outcomes. *Annals of Surgery*, 271(2), 364-374. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002966>
- [44] Vorst, A. L., Kaoutzanis, C., Carbonell, A. M., & Franz, M. G. (2015). Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 7(11), 293-305. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i11.293>
- [45] Payne, R., Aldwinckle, J., & Ward, S. (2017). Meta-analysis of randomised trials comparing the use of prophylactic mesh to standard midline closure in the reduction of incisional herniae. *Hernia*, 21(6), 843-853. <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1653-4>
- [46] Rešlinski, A., Dąbrowiecki, S., & Glowacka, K. (2015). The impact of diclofenac and ibuprofen on biofilm formation on the surface of polypropylene mesh. *Hernia*, 19(2), 179-185. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1200-x>
- [47] Jensen, K. K. (2017). Recovery after abdominal wall reconstruction. *Danish Medical Journal*, 64(3), Article B5349.
- [48] Kao, A. M., Arnold, M. R., Augenstein, V. A., & Heniford, B. T. (2018). Prevention and Treatment Strategies for Mesh Infection in Abdominal Wall Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 142(3S), 149S-155S. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000004871>

Surgical treatment of bone tumors using segmental bone allografts

O. Ye. Vyrva^{1,A,E,F}, Ya. O. Holovina^{1,A,C,D}, R. V. Malyk^{2,B,C}, Z. M. Danishchuk^{1,B,E},
N. O. Ashukina^{1,E}, P. M. Vorontsov^{1,C,E}

¹Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology NAMS of Ukraine, Kharkiv, ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

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

The aim of the study is to improve the method of surgical treatment for patients with tumors of long bones with the use of segmental bone allograft.

Material and method. The authors have improved the method of surgical treatment of patients with tumor bone lesions using segmental allografts. Step-cut osteotomy was performed to achieve the best contact between the allograft and the recipient bone, fixation was performed with intramedullar interlocking nail without the use of bone cement, and primary bone autoplasty was done to achieve better reparation. The method was clinically tested and the results of its application were studied (radiologically, morphologically). A morphological study of the contact zone between the allograft and the recipient's bone was conducted.

Results. The effectiveness of the developed method was proved. As a follow-up result among patients who underwent surgical treatment according to the developed method, the following complications were noted: ischemic necrosis of soft tissues (due to intraoperative ligation of an artery which was surrounded by a tumor) – 1 case; tumor recurrence resulting in a limb amputation – 1 patient. During the macroscopic study of a removed fragment (after amputation), the fusion between allograft and recipient bone was observed. As a result of histological and X-ray examination, bone regeneration was seen in the area of contact between the allograft and the recipient bone. The histological examination also was used to clearly visualize the removed fragment of the affected tibia, in particular the contact zone between the allograft and the recipient bone, and the bone implant material, on the outer surface and internal parts of which, the formation of new bone tissue in the form of layering of the bone trabeculae was seen. Thus, the bone tissue was formed on the surface of allogeneic bone material and sprouted into its internal parts, forming a stiff bone – implant contact.

Conclusions. Using the technique of bioreconstruction of the long bone defects allows the bone tissue of the affected limb to be preserved as much as possible, to restore the surrounding soft tissues and avoid infectious and allergic reactions in comparison with modular endoprosthetics. Fixation of the allograft and the recipient bone using step-cut osteotomy with the additional insertion of an interlocking intramedullar nail allows getting a stable «construction» and maximizing the contact zone of the bone tissue (the allograft and the recipient bone).

Key words:

malignant bone tumors, osteosarcoma, bone allograft, surgical treatment.

Zaporozhye medical journal
2021; 23 (1), 159-164

*E-mail:
dr.yanina.golovina@gmail.com

Хірургічне лікування кісткових пухлин із застосуванням сегментарних кісткових алотрансплантатів

О. Є. Вирва, Я. О. Головіна, Р. В. Малик, З. М. Данішчук, Н. О. Ашукіна, П. М. Воронцов

Мета роботи – удосконалити метод хірургічного лікування хворих із кістковими пухлинами, застосовуючи сегментарні кісткові алоімплантати.

Матеріали та методи. Удосконалили метод хірургічного лікування хворих із кістковими пухлинами, застосовуючи сегментарні кісткові алотрансплантати. Виконали сходинкоподібну остеотомію для досягнення найбільшого контакту між кістковим алоімплантатом і кісткою реципієнта, фіксацію інтрамедулярним блоківним стрижнем без використання кісткового цементу, а також для досягнення кращої репарації виконували первинну кісткову аутопластику. Здійснили клінічну апробацію методу та вивчили результати застосування (рентгенологічно, морфологічно). Виконали морфологічне дослідження зони контакту алотрансплантата та кістки реципієнта.

Результати. Довели ефективність методу, що розробили. У результаті спостереження за хворими, яким виконали хірургічне лікування за розробленою методикою, визначили такі ускладнення: ішемічний некроз м'яких тканин (унаслідок інтраопераційного перев'язування артерії, що була інтимно оточена пухлиною) – 1 випадок; рецидив пухлини, що призвело до ампутації кінцівки, – 1 хворий. Під час дослідження видаленого препарату (після ампутації) макроскопічно виявили зрощення алоімплантата та кістки-реципієнта. За даними гістологічного та рентгенологічного досліджень показана регенерація кістки в ділянці контакту алотрансплантата й кістки-реципієнта. У результаті гістологічного дослідження видаленого препарату ураженої голівки, зокрема зони контакту алоімплантата й кістки-реципієнта, чітко візуалізували матеріал кісткового імплантата, на зовнішній поверхні та у внутрішніх відділах якого виявили утворення молодої кісткової тканини як нашарування кісткових трабекул. Отже, кісткова тканина формувалася на поверхні кісткового алогенного матеріалу, проростала в його внутрішні відділи, утворюючи міцний контакт «кістка – імплантат».

Висновки. Використання методики біорекострукції дефектів довгих кісток дає змогу максимально зберегти кісткову тканину ураженої кінцівки, відновити навколишні тканини, уникнути інфекційних та алергічних реакцій порівняно з модульним ендопротезуванням. Фіксація алоімплантата й кістки-реципієнта, застосовуючи step-cut остеотомію з додатковим уведенням інтрамедулярного блоківного стрижня, дає змогу отримати стабільну «конструкцію» та максимально збільшити площину контакту кісткової тканини (ало- та кістки-реципієнта). Ці чинники зумовлюють хорошу кісткову регенерацію.

Ключові слова:

злоякісні кісткові пухлини, остеосаркома, кісткова алопластика, хірургічне лікування.

Запорізький медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 159-164

Ключевые слова:

злокачественные костные опухоли, остеосаркома, костная алопластика, хирургическое лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 159-164

Хирургическое лечение костных опухолей с использованием сегментарных костных аллотрансплантатов

О. Е. Вывра, Я. А. Головина, Р. В. Малык, З. Н. Данищук, Н. А. Ашукина, П. М. Воронцов

Цель работы – усовершенствовать метод хирургического лечения пациентов с костными опухолями с использованием сегментарных костных аллотрансплантатов.

Материалы и методы. Усовершенствовали метод хирургического лечения пациентов с костными опухолями с использованием сегментарных костных аллотрансплантатов. Выполняли ступенчатую остеотомию для достижения большего контакта между костным аллоимплантатом и костью реципиента, фиксацию интрамедуллярным блокирующим стержнем без использования костного цемента, а также для достижения лучшей репарации выполнили первичную костную аутопластику. Проведена клиническая апробация метода и изучены результаты ее применения (рентгенологически, морфологически). Выполнено морфологическое исследование зоны контакта аллотрансплантата с костью реципиента.

Результаты. Доказана эффективность разработанного метода. В результате наблюдения за пациентами, которым проведено хирургическое лечение по разработанной методике, отмечены такие осложнения: ишемический некроз мягких тканей (вследствие интраоперационной перевязки артерии, которая была интимно спаяна с опухолью) – 1 случай; рецидив опухоли, который привел к ампутации конечности, – 1 пациент. При исследовании удаленного препарата (после ампутации) макроскопически отмечено сращение аллоимплантата и кости-реципиента. По данным гистологического и рентгенологического исследований показана регенерация кости в области контакта аллотрансплантата с костью-реципиентом. В результате гистологического исследования удаленного препарата пораженной голени, в частности зоны контакта аллоимплантата и кости-реципиента, четко визуализировали материал костного имплантата, по наружной поверхности и во внутренних отделах которого отмечено образование молодой костной ткани в виде наслаения костных трабекул. Таким образом, костная ткань формировалась на поверхности костного аллогенного материала и прорастала в его внутренние отделы, образуя крепкий контакт «кость – имплантат».

Выводы. Использование методики биореакции дефектов длинных костей позволяет максимально сохранить костную ткань пораженной конечности, восстановить окружающие мягкие ткани, избежать инфекционных и аллергических реакций по сравнению с модульным эндопротезированием. Фиксация аллоимплантата и кости реципиента с использованием step-cut остеотомии с дополнительным введением интрамедуллярного блокирующего стержня позволяет получить стабильную «конструкцию» и максимально увеличить площадь контакта костной ткани (алло- и кости-реципиента). Эти условия позволяют получить хорошую костную регенерацию.

Surgery for long bone tumors is the main method of treatment for patients with this pathology. An important and relevant issue is the method of post-resection segmental defects of long bones and joints replacement. Today, there are many techniques in the arsenal of orthopedists for the reconstruction of major bone and joint defects [1–6].

Among the main ones, the followings are worth to be mentioned: bone grafting, the method of distraction osteogenesis, replacement of defects by biomaterials (deminerallized bone matrix and ceramic implants), and endoprosthesis. The methods of bone grafting include autografting (with the use of cancellous, cortical and autoclaved autografts), allografting and xenografting. However, nowadays, combined methods for replacing large segmental bone and joint defects are becoming increasingly popular. To reduce the bone defect and recover soft tissue defects, the allograft-prosthetic composite (APC) technique was developed. This technique has been used since the late 80's of the past century. Currently, it is proved that the use of this type of surgical treatment allows for biological restoration by providing an allograft attachment to the surrounding soft tissues, which leads to better functional recovery of the muscles and affected joints and the entire limb [7,8].

Optimal implants to replace bone and joint defects have been under development for many decades. In order to select the «ideal» implant, which must meet the requirements of biocompatibility, mechanical stability and be safe, it is necessary to conduct a number of studies and tests [9,10]. Therefore, the method of allograft-prosthetic composite is of interest to detailed studies.

Aim

The objective of the study is to improve the method of surgical treatment for patients with tumors of long bones with the use of segmental bone allograft.

Material and methods

In order to target better results of surgical treatment for patients with bone tumors, we have improved the method of post-resection segmental defects of long bones and joints replacement. Segmental bone allografts (articulating or without preserved metaepiphyseal (diaphyseal) zone) were used as a replacement material. Bone allografts were made at the Transplantology Department of Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology NAMS of Ukraine. A donor bone was mechanically cleaned from soft tissue, cartilage, and periosteum. An organic component with antigenic properties was removed by chemical procedures. A harvested sample was packed and exposed to radiation sterilization. Processing of the bone was performed according to the developed in Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology NAMS of Ukraine technical specifications and patented original method of manufacturing implants using bone tissue (certificate of compliance No. UA.TR 101-21-2016).

The first stage of surgery was ablative radical en block removal of the bone tumor (segmental resection). Express biopsy – a cytological examination of the bone marrow from the medullary canal to identify atypical cells – was performed and, if necessary, the area of affected bone resection was extended. Step-cut osteotomy was performed

in the area of cut bone. One end of the segmental articulating allograft was processed so that its protruding parts and parts of the recipient bone were properly positioned by "the Russian lock" type (Fig. 1).

The second stage was the long bone post-resection defect replacement. An interlocking nail was inserted into the intramedullary canal of the segmental allograft, and it was blocked with screws. The free part of the nail was inserted into the medullary canal of the recipient bone in such a way that the edges of the allograft and the recipient bone were completely matched. Following that, the nail was blocked in the recipient bone. The interlocking nail was implanted without using of bone cement. In the contact area between the allograft and the recipient bone, free bone autotransplants (from the local tissues) were additionally placed and fixed to each other using sutures (Fig. 2). After performing the bone defect replacement, a thorough restoration of the surrounding muscles was performed.

In the case of using a segmental allograft for replacing large diaphyseal defects in long bones, step-cut osteotomy was performed at both ends of the implant. In these cases, the interlocking nail was blocked by screws in the recipient bone proximally and distally. Additionally, bone autografting from the fibula was performed.

This technique was used in 5 patients (3 men and 2 women) with malignant tumors of long bones. The distribution by nosology was as follows: osteogenic sarcoma – 2 patients, adamantinoma – 1 patient, undifferentiated pleomorphic sarcoma – 2 patients. The mean age of the patients was 35.6 years (from 18 to 50 years). 3 patients had the pathological tumor focus located in the distal part of the tibia. In these cases, a segmental articulating allograft was used to replace a post-resection bone defect. A segmental diaphyseal allograft was used to replace post-resection bone defects in 2 patients who had the tumor process located in the diaphyseal zone of the femur.

According to the treatment protocols, 4 patients with malignant bone tumors underwent polychemotherapy.

All the patients underwent X-ray and computed tomography (CT) examinations during the postoperative period to control the reparative processes, as well as to monitor the oncologic process.

In one case, a patient with adamantinoma of the distal tibia underwent lower limb amputation at the level of the lower third of the femur due to a recurrent tumor. The removed fragment of the tibia was examined in a pathomorphological laboratory. The contact area between allograft and recipient bone was studied directly.

Histological examination. The tibia with allograft was removed from the amputated limb. The areas of the recipient tissue fusion with the allograft were taken for the study. The material was fixed in 10 % neutral formalin, decalcified in formic acid solution, dehydrated through an ethanol series and embedded in paraffin. The histological sections were stained with hematoxylin and eosin, and Van Gieson picro-fuchsin, then were analyzed using a light microscope Olympus BX63. A digital camera DP73 (Olympus) and the software "Cell Sens Dimension 1.8.1" (Olympus, 2013) were used for photographing.

Ethical approval. The authors declare that all the procedures and experiments of this study met the ethical standards in the Helsinki Declaration of 1975, revised in

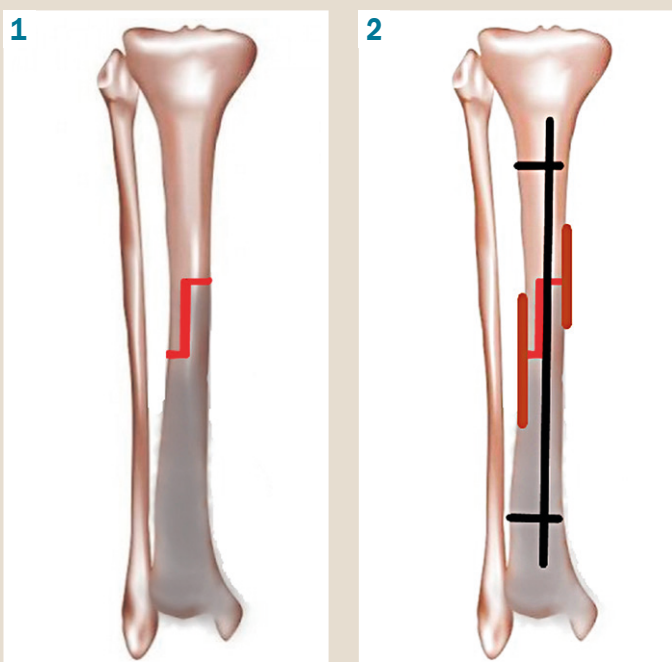


Fig. 1. Schematic representation of the allograft model (distal bone) and the recipient bone (proximal bone) fixed by step-cut osteotomy.

Fig. 2. A schematic model of the allograft (distal bone) and the recipient bone (proximal bone) positioned by "the Russian lock" type with additional location of the bone autograft in the contact zone between the allograft and the recipient bone and stabilized with an interlocking nail which is blocked.

2008(5), as well as the national law. An informed consent was obtained from all the patients included in the study.

Results

As follow-up results among patients who underwent surgical treatment according to the developed method, the following complications were noted: ischemic necrosis of soft tissues (due to intraoperative ligation of an artery that was surrounded by a tumor) – 1 case; tumor recurrence resulting in limb amputation – 1 patient. A patient with soft tissue necrosis in the area of surgery had skin and muscle plastic surgery, and thus it helped to save the limb. In all the cases, the fusion between the allograft and the recipient bone was observed in a 6-month follow-up period.

Morphological findings. During the macroscopic examination of a removed fragment, the allograft and recipient bone fusion was observed (Fig. 3).

As a result of histological examination of the removed fragment of the affected tibia, in particular the contact zone between the allograft and the recipient bone, the bone implant material was clearly visualized. On its outer surface and internal parts, the formation of new bone tissue in the form of layering of the bone trabeculae was seen. The bright eosinophilic matrix contained dense large osteocytes, osteocytic lacunae were devoid of cells. That is, the cells were at the maturation stage, being actively involved in the synthesis of matrix components, and having an osteoblast-like structure, and consequently, trabeculae of woven bone. A layer of osteoblasts with various functional activity was located on the outer surface of the bone trabeculae. In addition to bone trabeculae, blood capillaries, cells at less



Fig. 3. Fragment of the tibia: **a** – distal half of the bone – allograft, proximal – recipient bone with the presence of a tumor. There is a fusion between the bone and the allograft; **b, c** – pieces of the fragment – contact zone between the allograft and the recipient bone. Arrows (fig. **3b** and **3c**) point to bone layering and growing inside the allograft.

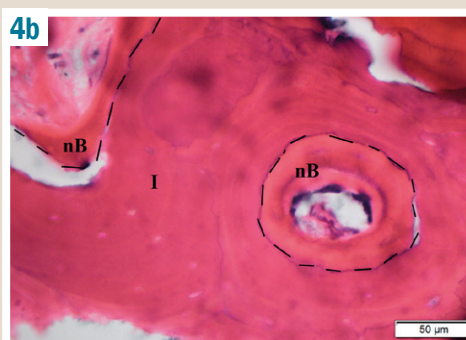
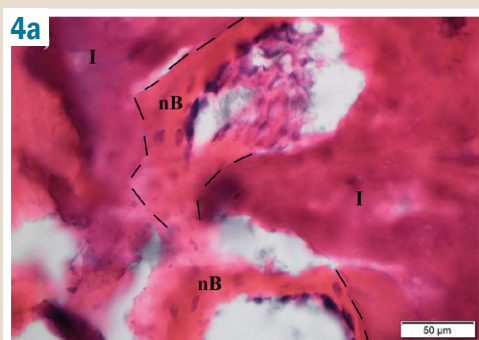


Fig. 4. The fragment of the allograft (I). Newly formed bone (nB) on the inner surface of the allograft. The dashed line marks the border of the newly formed bone and the allograft. **4a** – newly formed woven bone; **4b** – newly formed lamellar bone. Hematoxylin and eosin staining.

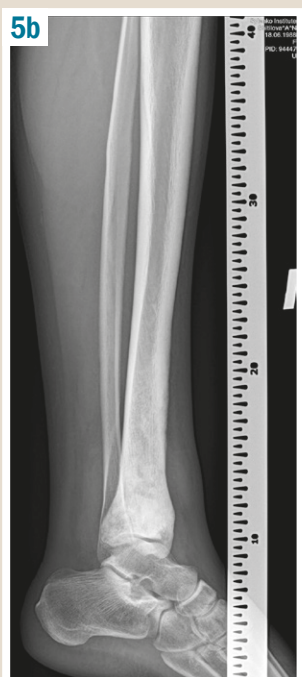
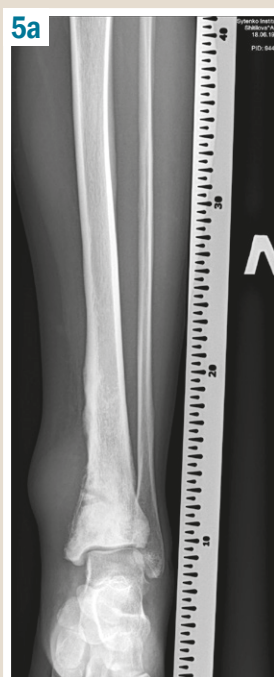


Fig. 5. Radiographs of the lower leg in 30-year-old patient Sh., osteogenic sarcoma of the left distal tibia (**5a** – anterior-posterior view, **5b** – lateral view).

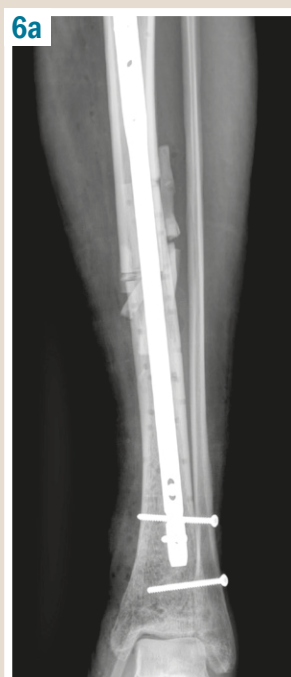


Fig. 6. Radiographs of the lower leg in 30-year-old patient Sh. after surgery – the segmental allograft was implanted with the interlocking intramedullary nail (**a** – anterior-posterior view, **b** – lateral view).

mature differentiation stage, and fibroblasts were observed on the internal allograft surface (Fig. 4).

Thus, bone tissue was formed on the surface of allogeneic bone material and sprouted into its internal parts, forming a stiff bone – implant contact.

Case report

A 30-year-old patient Sh. was hospitalized to Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology clinic with complaints of pain and the presence of enlarging mass in the distal third of the left lower leg. She did not receive any treatment previously. The patient underwent a comprehensive examination, X-ray and CT examination (contrast-enhanced), and a biopsy of the tibial mass. Lytic destruction of the distal tibia with disrupted integrity of the cortical layer was visible on radiographs (Fig. 5). CT scans showed lytic destruction of the lower third of the tibia with a large soft tissue component without major vessel invasion and with the presence of tumor-feeding arteries. CT-cancer screening of organs and systems of the body did not show metastatic lesions.

During a histological analysis of the biopsy material, osteogenic sarcoma was diagnosed. Thus, the comprehensive examination of the patient resulted in a diagnosis: osteogenic sarcoma of the left distal tibia T2N0M0 stage II, clinical group II. According to the protocols of this nosology treatment, polychemotherapy and surgery were performed. Surgery: en block removal of the tumor, replacement of the post-resection defect of the distal tibia with segmental articulating allograft, the allograft and the recipient bone fixation with the interlocking nail. Autoplasty of the contact zone between the allograft and the recipient bone was additionally performed (Fig. 6). After the operation, the lower limb was immobilized for 3 months with a circular plaster cast with a walking stirrup leaning on the lower limb. At that time, the patient received courses of polychemotherapy. Final radiographs (6 months after the surgery) showed signs of reparation in the contact area between the allograft and the recipient bone (Fig. 7). In 6 months, the patient walks with a full load on the operated lower limb without additional support. In total, the patient was followed-up for 1.5 years. There were no signs of tumor recurrence or other complications.

Discussion

In previous studies, segmental bone allografts were fixed in the recipient bone with the help of the endoprosthesis stem or bone plates and intramedullary nail [11–13]. In most cases, a transverse osteotomy was performed and bone cement was used in the case of fixation with the endoprosthesis stem [14]. Articulating allografts were more often used in the case of the proximal humerus destruction [15]. We have studied the complications of existing methods of allograft-prosthetic composite and taken into account to improve this technique. We performed step-cut osteotomies to achieve the best contact between the allograft and the recipient bone, fixation with intramedullary interlocking nails without the use of bone cement, and primary bone autoplasty was performed to achieve better reparation.

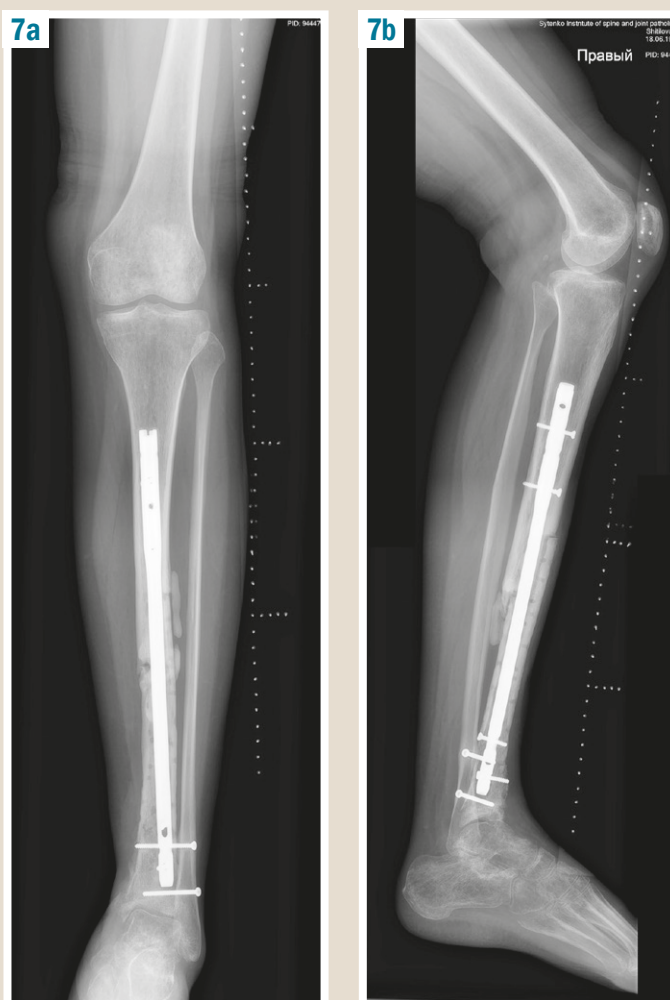


Fig. 7. Radiographs of the lower leg in 30-year-old patient Sh., 6 months after the surgery – there are signs of reparation in the contact zone between the allograft and the recipient bone (a – anterior-posterior view, b – lateral view).

Conclusions

1. The use of the bioreconstructive technique for long bone defects allows the bone tissue of the affected limb to be preserved as much as possible, to restore the surrounding soft tissues and avoid infectious and allergic reactions in comparison with modular endoprosthetics.

2. Fixation of the allograft and the recipient bone using step-cut osteotomy with the additional insertion of an interlocking intramedullary nail allows getting a stable “construction” and maximizing the contact zone of the bone tissue (the allograft and the recipient bone). These conditions allow getting good bone regeneration.

3. Cement-free insertion of a metal nail also helps to avoid such complications as cement leakage into the contact zone between the allograft and the recipient bone, and the development of metal implant instability.

Funding

The article was written within the framework of the research work “To develop methods of bioreconstruction of long bones and joints defects at surgical treatment of patients with bone tumors”. No. 0118U003215.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.09.2020
Після доопрацювання / Revised: 19.10.2020
Прийнято до друку / Accepted: 23.10.2020

Information about authors:

Vyrva O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head Physician, Head of the Bone Tumor Department, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.

ORCID ID: [0000-0003-0597-4472](https://orcid.org/0000-0003-0597-4472)

Holovina Ya. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Bone Tumor Department, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.

ORCID ID: [0000-0002-1605-9109](https://orcid.org/0000-0002-1605-9109)

Malyk R. V., MD, PhD, Assistant of the Traumatology and Orthopaedics Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9070-4834](https://orcid.org/0000-0001-9070-4834)

Danishchuk Z. M., Researcher of the Laboratory of Morphology of Connective Tissue, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.

ORCID ID: [0000-0003-2968-3821](https://orcid.org/0000-0003-2968-3821)

Ashukina N. O., PhD, Head of the Laboratory of Morphology of Connective Tissue, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv.

ORCID ID: [0000-0002-0478-7440](https://orcid.org/0000-0002-0478-7440)

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

ORCID ID: [0000-0002-5758-7223](https://orcid.org/0000-0002-5758-7223)

Відомості про авторів:

Вирва О. Є., д-р мед. наук, професор, зав. відділу кісткової онкології, головний лікар, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

Головіна Я. О., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу кісткової онкології, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

Малик Р. В., канд. мед. наук, асистент каф. травматології та ортопедії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Данишчук З. М., наук. співробітник лабораторії морфології сполучної тканини, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

Ашукина Н. О., канд. біол. наук, зав. лабораторії морфології сполучної тканини, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

Воронцов П. М., канд. мед. наук, зав. відділу експериментального моделювання та трансплантології з експериментально-біологічною клінікою, ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків.

Сведения об авторах:

Вирва О. Е., д-р мед. наук, профессор, главный врач, зав. отделом костной онкологии, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М. И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков.

Головина Я. А., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела костной онкологии, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М. И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков.

Малик Р. В., канд. мед. наук, ассистент каф. травматологии и ортопедии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Данишчук З. Н., научный сотрудник лаборатории морфологии соединительной ткани, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М. И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков.

Ашукина Н. А., канд. биол. наук, зав. лабораторией морфологии соединительной ткани, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М. И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков.

Воронцов П. М., канд. мед. наук, зав. отделом экспериментального моделирования и трансплантологии с экспериментально-биологической клиникой, ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов имени профессора М. И. Ситенко НАМН Украины», г. Харьков.

References

- [1] Mayle, R. E., Jr, & Paprosky, W. G. (2012). Massive bone loss: allograft-prosthetic composites and beyond. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 94-B(11 Suppl. A), 61-64. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B11.30791>
- [2] Gharedaghi, M., Peivandi, M. T., Mazloomi, M., Shoorin, H. R., Hasani, M., Seyf, P., & Khazaei, F. (2016). Evaluation of Clinical Results and Complications of Structural Allograft Reconstruction after Bone Tumor Surgery. *The Archives of Bone and Joint Surgery*, 4(3), 236-242.
- [3] Calabró, T., Van Rooyen, R., Piraino, I., Pala, E., Trovarelli, G., Panagopoulos, G. N., Megaloikonomos, P. D., Angelini, A., Mavrogenis, A. F., & Ruggieri, P. (2016). Reconstruction of the proximal femur with a modular resection prosthesis. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 26(4), 415-421. <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1764-0>
- [4] Vyrva, O. E., Golovina, Ya. A., & Malyk, R. V. (2015). Allokompozitnoe endoprotezirovanie pri khirurgicheskoy lechenii patsientov so zlokachestvennyimi opukholyami dlennykh kostei (obzor literatury) [Allograft-prosthesis composite for surgical treatment in patients with malignant tumors of the long bones (review)]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*, (2), 120-125. <https://doi.org/10.15674/0030-598720152120-125> [in Russian].
- [5] Min, L., Tang, F., Duan, H., Zhou, Y., Zhang, W. L., Shi, R., & Tu, C. Q. (2015). Cemented allograft-prosthesis composite reconstruction for the proximal femur tumor. *OncoTargets and Therapy*, 8, 2261-2269. <https://doi.org/10.2147/OTT.S85788>
- [6] Subhadhrabandhu, S., Takeuchi, A., Yamamoto, N., Shirai, T., Nishida, H., Hayashi, K., Miwa, S., & Tsuchiya, H. (2015). Frozen Autograft-Prosthesis Composite Reconstruction in Malignant Bone Tumors. *Orthopedics*, 38(10), e911-e918. <https://doi.org/10.3928/01477447-20151002-59>
- [7] Benedetti, M. G., Bonatti, E., Malfitano, C., & Donati, D. (2013). Comparison of allograft-prosthetic composite reconstruction and modular prosthetic replacement in proximal femur bone tumors: functional assessment by gait analysis in 20 patients. *Acta Orthopaedica*, 84(2), 218-223. <https://doi.org/10.3109/17453674.2013.773119>
- [8] McGovern, B. M., Davis, A. M., Gross, A. E., & Bell, R. S. (1999). Evaluation of the allograft-prosthesis composite technique for proximal femoral reconstruction after resection of a primary bone tumour. *Canadian Journal of Surgery*, 42(1), 37-45.
- [9] Summers, S. H., Zachwieja, E. C., Butler, A. J., Mohile, N. V., & Pretell-Mazzini, J. (2019). Proximal Tibial Reconstruction After Tumor Resection: A Systematic Review of the Literature. *JBJS Reviews*, 7(7), e1. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.18.00146>
- [10] Donati, D., Colangeli, M., Colangeli, S., Di Bella, C., & Mercuri, M. (2008). Allograft-Prosthetic Composite in the Proximal Tibia After Bone Tumor Resection. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 466(2), 459-465. <https://doi.org/10.1007/s11999-007-0055-9>
- [11] Hornicek, F. J., Gebhardt, M. C., Tomford, W. W., Sorger, J. I., Zavatta, M., Menzner, J. P., & Mankin, H. J. (2001). Factors Affecting Nonunion of the Allograft-Host Junction. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 382, 87-98. <https://doi.org/10.1097/00003086-200101000-00014>
- [12] Miller, B. J., & Virkus, W. W. (2010). Intercalary Allograft Reconstructions Using a Compressible Intramedullary Nail: A Preliminary Report. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 468(9), 2507-2513. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1260-5>
- [13] Puerta-GarciaSandoval, P., Lizaur-Utrilla, A., Trigueros-Rentero, M. A., & Lopez-Prats, F. A. (2019). Mid- to long-term results of allograft-prosthesis composite reconstruction after removal of a distal femoral malignant tumor are comparable to those of the proximal tibia. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 27(7), 2218-2225. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-5110-4>
- [14] Hu, C. C., Chen, S. Y., Chen, C. C., Chang, Y. H., Ueng, S. W., & Shih, H. N. (2017). Superior Survivorship of Cementless vs Cemented Diaphyseal Fixed Modular Rotating-Hinged Knee Megaprosthesis at 7 Years' Follow-Up. *The Journal of Arthroplasty*, 32(6), 1940-1945. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.12.026>
- [15] Teunis, T., Nota, S. P., Hornicek, F. J., Schwab, J. H., & Lozano-Calderón, S. A. (2014). Outcome After Reconstruction of the Proximal Humerus for Tumor Resection: A Systematic Review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 472(7), 2245-2253. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3474-4>