

Асоціація діастолічної функції лівого шлуночка з параметрами судинної жорсткості та атеросклеротичними бляшками в каротидному басейні у хворих на гіпертонічну хворобу

В. В. Сиволап^{А,В,Е,Ф}, А. О. Богун^{В,С,Д}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

атеросклероз, локальна жорсткість судинної стінки, гіпертонічна хвороба, діастолічна дисфункція, атеросклеротична бляшка.

Keywords:

atherosclerosis, vascular stiffness, hypertension, diastolic dysfunction, atherosclerotic plaque.

Надійшла до редакції /
Received: 25.12.2023

Після доопрацювання /
Revised: 27.01.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 08.02.2024

Конфлікт інтересів:
відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail:

yaroshangelina@gmail.com

Мета роботи – у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії оцінити зміни показників діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДД ЛШ) залежно від пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій (ЗагСА) та наявності атеросклеротичної бляшки (АСБ).

Матеріали і методи. Залучено 48 пацієнтів із ГХ II стадії, середній вік – $55,9 \pm 11,2$ року, 45,8 % чоловіків. 3-поміж обстежених 14 осіб не мали ДД ЛШ, у 34 хворих встановлено ДД ЛШ I типу; 25 пацієнтів не мали АСБ, у 23 осіб виявили АСБ. Дослідили основні антропометричні, ехокардіографічні параметри, товщину комплексу інтима-медіа (КІМ), показники локальної жорсткості: діаметр артерій, розтяжність, DC, CC, індекси жорсткості α , β , локальну PWV, тиск та індекс аугментації (з використанням технологій радіочастотного аналізу). Виконали статистичний аналіз, вірогідність відмінностей – на рівні $p < 0,05$.

Результати. У хворих на ГХ II стадії з ДД ЛШ I типу встановили значущі відмінності за параметрами жорсткості ЗагСА порівняно з групою без ДД ЛШ. Зокрема, у них діаметр ЗагСА більший на 6,5 % ($p = 0,032$), індекс жорсткості α вищий на 28,3 % ($p = 0,008$), індекс жорсткості β – на 28,1 % ($p = 0,009$), PWV – на 9,8 % ($p = 0,004$), DC нижчий на 50,0 % ($p = 0,021$). Встановили негативний кореляційний зв'язок середньої сили між e'_{med} , e'_{lat} , e'_{tk} та індексами жорсткості α , β та PWV; E/e' , e'_{lat} , e'_{tk} мали позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з товщиною міжшлуночкової перетинки ($r = +0,38$), задньої стінки лівого шлуночка ($r = +0,47$), відносною товщиною стінки ($r = +0,32$), індексом маси міокарда лівого шлуночка ($r = +0,57$), діаметром лівого передсердя ($r = +0,50$); мав достовірні відмінності при розподілі пацієнтів за типами ремоделювання лівого шлуночка. Відношення шансів наявності АСБ в ЗагСА зростало в 1,32 раза ($p = 0,038$) у разі перевищення a'_{med} понад 7 см/с (чутливість 95,7 %, специфічність 28,0 %, $p = 0,038$). Вплив фактора підвищувався при одночасному збільшенні діаметра ЗагСА понад 7,94 мм (чутливість 59,1 %, специфічність 81,6 %, $p = 0,005$). Ця прогностична модель не залежить від віку та статі.

Висновки. В осіб із ГХ II стадії ДД ЛШ I типу асоціюється з підвищенням локальної жорсткості та збільшенням діаметра ЗагСА, а наявність АСБ асоціюється з гіршими показниками ДД ЛШ, зокрема достовірним збільшенням a'_{med} незалежно від віку та статі.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 5-13

Association of left ventricular diastolic function with parameters of arterial stiffness and atherosclerotic plaques in the carotid basin in hypertensive patients

V. V. Syvolap, A. O. Bohun

Aim. To assess changes in the left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) indicators depending on the elastic properties of the common carotid arteries (CCA) and the presence of atherosclerotic plaque (ASP) in patients with stage II hypertension (HTS).

Materials and methods. 48 patients with stage II HTS were involved in the study, the average age was 55.9 ± 11.2 , 45.8 % men, among whom 14 did not have LVDD, 34 – had type I LVDD; 25 people did not have ASP, 23 people had ASP. Basic anthropometric data, echocardiographic indicators, QIMT, local stiffness indicators were studied: arterial diameter, distensibility, DC, CC, stiffness indices α , β , local PWV, augmentation pressure and index (using RF-QIMT, RF-QAS technologies). Statistical analysis was performed, the probability of differences is at the level of $p < 0.05$.

Results. Significant differences in the stiffness parameters of the common carotid arteries were observed in patients with stage II HTS with LVDD: the diameter of the artery is higher by 6.5 % ($p = 0.032$), the stiffness index α – 28.3 % ($p = 0.008$), stiffness index β – 28.1 % ($p = 0.009$), PWV – 9.8 % ($p = 0.004$), DC is lower by 50.0 % ($p = 0.021$). A negative correlation of average strength was observed between e'_{med} , e'_{lat} , e'_{tk} and

stiffness indices α , β and PWV; E/e' , e'_{lat} , e'_{tv} had the average strength positive correlation with DC, CC indicators. The diameter of the carotid artery had a positive medium strength correlation with the thickness of the IVS ($r = +0.38$), LVFW ($r = +0.47$), RWT ($r = +0.32$), and LVMI ($r = +0.57$), diameter of the LA ($r = +0.50$) and had significant differences between 4 types of LV remodeling. The odds ratio of ASP in CCA increases by 1.32 times ($p = 0.038$) in the case of an excess of a'_{med} more than 7 cm/c (sensitivity 95.7 %, specificity 28.0 %, $p = 0.038$); the influence of factor increases with a simultaneous increase in the diameter of the CCA over 7.94 mm (sensitivity 59.1 %, specificity 81.6 %, $p = 0.005$), and this prognostic model does not depend on age and gender.

Conclusions. In persons with stage II HTS, the presence of type I LVDD is associated with an increase in the local stiffness and diameter of the CCA, just as the presence of ASP is associated with worse indicators of LVDD, in particular, a significant increase in a'_{med} , regardless of age and gender.

Modern medical technology. 2024;(1):5-13

За даними дослідження STEPS, в 2019 році в Україні 34,8 % населення мали підвищений артеріальний тиск (АТ) або діагностовану гіпертонічну хворобу (ГХ). Частка населення з підвищеним АТ постійно зростає, і у віковій групі 60–69 років сягає 71,1 % [1]. Внаслідок значного поширення ГХ, особливо серед людей похилого віку, гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ) виявляють дуже часто, а гіпертензивне серце є найпоширенішим станом, що призводить до хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН збер. ФВ ЛШ). Хоча діастолічна дисфункція не є рідкісним явищем у пацієнтів із нормальною товщиною стінок ЛШ, гіпертрофія ЛШ залишається однією з найчастіших її причин.

Оцінювання діастолічної функції та тиску наповнення ЛШ має вкрай важливе клінічне значення для диференційної діагностики цього стану від інших хвороб, що супроводжуються задишкою (як-от легенева гіпертензія), для оцінювання прогнозу та визначення коморбідної кардіальної патології, що сприятиме визначенню найкращої лікувальної стратегії [2,3].

Згідно з сучасною парадигмою розвитку ХСН збер. ФВ ЛШ, передбачають, що супутні захворювання: ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і хронічне обструктивне захворювання легенів – індукують системний запальний стан, ураження ендотелію коронарних мікросудин і зниження біодоступності NO в міокарді [4]. Згодом це призводить до концентричного ремоделювання ЛШ, підвищення жорсткості міокарда та діастолічної дисфункції [5,6].

В останні 30 років неухильно посилювався акцент на ролі жорсткості артерій у розвитку серцево-судинних захворювань. У дослідженнях показано, що артеріальна жорсткість пов'язана з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка [7,8,9]. Припускають, що це пов'язано із загальною етіологією міокардіальної та судинної дисфункції: фактори ризику діастолічної серцевої недостатності (гіпертонія, вік та атеросклероз) також пов'язані зі зниженням еластичності артерій. На основі концепції вентрикулярно-артеріального зв'язку припустили, що втрата еластичності артерій може спричинити розвиток діастолічної дисфункції ЛШ (ДД ЛШ) через збільшення пульсового тиску та післянавантаження на ЛШ, зменшення коронарної перфузії, що, своєю чергою, зумовлює гіпертрофію ЛШ і субендокардіальну ішемію [10]. Ці побічні ефекти можуть потенціювати розвиток діастолічної дисфункції та, зрештою, ХСН збер. ФВ ЛШ [11].

У попередніх дослідженнях плечо-гомількова швидкість поширення пульсової хвилі (PWV), каротидно-стегнова PWV та індекс аугментації (Aix) показали зв'язок із ключовими параметрами діастолічної дисфункції [7,8,9]. Проте ці показники нечасто використовують у рутинній клінічній практиці через відсутність необхідного обладнання, референтних значень для різних вікових груп. Втім дослідження сонних артерій для виключення атеросклеротичного ураження є досить поширеним і доступним в Україні, і додавання до стандартного протоколу обстеження визначення параметрів локальної жорсткості за допомогою напівавтоматичних методик вимірювань може бути важливим для оцінювання ранніх проявів атеросклеротичного ураження на доклінічній стадії судинних розладів.

Зв'язок між локальною каротидною жорсткістю, наявною каротидною атерою та показниками ДД ЛШ залишається остаточно не з'ясованим. Це обґрунтовує доцільність дослідження. Подальші наукові дослідження, спрямовані на покращення діагностичних підходів і пошук оптимальних схем лікування хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, залишаються актуальними.

Мета роботи

У пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії оцінити зміни показників діастолічної дисфункції лівого шлуночка залежно від пружно-еластичних властивостей загальних сонних артерій та наявності атеросклеротичної бляшки.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 48 пацієнтів із гіпертонічною хворобою II стадії; вік хворих – від 26 до 80 років (середній вік – $55,9 \pm 11,2$ року), 45,8 % чоловіків.

Критерій залучення – наявність ознак II стадії ГХ: гіпертрофія ЛШ та/або наявність атеросклеротичної бляшки (АСБ) зі стенозом <50 %, та/або пульсовий тиск >60 mmHg, та/або швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м². Усі учасники обов'язково мали підписати інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні.

На час залучення у дослідження всі пацієнти отримували антигіпертензивну терапію. Перевагу віддавали інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) / блокаторам рецепторів ангіотензину II, діуретикам, антагоністам іонів кальцію.

Наявність цукрового діабету 2 типу, фібриляції передсердь, клапанних дисфункцій, тяжчих за легкі, тяжкої органної недостатності, онкологічної патології – критерії виключення з дослідження.

Ехокардіографію (ЕхоКГ) та дослідження сонних артерій виконали на апараті Esaote MyLab Seven (Італія). ЕхоКГ провели за загальноприйнятими правилами, відповідно до рекомендацій European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) та American Society of Echocardiography (ASE) [12]. Аналізували такі дані: діаметр лівого передсердя (ЛП), індекс об'єму лівого передсердя (іоЛП), кінцево-діастолічний розмір ЛШ (КДР), індекс кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (іКДО), кінцево-систоличний розмір ЛШ (КСР), фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗС ЛШ), відносну товщину стінки (ВТС), індекс маси міокарда лівого шлуночка (іММЛШ, обчислений за формулою, що рекомендована ASE), сист. т. ЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; показники тканинного доплера: e' med – рання діастолічна швидкість медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана (ФК МК); e' lat – рання діастолічна швидкість латеральної частини ФК МК; e' tk – рання діастолічна швидкість фіброзного кільця трикуспідального клапана (ФК ТК); a' med – пізньодіастолічна швидкість медіальної частини ФК МК; a' lat – пізньодіастолічна швидкість латеральної частини ФК МК; a' tk – пізньодіастолічна швидкість ФК ТК; S' med – швидкість систолічного зміщення медіальної частини ФК МК; S' lat – швидкість систолічного зміщення латеральної частини ФК МК; S' tk – швидкість систолічного зміщення ФК ТК; E/e' ср – відношення ранньої швидкості мітрального току до e' середнього; E/e' lat – відношення ранньої швидкості мітрального току до e' lat. Вивчали також дані щодо клапанних дисфункцій, площі поверхні тіла пацієнта, індексу маси тіла (ІМТ).

Ознаки ураження серця, спричиненого артеріальною гіпертензією, визначали за алгоритмом консенсусного документа ESC 2017 [13]. Вони включали збільшення іММЛШ для чоловіків >115 г/м², для жінок > 95 г/м², ВТС >0,42, e' med <7 см/с, e' lat <10 см/с, E/e' >14, іоЛП >34 мл/м². Надалі тип ДД ЛШ визначали за алгоритмом Експертного консенсусного документа EACVI з мультимодальної візуалізації в пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (2021 року) [14]. Крім того, було обчислено бал H2FPEF за алгоритмом клініки Mayo [15].

Дослідження сонних артерій виконали лінійним датчиком із використанням технологій RF-QIMT, RF-QAS за загальноприйнятими правилами, відповідно до консенсусного документа від 2012 року, Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011) [16]. Товщину КІМ і показники жорсткості вимірювали в дистальному відділі загальної сонної артерії (ЗагСА) недалеко від місця біфуркації, відступивши принаймні 5 мм від неї, по дальній стінці у ділянці, вільній від АСБ. Бляшкою вважали осередкову структуру, що виступає в просвіт артерії щонайменше на 0,5 мм або на 50 % від навколишнього значення КІМ, або завтовшки >1,5 мм (значення від межі просвіт-інтима до межі медіа-адвентиція). Напівавтоматичне програмне за-

безпечення дало змогу точно виміряти КІМ на відрізку стінки завдовжки 10 мм, генеруючи усереднене, стандартизоване значення (SD <20) – QIMT, μm .

За допомогою технології RF-QAS отримали такі показники жорсткості загальної сонної артерії, виміряні в тій самій ділянці, де розраховували QIMT: діаметр артерії в діастолу – D, мм; розтяжність – ΔD ; коефіцієнт розтяжності – DC, 1/кПа; коефіцієнт податливості – CC, мм²/кПа; індекс жорсткості α – α , безрозмірний; індекс жорсткості β – β , безрозмірний; локальна швидкість пульсової хвилі – PWV, м/с; тиск аугментації – AP, mmHg; індекс аугментації – Aix [17].

Дизайн дослідження передбачав поділ обстежених на дві групи залежно від наявності ДД ЛШ. Використовуючи алгоритм діагностики ДД ЛШ, перший тип виявлено у 34 осіб (середній вік – 57,2 \pm 10,2 року), 14 осіб (середній вік – 50,6 \pm 12,1 року) не мали ознак ДД ЛШ. Пацієнти зіставні за віком, статтю, супутніми захворюваннями, антигіпертензивною терапією.

Залежно від типів геометрії ЛШ усіх хворих поділили на 4 групи ремоделювання, відповідно до загальноприйнятих критеріїв [13]:

- нормальна геометрія (НГ) ЛШ (без підвищення іММЛШ та ВТС <0,42) діагностована у 16 осіб (33,3 %);
- концентричне ремоделювання (КР) (без підвищення іММЛШ та ВТС >0,42) – у 7 осіб (14,6 %);
- ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) (підвищення іММЛШ та ВТС <0,42) – у 13 осіб (27,1 %);
- концентрична гіпертрофія (КГ) (підвищення іММЛШ та ВТС >0,42) – у 12 осіб (25 %).

АСБ зі стенозом <50 % виявили у 23 обстежених (середній вік – 59,3 \pm 8,8 року); стенозуюче ураження сонних артерій не діагностували у 25 обстежених (середній вік – 52,8 \pm 12,4 року). Пацієнти зіставні за віком, статтю, супутніми захворюваннями, антигіпертензивною терапією.

Клінічне дослідження виконали відповідно до морально-етичних норм біоетики, згідно з правилами ICH/GCP, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997), чинного законодавства України.

Статистичний аналіз виконано за допомогою програми Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) і MedCalc.10.2.0.0. Кількісні величини наведено як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD) для показників із нормальним типом розподілу; медіана (Me) зі значеннями 25 та 75 перцентилів (Q25; Q75) – для показників із розподілом, який відрізняється від нормального (визначений за критерієм Шапіро–Вілка). Різницю кількісних показників у групах дослідження визначали методом непараметричної статистики для даних із розподілом, який відрізнявся від нормального, використовуючи критерій Mann–Whitney U test; для даних із нормальним розподілом – t-критерій Стьюдента. Для аналізу різниці кількісних показників у більше, ніж двох групах використовували критерій Краскела–Волліса. Кореляційний аналіз кількісних показників виконали, використавши параметри достовірності Спірмена для даних із розподілом, що відрізнявся від нормального, Пірсона – з нормальним типом розподілу. Для виявлення оптимальної точки розподілу кількісних ознак (оптимального співвідношення чутливості та специфічності)

виконали ROC-аналіз із побудовою характеристичної кривої. Для оцінювання асоціації показників діастолічної функції ЛШ із показниками жорсткості судинної стінки та атерою в каротидному басейні використали логістичний регресійний аналіз із побудовою уніваріантних і мультіваріантних моделей прогнозу. Дані наведено як відношення шансів (ВШ) і довірчі інтервали (ДІ). Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати

Діастолічну дисфункцію лівого шлуночка I типу мали 70,8 % хворих на гіпертонічну хворобу, інші пацієнти не мали ознак ДД ЛШ. Порівняльну характеристику основних ехокардіографічних параметрів, показників пружно-еластичних властивостей ЗагСА залежно від наявності ДД ЛШ подано в таблиці 1. Хворі на ГХ II стадії з ДД ЛШ мали більші показники товщини МШП, ЗС ЛШ, ВТС, іММЛШ, гірші показники e'_{med} , e'_{lat} , ніж хворі на ГХ без ознак ДД ЛШ. Ці відмінності хворих за наведеними показниками очевидні, оскільки саме вони є критеріями діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Для аналізу пружно-еластичних властивостей судинної стінки обрали найгірші показники жорсткості правої або лівої ЗагСА. У хворих з ознаками ДД ЛШ вірогідно більшими були діаметр ЗагСА (на 6,5 % – 7,88 (7,45; 8,48) vs 7,37 (6,81; 7,82), $p = 0,032$), індекс жорсткості α (на 28,3 % – 5,87 (4,95; 7,86) vs 4,21 (2,97; 5,25), $p = 0,008$), індекс жорсткості β (на 28,1 % – 11,95 (10,09; 16,00) vs 8,59 (6,13; 10,69), $p = 0,009$), PWV (на 9,77 % – 8,39 (7,83; 10,11) vs 7,57 (6,38; 8,27), $p = 0,004$); визначили нижчий DC (на 50,0 % – 0,010 (0,010; 0,029) vs 0,020 (0,010; 0,020), $p = 0,021$).

Методом кореляційного аналізу Спірмена з'ясували, що з-поміж усіх показників жорсткості судинної стінки лише діаметр сонної артерії мав вірогідну ($p < 0,05$) кореляцію з

товщиною МШП ($r = +0,38$), ЗС ЛШ ($r = +0,47$), ВТС ($r = +0,32$), іММЛШ ($r = +0,57$) та з діаметром ЛП ($r = +0,5$) (табл. 2).

Показники діастолічної функції ЛШ корелювали з такими показниками жорсткості судинної стінки ($p < 0,05$): e'_{med} та індекс жорсткості α ($r = -0,31$), індекс жорсткості β ($r = -0,34$), PWV ($r = -0,38$), QIMT лівої ЗагСА ($r = -0,37$); e'_{lat} та DC ($r = +0,39$), CC ($r = +0,31$), індекс жорсткості α ($r = -0,29$), індекс жорсткості β ($r = -0,36$), PWV ($r = -0,35$); e'_{tk} і розтяжність ($r = +0,31$), DC ($r = +0,38$), CC ($r = +0,35$), індекс жорсткості α ($r = -0,31$), індекс жорсткості β ($r = -0,32$), PWV ($r = -0,32$); E/e' та DC ($r = -0,3$), CC ($r = -0,29$) (табл. 3). Жоден із параметрів діастолічної функції не мав достовірної кореляції з діаметром артерії. Кореляцій між балом за шкалою H2FPEF та показниками жорсткості, QIMT не виявили.

У результаті аналізу залежності показників жорсткості судинної стінки від типу ремоделювання ЛШ достовірні відмінності ($p = 0,007$) встановили лише за показником діаметра сонних артерій. Середнє значення діаметра ЗагСА в групі нормальної геометрії становило $7,15 \pm 0,54$ мм, концентричного ремоделювання – $8,01 \pm 0,62$ мм, концентричної гіпертрофії – $7,83 \pm 0,69$ мм, ексцентричної гіпертрофії – $8,45 \pm 0,98$ мм (рис. 1). Під час попарного порівняння достовірні відмінності діаметра ЗагСА встановлено між групами НГ vs КР ($p = 0,007$), НГ vs КГ ($p = 0,011$), НГ vs ЕГ ($p = < 0,001$), КГ vs ЕГ ($p = 0,041$); відмінності не досягли рівня достовірної значущості між групами КР vs КГ ($p = 0,472$), КР vs ЕГ ($p = 0,471$).

Отже, у результаті аналізу отримали підтвердження залежності більшості показників жорсткості судинної стінки у хворих на ГХ від ДД ЛШ, навіть мінімального ступеня вираженості (I типу).

Наступне питання, що потребувало з'ясування, полягало у визначенні, чи є зв'язок між виникненням атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні з порушенням діастолічної функції ЛШ у хворих на ГХ.

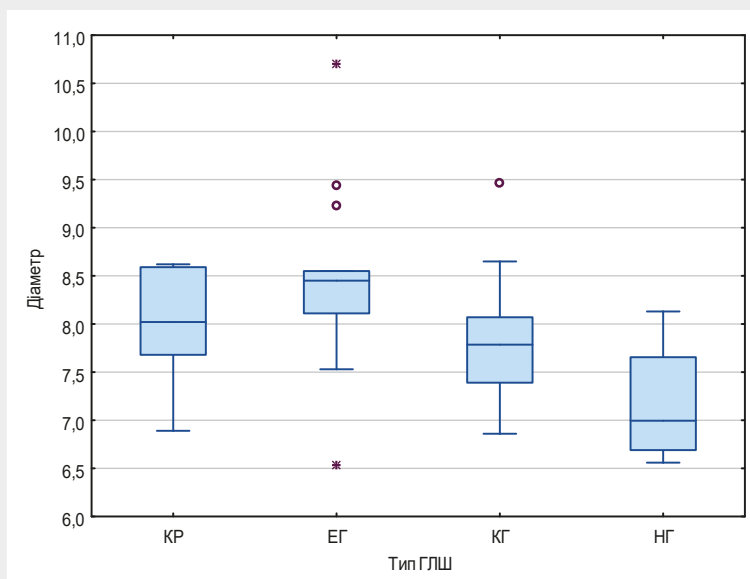


Рис. 1. Діаграми розмаху діаметра загальної сонної артерії в групах хворих, визначених за типом геометрії ЛШ. **КР:** концентричне ремоделювання; **ЕГ:** ексцентрична гіпертрофія; **КГ:** концентрична гіпертрофія; **НГ:** нормальна геометрія.

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих на ГХ II стадії в групах, поділених за критерієм наявності діастолічної дисфункції лівого шлуночка

Показник, одиниці вимірювання	ГХ без ДД ЛШ	ГХ із ДД ЛШ	p
Кількість хворих	14	34	–
Вік, роки	50,60 ± 12,10	57,20 ± 10,20	0,081
ІМТ, кг/м ²	28,21 (26,91; 30,38)	29,89 (26,24; 32,46)	0,810
Основні ехокардіографічні показники			
ЛП, см	3,79 ± 0,49	3,96 ± 0,47	0,292
іюЛП, мл/м ²	26,09 ± 9,09	31,67 ± 6,99	0,071
КДР, см	4,98 ± 0,42	4,92 ± 0,67	0,710
іКДО, мл/м ²	62,08 ± 10,22	63,10 ± 17,57	0,770
КСР, см	3,29 ± 0,47	3,19 ± 0,59	0,551
ФВ, %	64,31 ± 6,29	63,12 ± 7,79	0,692
МШП, см	0,88 ± 0,11	1,11 ± 0,20	<0,001
ЗС ЛШ, см	0,84 ± 0,15	0,97 ± 0,16	0,012
ВТС ЛШ	0,35 ± 0,04	0,43 ± 0,07	<0,001
іММЛШ г/м ²	88,00 ± 20,40	112,97 ± 33,58	<0,001
Сист. т. ЛА, ммHg	24,50 (20,50; 31,00)	23,00 (20,00; 27,00)	0,272
e' med, см/с	9,00 (8,00; 11,00)	7,00 (6,00; 8,00)	0,003
e' lat, см/с	12,54 ± 1,76	9,09 ± 3,11	<0,001
e' тк, см/с	10,92 ± 2,22	10,88 ± 3,04	0,891
a' med, см/с	10,31 ± 2,93	9,91 ± 2,47	0,610
a' lat, см/с	10,00 (9,00; 12,00)	10,00 (8,00; 12,00)	0,532
a' тк, см/с	11,00 (10,00; 13,00)	13,00 (10,00; 17,00)	0,323
S' med, см/с	8,00 (7,00; 10,00)	8,00 (6,00; 10,00)	0,621
S' lat, см/с	9,00 (8,00; 10,00)	8,00 (7,00; 11,00)	0,263
S' тк, см/с	12,62 ± 1,61	13,15 ± 3,53	0,781
E/Ea ср.	5,91 (4,90; 6,70)	6,45 (5,38; 7,33)	0,150
E/Ea lat	5,14 ± 1,56	6,23 ± 1,97	0,051
H2FPEF, бал	2,00 (2,00; 3,00)	3,00 (2,00; 4,00)	0,212
Основні показники жорсткості та товщини КІМ ЗагСА			
QІМТ зліва, μm	596,80 ± 158,30	688,10 ± 129,40	0,510
QІМТ справа, μm	607,51 ± 113,40	628,91 ± 113,60	0,090
ΔD, μm	293,50 (255,00; 416,00)	262,50 (207,00; 309,00)	0,121
D, мм	7,37 (6,81; 7,82)	7,88 (7,45; 8,48)	0,032
DC, 1/кPa	0,02 (0,01; 0,02)	0,01 (0,01; 0,02)	0,021
CC, мм ² /кПа	0,74 (0,64; 1,06)	0,71 (0,44; 0,81)	0,091
α, безрозмірний	4,21 (2,97; 5,25)	5,87 (4,95; 7,86)	0,008
β, безрозмірний	8,59 (6,13; 10,69)	11,95 (10,09; 16,00)	0,009
PWV, м/с	7,57 (6,38; 8,27)	8,39 (7,83; 10,11)	0,004
AP, ммHg	2,50 (1,50; 3,85)	1,30 (0,30; 5,80)	0,301
Aix, %	2,23 (0,78; 8,78)	0,91 (-0,46; 4,01)	0,220

Наведені середні значення ± SD (стандартне відхилення) для кількісних показників із нормальним типом розподілу; медіана (Me) (Q25; Q75) для показників із розподілом, який відрізняється від нормального.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між морфометричними показниками ЛШ і діаметром загальних сонних артерій

Показник	ЛП	КДР	МШП	ЗС ЛШ	ВТС ЛШ	ІММЛШ
D	+0,50	+0,32	+0,38	+0,47	+0,32	+0,57

Наведено коефіцієнт кореляції, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між показниками діастолічної функції ЛШ і параметрами жорсткості загальних сонних артерій

Показник	e'med	e'lat	e'tk	E/Ea ср.
α	-0,31	-0,29	-0,31	–
β	-0,34	-0,36	-0,32	–
PWV	-0,38	-0,35	-0,32	–
DC	–	+0,39	+0,38	-0,30
CC	–	+0,31	+0,35	-0,29

Наведено коефіцієнт кореляції, $p < 0,05$.

Таблиця 4. Результати логістичного регресійного аналізу з побудуванням уніваріантних і мультиваріантних моделей залежності а', діаметра ЗагСА, віку та статі від наявності АСБ каротидного басейну у хворих на ГХ II стадії

Параметр	Відношення шансів	95 % ДІ	p
Уніваріантна модель залежності а' від наявності АСБ каротидного басейну			
a'med	1,32	1,015–1,705	0,038
Мультиваріантна модель ($p = 0,0011$) залежності а' та діаметра артерії від наявності АСБ каротидного басейну			
a'med	1,41	1,041–1,908	0,026
D	3,55	1,321–9,559	0,012
Мультиваріантна модель ($p = 0,0015$) залежності а', діаметра артерії та віку від наявності АСБ каротидного басейну			
a'med	1,47	1,059–2,031	0,021
D	2,97	1,130–7,788	0,027
Вік	1,05	0,978–1,128	0,18
Мультиваріантна модель ($p = 0,0033$) залежності а', діаметра артерії та жіночої статі від наявності АСБ каротидного басейну			
a'med	1,39	1,031–1,899	0,031
Діаметр ЗагСА	3,42	1,244–9,416	0,017
Жіноча стать	0,77	0,191–3,116	0,716

Наведено показники відношення шансів зі значенням 95 % довірчого інтервалу та рівнем достовірності.

Для вирішення цього завдання хворих на ГХ поділили на дві групи – з каротидною атерою та без неї. Під час порівняльного аналізу не виявили достовірних відмінностей за жодним із параметрів ехокардіографії між групами хворих із каротидною атерою та без неї. Втім, у результаті логістичного регресійного аналізу встановили, що наявність атероми в сонних артеріях у пацієнтів із ГХ асоціюється зі збільшенням швидкості руху медіального фіброзного кільця мітрального клапана в період систоли передсердя (a'med).

Для визначення точки розподілу для показника діастолічної функції лівого шлуночка а' залежно від наявності бляшки в ЗагСА виконали ROC-аналіз. Так, граничним рівнем а' медіального фіброзного кільця МК у групі хворих з АСБ встановлено величину понад 7 см/с (чутливість 95,7 %, специфічність 28 %, $p = 0,038$) (рис. 2). Для інших ехокардіографічних

показників достовірних даних не отримали. Крім показника a'med, встановлено, що діаметр ЗагСА мав вірогідний кореляційний зв'язок із товщиною стінок ЛШ, іММЛШ, типами геометрії ЛШ. За даними нашого попереднього дослідження [18], для діаметра правої загальної сонної артерії у хворих на ГХ з атеросклеротичною бляшкою точкою розподілу визначено рівень понад 7,94 мм (чутливість 59,1 %, специфічність 81,6 %, $p = 0,005$). Надалі цей показник включали в мультиваріантний логістичний регресійний аналіз.

За результатами логістичного регресійного аналізу створено уніваріантну та мультиваріантні моделі щодо зв'язків показника a'med, діаметра ЗагСА, віку та статі з наявністю атероми каротидного басейну (табл. 4). Відповідно до уніваріантної моделі, у разі перевищення a'med понад 7 см/с відношення шансів наявності каротидної атероми вірогідно

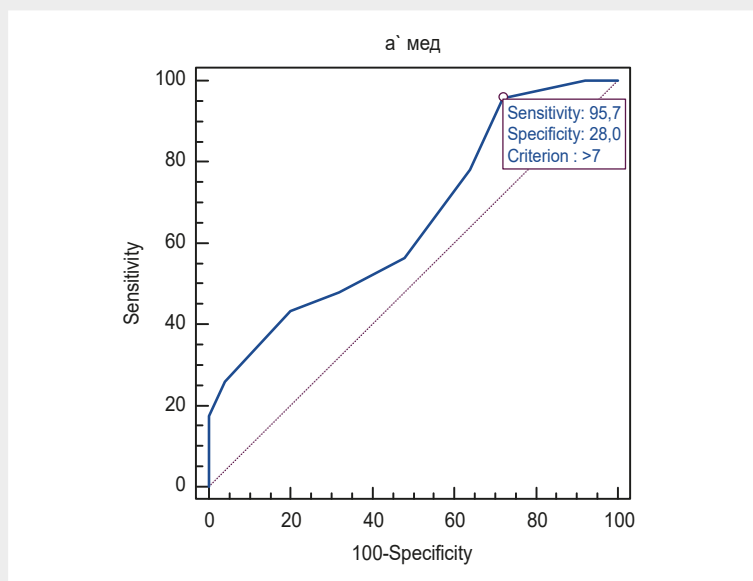


Рис. 2. Точка розподілу величини a' медіального фіброзного кільця МК за критерієм наявності атеросклеротичної бляшки, за даними ROC-аналізу.

збільшується в 1,32 рази ($p = 0,038$). У мультиваріантній моделі, де включено діаметр правої ЗагСА (значення понад 7,94 мм, за даними ROC-аналізу) та a' med, поєднання факторів достовірно підвищує імовірність атерому каротидного басейну ($p = 0,0011$ для повної моделі) внаслідок a' med – у 1,41 рази ($p = 0,026$), діаметра ЗагСА – у 3,55 рази ($p = 0,012$). Коли до мультиваріантної моделі включили вік, встановили: його вплив на наявність атерому недостовірний ($p = 0,180$). Невірогідним виявився також вплив статі ($p = 0,717$).

Обговорення

Показники пружно-еластичних властивостей сонних артерій нечасто враховують у рутинній клінічній практиці через низку причин, як-от труднощі вимірювання, варіації визначення, відсутність референтних значень для різних груп пацієнтів і невизначеність лікувальної мети. Втім вимірювання функціональних і структурних властивостей кровоносних судин є важливим для оцінювання вікових змін судин, ранніх проявів атеросклеротичного ураження на доклінічній стадії судинних розладів. Недавні експериментальні та популяційні дослідження показали, що артеріальна жорсткість передуює підвищенню кров'яного тиску [19]. Крім того, підвищена жорсткість артерій пов'язана з численними цереброваскулярними процесами, зокрема інсультом і когнітивною дисфункцією, у тому числі через потенціювання утворення АСБ [20]. Оскільки зменшення артеріальної жорсткості може запобігти розвитку гіпертензії та інших клінічних патологічних станів, розуміння біологічних механізмів артеріальної жорсткості та дослідження потенційних терапевтичних заходів для модулювання артеріальної жорсткості є важливими напрямками досліджень, а використання автоматизованих точних методик визначення параметрів жорсткості при рутинному обстеженні сонних артерій для

виявлення атеросклеротичного ураження має беззаперечну додаткову діагностичну користь.

Незважаючи на те, що причинно-наслідковий зв'язок між підвищеною жорсткістю артерій і гіпертензією є складним (внаслідок наявності багатьох спільних факторів ризику, як-от старіння, дієта, супутнє захворювання, спосіб життя тощо), останні дослідження доводять, що підвищена артеріальна жорсткість може потенціювати виникнення діастолічної дисфункції серця, яку вважають основною причиною серцевої недостатності зі збереженою ФВ. Відомо, що під час процесу адаптації жорсткість шлуночків і артерій пропорційно збільшується для підтримки максимальної серцевої роботи. У молодих осіб і шлуночкова, й артеріальна система є податливими. У людей похилого віку, однак, жорсткість артерій відповідно до старіння судин спричиняє адаптацію шлуночків: гіпертрофію стінки, систолічну та діастолічну жорсткість [11]. За даними метааналізу 2015 року [21], показники діастолічної дисфункції E/A , E/e' , e' принаймні почасти, мають суттєву кореляцію з $baPWV$, $cfPWV$, Aix , при цьому $baPWV$ показав значно сильнішу кореляцію з діастолічною дисфункцією порівняно з більшістю інших тонометричних методів. В іншому дослідженні, в яке залучили здорових жінок із низьким тягарем факторів ризику, підвищена артеріальна жорсткість ($cfPWV$) була тісно пов'язана із ВТС, глобальною систолічною деформацією, апікальною ротацією, скручуванням ЛШ ще до того, як дисфункція ЛШ стає клінічно очевидною [22]. У здійсненому дослідженні доведено зв'язок показників локальної каротидної жорсткості з діастолічною дисфункцією ЛШ: негативний кореляційний зв'язок середньої сили мали індекси жорсткості α , β та PWV із e' med, e' lat, e' tk; позитивний кореляційний зв'язок середньої сили показники DC , CC мали із E/e' , e' lat, e' tk.

Не до кінця з'ясованим залишається вплив статі на прогресування жорсткості артерій та розвиток ДД ЛШ, що

призводить до формування ХСН збер. ФВ. Однак відомо, що у жінок зі збереженою фракцією викиду серцева недостатність виникає частіше, ніж у чоловіків. Так, у дослідженні CARLA за участю осіб похилого віку (від 50 до 87 років) зі збереженою ФВ лише ІМ ЛШ та товщина стінки ЛШ мали зв'язок з Аіх після коригування на загальними факторами ризику. Чоловіки з високим Аіх мали в 3,2 раза більшу ймовірність виникнення ХСН збер. ФВ, ніж з низьким Аіх, а в жінок такої асоціації не було [23]. У результаті нашого дослідження встановили залежність діастолічного маркера а' від наявності каротидної бляшки, що підвищується при одночасному збільшенні діаметра ЗагСА артерії понад 7,94 мм (чутливість 59,1 %, специфічність 81,6 %, $p = 0,005$), і ця прогностична модель не залежить від віку та статі.

Гіпертрофія ЛШ – важливий маркер опосередкованого гіпертензії ураження серця і проміжний етап від гіпертензії до серцевої недостатності [24]. Зменшення еластичності артерій призводить до зниження відбиття пульсової хвилі та може негативно впливати на стан серцево-судинної системи, наприклад, на підвищення пульсового тиску та гіпертрофію ЛШ. У метааналізі (2019 рік) показано, що величина зниження систолічного АТ не корелює суттєво з величиною зниження іММЛШ та PWV. Водночас доведено значущу позитивну кореляцію ($r = +0,61$, $p = 0,003$) між артеріальною жорсткістю та зменшенням ММ ЛШ, що виявляють за зниженням іММЛШ на 6,9 г/м при зниженні PWV на 1,0 м/с [25]. У цьому дослідженні локальна PWV не мала достовірних кореляційних зв'язків із товщиною стінок ЛШ та іММЛШ, проте така залежність достовірна для діаметра загальної сонної артерії. Крім того, встановили вірогідні відмінності за діаметром залежно від типу геометрії ЛШ.

У нашому дослідженні жоден із показників жорсткості судинної стінки, крім діаметра сонної артерії, за результатами логістичного регресійного аналізу, не мав зв'язку з «традиційними» показниками діастолічної дисфункції лівого шлуночка (e', E/e', іоЛП, ступінь недостатності на ТК). Проте для а' медіального фіброзного кільця МК у групі пацієнтів з АСБ визначено величину понад 7 см/с (чутливість 95,7 %, специфічність 28 %, $p = 0,038$), що достовірно асоціювалося з наявністю атеросклеротичної басейни. Зауважимо, що на значущість цього фактора не вплинули ні вік, ні стать.

Відомо, що зі збільшенням віку знижується пікова швидкість раннього діастолічного потоку E та співвідношення E/A, а DT і пікова швидкість пізнього потоку в систолу передсердь А зростають. Типи трансмітрального кровотоку визначають за співвідношенням E/A, вони включають нормальний патерн, порушення релаксації ЛШ, псевдонормальне наповнення і рестриктивне наповнення ЛШ. У хворих на артеріальну гіпертензію при гіпертрофії міокарда розслаблення ЛШ зазвичай сповільнене, що знижує частку раннього діастолічного наповнення. Якщо в ЛП нормальний тиск, сповільнення релаксації зумовлює збільшення питомої ваги систоли передсердь у загальному наповненні ЛШ [2]. Отже, переважання питомої ваги раннього, а не передсердного наповнення у хворих із патологічною гіпертрофією свідчить про підвищений тиск наповнення ЛШ і призводить до патерну порушення релак-

сації ЛШ (І тип ДД ЛШ). Саме його діагностували в більшості хворих, що залучили в дослідження.

Оскільки до дослідження не залучали пацієнтів із І стадією ГХ (без ураження органів-мішеней), чимала частка хворих із ДД ЛШ І типу (70,8 %) є закономірною, а залежність між величиною а' медіального фіброзного кільця МК та наявністю атеросклеротичної дисфункції серця у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії.

Отже, вперше встановлено асоціацію діастолічного наповнення лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з наявністю атеросклеротичної бляшки в каротидному басейні. Ранній і найбільш чутливий маркер діастолічної дисфункції лівого шлуночка – показник тканинного доплера а'.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії з ехокардіографічними ознаками ДД ЛШ І типу встановили значущі відмінності за параметрами жорсткості загальних сонних артерій: діаметр ЗагСА більший на 6,5 % ($p = 0,032$), індекс жорсткості α вищий на 28,3 % ($p = 0,008$), індекс жорсткості β – на 28,1 % ($p = 0,009$), PWV – на 9,77 % ($p = 0,004$); DC нижчий на 50,0 % ($p = 0,021$).

2. Серед показників діастолічної функції лівого шлуночка та параметрів локальної жорсткості загальних сонних артерій e' med, e' lat, e' tk мали негативний кореляційний зв'язок середньої сили з індексом жорсткості α , β та PWV; E/e', e' lat, e' tk мали позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з показниками DC, CC. Це свідчить про асоціацію ДД ЛШ із підвищеною жорсткістю сонних артерій у хворих на ГХ II стадії.

3. Діаметр сонної артерії мав позитивний кореляційний зв'язок середньої сили із товщиною МШП ($r = +0,38$), ЗС ЛШ ($r = +0,47$), ВТС ($r = +0,32$), іММЛШ ($r = +0,57$), діаметром ЛП ($r = +0,50$), мав достовірні відмінності при поділі пацієнтів за типами ремоделювання ЛШ, найвищі показники встановлено у групах ексцентричної гіпертрофії та концентричного ремоделювання. Це доводить значущу залежність гіпертрофії міокарда ЛШ і діаметра загальних сонних артерій, на відміну від показників жорсткості судинної стінки.

4. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії наявність АСБ асоціюється з гіршими показниками діастолічної функції ЛШ: відношення шансів наявності АСБ в каротидному басейні зростає в 1,32 раза ($p = 0,038$) при перевищенні а' понад 7 см/с (чутливість 95,7 %, специфічність 28 %, $p = 0,038$). Вплив фактора а' посилюється при одночасному збільшенні діаметра загальної сонної артерії понад 7,94 мм (чутливість 59,1 %, специфічність 81,6 %, $p = 0,005$). Ця прогностична модель не залежить від віку та статі, що вказує на зв'язок ДД ЛШ не лише з жорсткістю сонних артерій, але і з фактом наявності АСБ в каротидному басейні.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні пружно-еластичних властивостей сонних артерій у хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з цукровим діабетом залежно від наявності атеросклеротичної бляшки та діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Фінансування

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

Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9865-4325

Богун А. О., очна аспірантка каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0001-6998-1551

Information about the authors:

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

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

References

- World Health Organization. Regional Office for Europe. STEPS prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2020. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/336642>
- Kovalenko VM, Sychoy OS, Dolzhenko MM, Ivaniv YA, Deiak SI, Potashev SV, et al. [Recommendations for echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function. Recommendations of the working group on functional diagnostics of the Association of Cardiologists of Ukraine and the All-Ukrainian Association of Echocardiography Specialists]. 2016 [cited 2024 Jan 14]. Ukrainian. Available from: <http://amosovinstitute.org.ua/wp-content/uploads/2018/11/Rekomendatsiyi-diaistola.pdf>
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardson T, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195
- Paulus WJ, Zile MR. From Systemic Inflammation to Myocardial Fibrosis: The Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Paradigm Revisited. *Circ Res.* 2021;128(10):1451-67. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318159
- Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, Saccaro LF, Franzini M, Masi S, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(5):494-510. doi: 10.1177/2047487319870344
- Zheng H, Wu S, Liu X, Qiu G, Chen S, Wu Y, et al. Association Between Arterial Stiffness and New-Onset Heart Failure: The Kailuan Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(2):e104-11. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317715
- Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(3):291-303. doi: 10.1007/s10741-015-9471-1
- Shim CY, Park S, Choi D, Yang WI, Cho IJ, Choi EY, et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(10):1226-33. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.067
- Roos CJ, Auger D, Djaber R, de Koning EJ, Rabelink TJ, Pereira AM, et al. Relationship between left ventricular diastolic function and arterial stiffness in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29(3):609-16. doi: 10.1007/s10554-012-0129-y
- Samuel TJ, Kitzman DW, Haykowsky MJ, Upadhyay B, Brubaker P, Nelson MB, et al. Left ventricular diastolic dysfunction and exercise intolerance in obese heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(4):H1535-42. doi: 10.1152/ajpheart.00610.2020
- Shim CY, Hong GR, Ha JW. Ventricular Stiffness and Ventricular-Arterial Coupling in Heart Failure: What Is It, How to Assess, and Why? *Heart Fail Clin.* 2019;15(2):267-74. doi: 10.1016/j.hfc.2018.12.006
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014
- Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(9):945-960. doi: 10.1093/ehjci/jex094
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
- Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6. doi: 10.1159/000343145
- Bohun AO. [Dependence of local carotid arterial stiffness on the presence of atherosclerotic plaque in the carotid basin in hypertensive patients]. *Zaporozhye medical journal.* 2024;26(1):11-8. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2024.1.293501
- Meinders JM, Hoeks AP. Simultaneous assessment of diameter and pressure waveforms in the carotid artery. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(2):147-54. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.10.014
- Oh YS. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens.* 2018;24(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40885-018-0102-8>
- Baradaran H, Gupta A. Carotid Artery Stiffness: Imaging Techniques and Impact on Cerebrovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:852173. doi: 10.3389/fcvm.2022.852173
- Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(3):291-303. doi: 10.1007/s10741-015-9471-1
- Zhang J, Chowienzyk PJ, Spector TD, Jiang B. Relation of arterial stiffness to left ventricular structure and function in healthy women. *Cardiovasc Ultrasound.* 2018;16(1):21. doi: 10.1186/s12947-018-0139-6
- Weber T, Protogerou A. Left ventricular hypertrophy, arterial stiffness and blood pressure: exploring the Bermuda Triangle. *J Hypertens.* 2019;37(2):280-1. doi: 10.1097/HJH.0000000000001973
- van der Waaij KM, Heusinkveld MHG, Delhaas T, Kroon AA, Reesink KD. Do treatment-induced changes in arterial stiffness affect left ventricular structure? A meta-analysis. *J Hypertens.* 2019;37(2):253-63. doi: 10.1097/HJH.0000000000001918

Внутрішньосерцева 3D-навігація як інструмент для підвищення ефективності абляції ідіопатичних шлуночкових аритмій

С. Ю. Пророк¹*, 1.B.C.D, М. М. Долженко²A.E.F

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна, ²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

Ключові слова:

екстрасистоля,
шлуночкова аритмія,
електрофізіологія,
3D-навігація, абляція.

Keywords:

extrasystole,
ventricular arrhythmia,
electrophysiology, 3D
navigation, ablation.

Надійшла до редакції /
Received: 15.01.2024

Після доопрацювання /
Revised: 30.01.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 05.02.2024

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

***E-mail:**
dr.proefi@gmail.com

Мета роботи – оцінити вплив 3D-навігації на ефективність абляції ідіопатичних шлуночкових аритмій.

Матеріали і методи. Наведено ретроспективний післяопераційний аналіз 57 хворих з ідіопатичними шлуночковими аритміями. Хворих поділили на дві групи: група I – 30 (52,6 %) пацієнтів, у яких картування виконали, застосувавши систему 3D-навігації; група II – 27 (47,4 %) хворих, у яких картування виконали, використавши класичні методи. Критерії ефективності – частота гострої супресії аритмії, кількість радіочастотних аплікацій до супресії та загальна тривалість втручання.

Результати. Інтраопераційної повної супресії аритмії досягнуто в усіх пацієнтів в обох групах. У групі I середня кількість аплікацій у разі шлуночкової екстрасистої становила 5,5 (4,0; 8,0), а в II групі – 6,5 (3,5; 9,0), без статистично значущої різниці ($p = 0,414$). Аналогічну ситуацію спостерігали при шлуночкової тахікардії. Так, у групі I середня кількість аплікацій становила 3,2 (3,0; 4,3), а в II групі – 5,0 (2,3; 11,0), різниця також статистично не значуща ($p = 0,537$). Тривалість втручання при шлуночкової екстрасистої у групі I становила $100,6 \pm 26,6$ хв, у групі II – $136,4 \pm 42,2$ хв, різниця статистично вірогідна ($p = 0,007$). Ще більшу різницю за тривалістю встановили при абляції в разі шлуночкової тахікардії: у групі I середня тривалість становила $89,3 \pm 20,4$ хв, у групі II – $135,4 \pm 55,5$ хв. Тривалість втручання при шлуночкової тахікардії із застосуванням 3D-навігації суттєво менша порівняно з класичними методиками ($p = 0,024$).

Висновки. У результаті дослідження встановили, що застосування 3D-навігації суттєво зменшувало тривалість втручання (незалежно від типу аритмії). Разом із тим групи дослідження вірогідно не відрізнялися за частотою гострої супресії аритмії та кількістю аплікацій до досягнення ефекту.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 14-19

Intracardiac 3D navigation as a tool to improve the efficiency of ablation of idiopathic ventricular arrhythmias

S. Yu. Prorok, M. M. Dolzhenko

Aim. Evaluate the effect of 3D navigation on the effectiveness of ablation idiopathic ventricular arrhythmias.

Materials and methods. The paper presents a retrospective postoperative analysis of 57 patients with idiopathic ventricular arrhythmias. Patients were divided into two groups. Group I included 30 (52.6 %) patients who used a 3D navigation system during mapping. Group II – 27 (47.4 %) patients in whom mapping was performed using classical methods. The effectiveness criteria were: frequency of acute suppression of arrhythmia, number of radiofrequency applications for suppression, and time of intervention.

Results. Intraoperatively, complete suppression of the arrhythmia was successfully achieved in all cases in both groups. In group I average number of applications in patients with ventricular extrasystole was 5.5 (4.0; 8.0), while in group II – 6.5 (3.5; 9.0), without statistically significant difference ($p = 0.414$). A similar situation was observed with ventricular tachycardia. In group I number of applications was 3.2 (3.0; 4.3), and in group II – 5.0 (2.3; 11.0), which also had no statistically significant difference ($p = 0.537$). The duration of intervention for ventricular extrasystole in group I was 100.6 ± 26.6 min, while in group II – 136.4 ± 42.2 min, that has statistically significant difference ($p = 0.007$). During ablation of ventricular tachycardia in group I average duration was 89.3 ± 20.4 min, while in group II – 135.4 ± 55.5 min. The duration of intervention for ventricular tachycardia with the use of 3D navigation had a significantly shorter time compared to classical methods ($p = 0.024$).

Conclusions. Based on the obtained data, we concluded that the use of 3D navigation significantly reduced the intervention time, regardless of the localization and type of arrhythmia. At the same time, no significant difference was found in the frequency of acute arrhythmia suppression and the number of applications to achieve the effect between the studied groups.

Modern medical technology. 2024;(1):14-19

Ідіопатичні шлуночкові аритмії (ІША) – прогностично сприятливе порушення ритму, що не спричиняє ризик раптової смерті у пацієнтів зі структурно здоровим серцем [1,2,3]. Однак в окремих випадках ця аритмія стає причиною суттєвого погіршення якості життя [4,5,6].

Недоліки консервативної терапії та розвиток інвазивних методик лікування зумовили широке застосування радіочастотної абляції в пацієнтів з ІША [7,8,9,10,11]. Аналіз віддалених результатів показав значно вищу ефективність радіочастотної абляції для супресії аритмії порівняно з фармакотерапією [12]. Проте інвазивні методики також не мають 100 % результативності, що є підставою для продовження вивчення оптимальних шляхів супресії аритмії, беручи до уваги нові доступні технології.

Однією з таких новітніх технологій є внутрішньосерцева 3D-навігація, що вже показала свої переваги при різних порушеннях ритму, в певних нозологіях стала невід'ємною частиною абляції [13,14,15]. Незважаючи на переваги, що має ця методика, Консенсус експертів Європейської асоціації ритму з катетерного лікування шлуночкових аритмій 2019 року визначає лише можливість застосування 3D-навігації для лікування ІША, спираючись на окремі нерандомізовані дослідження, проте не вважає цю методику обов'язковою [13].

Отже, рішення про те, чи використовувати внутрішньосерцеву 3D-навігацію під час процедури, залежить тільки від персональних підходів лікаря або локальних протоколів лікарні, незважаючи на переваги методу.

Враховуючи відсутність стандартизованого підходу і єдиної думки щодо доцільності застосування внутрішньосерцевої 3D-навігації при абляції ідіопатичних шлуночкових аритмій, актуальним є продовження вивчення ефективності цього методу картування.

Мета роботи

Оцінити вплив 3D-навігації на ефективність абляції ідіопатичних шлуночкових аритмій.

Матеріали і методи дослідження

Основний критерій залучення хворого до дослідження – відсутність тяжких структурних уражень серця або супутньої патології, що могли спричинити шлуночкові порушення ритму. Обов'язковий критерій – анатомічно здорове серце, за даними ЕхоКГ-обстеження. Ізольоване зниження фракції викиду лівого шлуночка – не підстава для виключення з дослідження через імовірність подібних змін внаслідок значного навантаження епізодами аритмії на добу та розвитку аритмогенної кардіоміопатії. Якщо виявляли симптоми чи фактори ризику ішемічної хвороби серця, проводили тредміл-тест або коронарографію для виключення гемодинамічно значущого стенозу коронарних артерій. Пацієнтам з імовірним міокардитом виконували МРТ серця з контрастуванням для виключення гострого запального процесу. Якщо пацієнт мав хронічні супутні хвороби, він мав перебувати в стані ремісії, компенсації. Коли дотримано всіх наведених вимог, вважали, що пацієнт має ідіопатичне порушення ритму.

Наведено ретроспективний післяопераційний аналіз 57 симптоматичних хворих з ІША, яким виконали радіочастотну абляцію осередку аритмії на базі Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ) у період з 2019 до 2023 року включно. У дослідження залучили 26 чоловіків і 31 жінку. Вік пацієнтів – від 19 до 70 років, у середньому становив $45,0 \pm 11,7$ року.

Залежно від типу внутрішньосерцевого картування хворих поділили на дві групи. У групу I (основну) залучили 30 (52,6 %) пацієнтів, у яких картування осередку аритмії під час абляції виконали, застосувавши флюороскопію, електрофізіологічну реєстрацію та електроанатомічну систему внутрішньосерцевої 3D-навігації. У групу II (контрольну) залучили 27 (47,4 %) хворих, у котрих картування здійснили, використавши класичні методики – за допомогою тільки флюороскопії та електрофізіологічної реєстрації.

Постійну антиаритмічну терапію в групі I одержували 28 (96,2 %) хворих, у групі II – лише 19 (70,3 %) пацієнтів. У групі I аміодарон застосовували 10 (29,6 %) пацієнтів; 4 (14,8 %) хворих приймали комбіновану терапію з двох антиаритмічних препаратів. У групі II аміодарон отримували 2 (7,4 %) пацієнти, жоден хворий не приймав комбіновану терапію.

Основне супутнє захворювання кардіологічного профілю – гіпертонічна хвороба: 8 (26,7 %) випадків в основній групі, 6 (22,2 %) – у контрольній. В усіх випадках наявності гіпертонічної хвороби адекватний контроль тиску досягнуто на доопераційному етапі.

У 3 (11,1 %) хворих групи II та 1 (3,3 %) пацієнта групи I ідіопатична шлуночкова аритмія комбінувалася з іншими видами тахіаритмій. Зокрема, у групі II в одному випадку – з тріпотінням передсердь, у двох – з пароксизмальною формою фібриляції передсердь. У групі I під час електрофізіологічного дослідження виявлено реентері-тахікардію АВ-вузла.

Позасерцеву супутню патологію, зокрема бронхіальну астму, діагностували в 1 (5,4 %) пацієнта групи I; ще у 2 (6,7 %) випадках цієї групи виявлено патологічне ожиріння. У групі II в 1 (3,7 %) хворого діагностовано аутоімунний тиреоїдит та ерозивний гастрит; в 1 (3,7 %) випадку – цукровий діабет 1 типу в поєднанні з гепатитом С. У всіх випадках наявності супутньої патології втручання планували тільки після досягнення компенсації хвороби, за межами гострого періоду.

3-поміж хворих, які залучені до цього дослідження, 5 (8,8 %) осіб мали попередні абляції з приводу ІША. Так, у чотирьох пацієнтів було одне неуспішне попереднє втручання, в одного хворого в анамнезі було два неуспішних втручання. Усі хворі, в яких були попередні неуспішні втручання, залучені до групи I.

Враховуючи різницю клінічного перебігу та інтенсивності симптомів залежно від типу аритмії, розрізняли дві нозології: ідіопатичну шлуночкову екстрасистолію та ідіопатичну шлуночкову тахікардію.

У групі I ідіопатичну шлуночкову екстрасистолію зафіксовано в 20 (66,7 %) хворих: 12 (40,0 %) пацієнтів мали мономорфну, 8 (26,7 %) – поліморфну екстрасистолію. Ідіопатичну шлуночкову тахікардію виявлено у 10 (33,3 %) пацієнтів групи I.

У групі II визначена тільки мономорфна екстрасистолія, яку зафіксували у 16 (59,3 %) хворих. Ідіопатична шлуночкова тахікардія діагностована в 11 (40,7 %) випадках.

Через суттєвий вплив на складність абляції та ризик ускладнень залежно від локалізації аритмії розрізняли лівошлуночкові та правошлуночкові аритмії. У групу I залучили 21 (70 %) хворого з правошлуночковою локалізацією і 9 (30 %) осіб із лівошлуночковою; у групу II – 17 (63 %) пацієнтів з осередком у правому шлуночку та 10 (33 %) хворих з осередком у лівому шлуночку.

В обох групах картування виконували за принципом часу активації згідно з вимірами та оцінюванням даних, що отримали за допомогою електрофізіологічної системи (WorkMate Claris Workstation). Осередком вважали ділянку міокарда з найбільш ранньою електричною активацією, у якій внаслідок впливу радіочастотним током вдавалось досягнути повної супресії аритмії. Для внутрішньосерцевої 3D-навігації використали систему EnSite Velocity Cardiac Mapping System, Abbott.

Для нанесення радіочастотних аплікацій застосували генератор радіочастотного струму Ampere™ RF Ablation Generator виробництва Abbott у поєднанні з насосом для подачі охолодження Cool Point™ Irrigation Pump. Для безпосередньої доставки радіочастотного току в осередок аритмії використовували такі абляційні катетери: Therapy™ Ablation Catheters, FlexAbility™ Ablation Catheters з міжелектродною відстанню 2 мм і дистальним електродом завдовжки 4 мм.

Параметри абляції катетером без охолодження: 60 хв, максимальна температура – 55 °С, енергія – 35 Вт. Контроль нанесення аплікації – за температурою. У разі застосування катетера з охолодженням максимальна температура становила 45 °С, час експозиції – не менше ніж 60 хв, титрування енергії – від 35 Вт до 45 Вт. Контроль нанесення аплікації – за імпедансом.

Ефективність втручання оцінювали залежно від локалізації, на підставі аналізу показників: частоти гострої супресії аритмії інтраопераційно, загальної тривалості втручання, кількості аплікацій радіочастотного току.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснили з використанням пакета EZR v. 1.54 (freeware, graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для кількісних ознак розраховано середнє значення показника та стандартне відхилення (\pm SD) у разі відповідності нормальному закону розподілу або медіанне значення та міжквартильний інтервал (QI; QIII), коли визначено відхилення від нормального закону розподілу даних. Для порівняння двох груп використано критерій Стьюдента для незалежних вибірок або непараметричний критерій Манна–Вітні. Перевірку розподілу на нормальність проводили за критерієм Шапіро–Вілка.

Для аналізу факторів, пов'язаних із ризиком значної тривалості втручання, було використано метод побудови моделей логістичної регресії. Вплив факторних ознак оцінено за показником відношення шансів (ВШ), для яких був розрахований 95 % ДІ. Для визначення мінімального набору факторних ознак, пов'язаних із ризиком «випадку», під час побудови багатофакторних моделей прогнозування

використали метод покрокового відкидання / додавання ознак (Stepwise). Оптимальний поріг ухвалення рішення для моделі визначали шляхом досягнення максимальної чутливості та специфічності за індексом Youden. Для оцінювання прогностичних якостей моделі використали метод побудови й аналізу кривих операційних характеристик (ROC-криві). Для оцінювання прогностичності тесту розраховували площу під ROC-кривою (AUC).

Результати

Інтраопераційно вдалося досягнути гострої супресії аритмії в усіх хворих в обох групах.

Застосування 3D-навігації при картуванні осередку аритмії зменшувало тривалість втручання порівняно з класичною методикою. Так, у середньому тривалість втручання при шлуночкової екстрасистолії у групі I становила $100,6 \pm 26,6$ хв, а в групі II – $136,4 \pm 42,2$ хв, різниця статистично значуща ($p = 0,007$).

Аналогічну ситуацію, але ще з більшою різницею за тривалістю, спостерігали при абляції шлуночкової тахікардії: у групі I середня тривалість становила $89,3 \pm 20,4$ хв, а в групі II – $135,4 \pm 55,5$ хв. Тривалість втручання при шлуночкової тахікардії з застосуванням 3D-навігації суттєво менша порівняно з класичними методиками ($p = 0,024$).

У групі I середня кількість аплікацій у разі шлуночкової екстрасистолії становила 5,5 (4,0; 8,0), а в II групі – 6,5 (3,5; 9,0), без статистично значущої різниці ($p = 0,414$). Аналогічну ситуацію спостерігали при шлуночкової тахікардії. Так, у групі I середня кількість аплікацій становила 3,2 (3,0; 4,3), а в II групі – 5,0 (2,3; 11,0), різниця також статистично не значуща ($p = 0,537$). Результати наведено на *рис. 1*.

Враховуючи відсутність різниці між групами дослідження за кількістю пацієнтів, у яких вдалося досягнути гострої супресії аритмії інтраопераційно, а також невірогідність різниці за кількістю аплікацій для досягнення супресії, надалі детально аналізували лише тривалість втручання.

Для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком значної тривалості втручання, використали метод побудови багатофакторних моделей логістичної регресії. Аналізували фактори ризику: вік, зріст, масу тіла, стать, локалізацію, тип аритмії, тип картування, поліморфну аритмію, позасерцеву патологію, супутню кардіологічну патологію, повторні втручання. Прогнозували ризик того, що тривалість втручання буде більшою за медіанне значення (≥ 115 хв). Для встановлення значущих ознак використано метод покрокового залучення / виключення (поріг виключення – $p > 0,2$, поріг залучення – $p < 0,1$). Визначили чотири фактори ризику: вік, стать, тип аритмії, група. На виділених ознаках побудовано чотирифакторну модель логістичної регресії. Модель адекватна, χ^2 -квдрат = 15,8 при 4 ступенях свободи ($p = 0,003$). На *рис. 2* наведено криву операційних характеристик моделі.

Площа під кривою операційних характеристик моделі $AUC = 0,79$ (95 % ВІ 0,66–0,88), що свідчить про хорошу узгодженість моделі та зв'язок ризику значної тривалості втручання з віком, статтю, типом аритмії, групою. У *таблиці 1* наведено результати багатофакторного аналізу.

Таблиця 1. Коефіцієнти 4-факторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику тривалого втручання

Фактор ризику	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта від 0 ($p < 0,05$)	Показник відношення шансів, ВШ (95 % ВІ)
Вік	-0,051 \pm 0,028	0,070	–
Стать	ч	Референтний	
	ж	1,250 \pm 0,630	0,048
Тип аритмії	екстрасистоля	Референтний	
	тахікардія	-1,320 \pm 0,670	0,050
Група	II	Референтний	
	I	-1,560 \pm 0,640	0,015

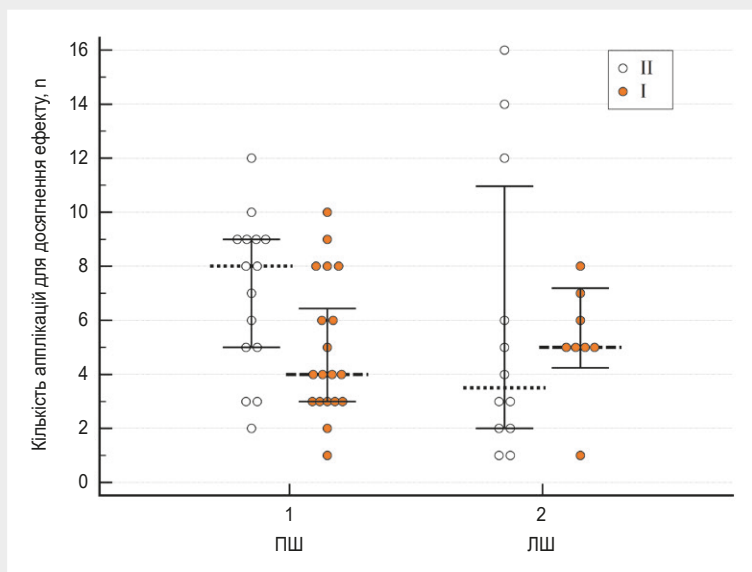


Рис. 1. Кількість аплікацій до повної супресії аритмії залежно від типу аритмії (n), Me (QI; QIII). Наведено медіанне значення та його 95 % ДІ. Порівняли за критерієм Манна-Вітні.

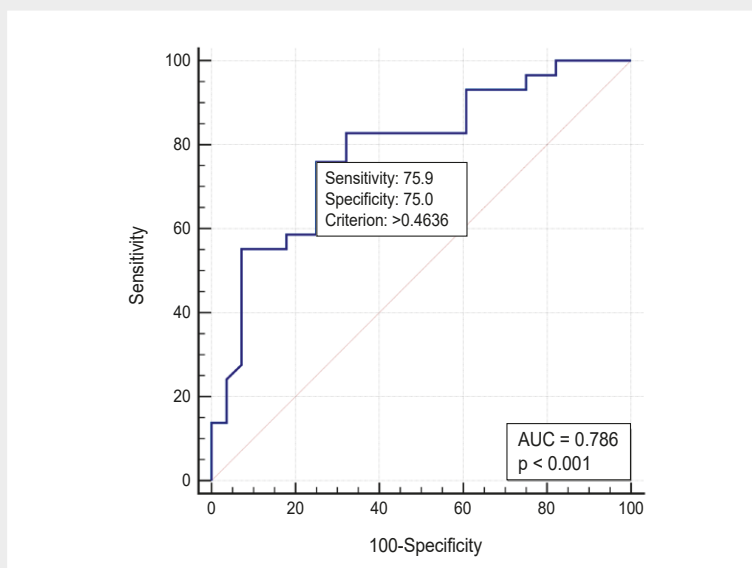


Рис. 2. ROC-крива чотирифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику значної тривалості втручання. Наведено площу під кривою операційних характеристик, чутливість і специфічність моделі при визначенні критичного рівня за Youden Index.

Отже, під час багатофакторного аналізу виявлено зниження ризику тривалого втручання ($p = 0,015$) у групі I (ВШ = 0,21; 95 % ВІ 0,06–0,74) порівняно з групою II (зважаючи на вплив віку, статі, типу аритмії).

У результаті аналізу комбінації факторів, що впливали на тривалість втручання, встановили: єдиний фактор, що впливав на цей показник, – те, у якій групі перебував пацієнт. Якщо пацієнт залучений до групи II, то ризик тривалого втручання зростає, а пацієнти групи I мали достовірно нижчі шанси тривалого втручання. Всі інші проаналізовані фактори та їх комбінації не впливали на цей показник. Тому зробили висновок, що отримані попередні дані щодо тривалості втручання не зумовлені сторонніми факторами і є результатом застосування саме 3D-навігації.

Обговорення

Одержані показники гострої інтраопераційної супресії аритмії (100 %) значно перевищують дані, що наведені в фаховій літературі, де середня результативність становить 82–86 % [7,8,9]. Така відмінність зумовлена тим, що серед пацієнтів, які залучені в дослідження, не було хворих з епікардіальною локалізацією осередку аритмії, а також невеликою кількістю хворих з аритмією безпосередньо з ділянки папілярних м'язів лівого шлуночка.

Крім того, треба враховувати, що в більшості досліджень або немає даних про частоту застосування 3D-навігації [8,10,12], або зазначено про застосування цього інструмента лише в 34 % випадків [9]. У нашому дослідженні 3D-навігація застосована у більше ніж у половини хворих (52,6 %), і перевагу віддавали клінічно складним випадкам. Це цілком може бути причиною вищої результативності.

Зазначимо, що не вдалося виявити значної різниці за частотою гострої супресії аритмії між групами. Це корелює з даними наукової літератури, в якій показано високу частоту застосування 3D-навігації [8]. Однак враховуючи, що в основну групу залучено пацієнтів із тяжчим перебігом патології (попередні неуспішні втручання, поліморфна аритмія, ожиріння, агресивніша антиаритмічна терапія), еквівалентність результатів між групами можна визначити як опосередкований параметр підвищення ефективності абляції при застосуванні 3D-навігації.

Очікували, що 3D-навігація дасть змогу точніше локалізувати осередок аритмії, а отже зменшить кількість аплікацій, але ця гіпотеза не підтвердилася. Не встановили значущої різниці між групами за кількістю аплікацій; це корелює з даними фахової літератури [8,9,10,12].

У результаті дослідження виявили значну різницю між групами обстежених за тривалістю втручання. Встановили суттєве зниження тривалості втручання при застосуванні 3D-навігації і при прямому порівнянні між групами, і під час мультифакторного аналізу. Цей аспект не висвітлено у сучасній науковій літературі, хоча міжнародні рекомендації містять вказівки на можливий позитивний вплив 3D-навігації на цей фактор [13,15].

Дані з наукових джерел свідчать, що середня тривалість втручання (незалежно від методики картування) становить

від 100 хв до 249 хв [8,9]. У нашому дослідженні вдалося досягнути зменшення тривалості втручання у групі дослідження до 89–100 хв. Такий результат визначили як підтвердження більшої ефективності абляції ІША внаслідок застосування 3D-навігації.

Висновки

1. Застосування 3D-навігації не впливало на частоту гострої супресії аритмії, але інтраопераційної супресії аритмії досягнуто в усіх випадках в обох групах. Зауважимо, що до основної групи дослідження залучено пацієнтів із тяжчим перебігом.

2. Незалежно від способу картування, групи дослідження значущо не відрізнялися за кількістю радіочастотних аплікацій для супресії осередку аритмії.

3. Внутрішньосерцева 3D-навігація суттєво зменшувала тривалість втручання, незалежно від типу аритмії та незважаючи на складніший клінічний профіль пацієнтів у групі I.

Перспективи подальших досліджень. Нові дослідження ролі 3D-навігації при абляції ідіопатичних шлуночкових аритмій можуть стати передумовою для отримання I класу рекомендацій щодо застосування цієї методики. Це сприятиме покращенню результатів лікування патології.

Відомості про авторів:

Пророк С. Ю., лікар-хірург серцево-судинний, Центр лікування аритмій, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-9617-8367

Долженко М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-8559-9598

Information about the authors:

Prorok S. Yu., MD, electrophysiologist, Arrhythmia Treatment Center, Clinical Hospital "Feofania" State Affairs Department, Kyiv, Ukraine.

Dolzhenko M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

References

1. Pelliccia A, De Martino L, Borrazzo C, Serdoz A, Lemme E, Zorzi A, et al. Clinical correlates and outcome of the patterns of premature ventricular beats in Olympic athletes: a long-term follow-up study. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;28(10):1038-47. doi: 10.1177/2047487320928452
2. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2018;138(13):e210-e271. doi: 10.1161/CIR.0000000000000548
3. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
4. Klewer J, Springer J, Morshedzadeh J. Premature Ventricular Contractions (PVCs): A Narrative Review. *Am J Med.* 2022;135(11):1300-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.07.004
5. De Silva K, Haqqani H, Mahajan R, Qian P, Chik W, Voskoboinik A, et al. Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Treatment of Prema-

- ture Ventricular Complexes: A Systematic Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023;9(6):873-85. doi: [10.1016/j.jacep.2023.01.035](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2023.01.035)
6. Hayashi T, Liang JJ, Shirai Y, Kuo L, Muser D, Kubala M, et al. Trends in Successful Ablation Sites and Outcomes of Ablation for Idiopathic Outflow Tract Ventricular Arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(2):221-30. doi: [10.1016/j.jacep.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.004)
 7. Hanson M, Futyma P, Bode W, Liang JJ, Tapia C, Adams C, et al. Catheter ablation of intramural outflow tract premature ventricular complexes: a multicentre study. *Europace.* 2023;25(5):euad100. doi: [10.1093/europace/euad100](https://doi.org/10.1093/europace/euad100)
 8. Asatryan B, Seiler J, Bourquin L, Knecht S, Servatius H, Madaffari A, et al. Pre-procedural arrhythmia burden and the outcome of catheter ablation of idiopathic premature ventricular complexes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2021;44(4):703-10. doi: [10.1111/pace.14211](https://doi.org/10.1111/pace.14211)
 9. Haanschoten DM, Vermoooy K, Beukema RJ, Szili-Torok T, Ter Bekke RM, Khan M, et al. Elimination of Benign Ventricular Premature Beats or Ventricular Tachycardia with Catheter Ablation versus Two Different Optimal Antiarrhythmic Drug Treatment Regimens (Sotalol or Verapamil/Flecainide). *Cardiology.* 2020;145(12):795-801. doi: [10.1159/000509661](https://doi.org/10.1159/000509661)
 10. Muser D, Tritto M, Mariani MV, Di Monaco A, Compagnucci P, Accogli M, et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Contractions: A Stepwise Approach Based on the Site of Origin. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(10):1840. doi: [10.3390/diagnostics11101840](https://doi.org/10.3390/diagnostics11101840)
 11. Sousa PA, Barra S, Cortez-Dias N, Khoueiry Z, Paulo J, António N, et al. Multielectrode mapping for premature ventricular contraction ablation – A prospective, multicenter study. *Int J Cardiol.* 2023;383:33-9. doi: [10.1016/j.ijcard.2023.04.044](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.04.044)
 12. Cai C, Wang J, Niu H, Hua W, Chu J, Zhang S. Multipolar mapping for catheter ablation of premature ventricular complexes originating from papillary muscles in the structurally normal heart: a case series. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):464. doi: [10.1186/s12872-020-01747-z](https://doi.org/10.1186/s12872-020-01747-z)
 13. Kim YH, Chen SA, Ernst S, Guzman CE, Han S, Kalarus Z, et al. 2019 APHRS expert consensus statement on three-dimensional mapping systems for tachycardia developed in collaboration with HRS, EHRA, and LAHRS. *J Arrhythm.* 2020;36(2):215-70. doi: [10.1002/joa3.12308](https://doi.org/10.1002/joa3.12308)
 14. Merino JL. Tools or Toys? The 20-Year Anniversary of the Nonfluoroscopic Mapping System Dilemma. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70(9):690-3. English, Spanish. doi: [10.1016/j.rec.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.05.012)
 15. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Nambodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace.* 2019;21(8):1143-4. doi: [10.1093/europace/euz132](https://doi.org/10.1093/europace/euz132)

Діагностика гострого дивертикуліту товстої кишки та його гнійно-деструктивних ускладнень

М. М. Милиця¹, О. Б. Тимчук², В. С. Казаков¹

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Військовий медичний клінічний центр Східного регіону, м. Дніпро, 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:

товста кишка, дивертикуліт, ускладнення, діагностика ускладнень.

Keywords:

colon, diverticulitis, complications, diagnosis of complications.

Надійшла до редакції /
Received: 20.11.2023

Після доопрацювання /
Revised: 30.01.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 05.02.2024

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail:

milica@ukr.net

Мета роботи – визначити діагностичну ефективність клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження для виявлення ускладнень дивертикулярної хвороби товстої кишки (ДХ ТК) – гострого дивертикуліту з гнійно-деструктивними проявами.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективний аналіз даних клініко-лабораторної та інструментальної діагностики 655 хворих із діагнозом ДХ ТК, що ускладнена гострим дивертикулітом із гнійно-деструктивними проявами.

Результати. Клінічна та лабораторна діагностика гострого дивертикуліту товстої кишки та його гнійно-деструктивних ускладнень дає змогу визначити це захворювання як найбільш імовірне серед інших гострих запальних захворювань органів черевної порожнини. Чутливість цих методів щодо виявлення ускладнених форм не перевищує 51,2 %. УЗД органів черевної порожнини має високу чутливість (95,3 %) і специфічність (99,6 %) щодо діагностики гострого дивертикуліту товстої кишки та його деструктивних ускладнень (чутливість – 88,7 %, специфічність – 99,7 %), може бути провідним методом верифікації цих станів. КТ органів черевної порожнини, що має зіставні показники діагностичної ефективності, можна застосовувати як метод другої лінії, коли дані УЗД суперечливі та немає клініки необмеженого перитоніту.

Висновки. Чутливість клінічних методів щодо виявлення ускладнених форм гострого дивертикуліту товстої кишки не перевищує 51,2 %. Чутливість ультразвукової діагностики гострого дивертикуліту становить 95,3 %, специфічність – 99,6 %, а його ускладнених форм – 88,7 % і 99,7 % відповідно. Тому цей метод є основним у діагностиці та диференційній діагностиці. КТ треба застосовувати як метод другої лінії діагностики. Ультразвукова та КТ-діагностика дають змогу контролювати перебіг патологічного процесу й ефективність лікування ускладнених форм гострого дивертикуліту.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 20-25

Diagnosis of acute diverticulitis colon and its purulent – destructive complications

M. M. Mylytsia, O. B. Tymchuk, V. S. Kazakov

Aim. To determine the diagnostic effectiveness of clinical, laboratory and instrumental methods for detecting acute diverticulitis and its perforation complications.

Materials and methods. Retrospective analysis of clinical, laboratory and instrumental diagnostics of 655 patients with a diagnosis of “acute diverticulitis”, and evaluation of its diagnostic accuracy.

Results. Clinical and laboratory diagnosis of acute diverticulitis and its perforated forms allows to suspect this disease as the most likely among other acute inflammatory diseases of the abdomen; at the same time, the sensitivity of these methods for detecting complicated forms does not exceed 51.2 %. Abdominal ultrasound diagnostic has a high sensitivity of 95.3 % and specificity of 99.6 % in the diagnosis of acute diverticulitis and its complications: sensitivity of 88.7 %, specificity of 99.7 %, and could be a leading method verification of this disease. Abdominal CT, which has similar accuracy, could be used as a second-line method in cases of unclear ultrasound data and absence of a free peritonitis clinic.

Conclusions. The sensitivity of clinical methods for detecting complicated forms of acute diverticulitis of the colon does not exceed 51.2 %. The sensitivity of ultrasound diagnosis of acute diverticulitis is 95.3 %, the specificity is 99.6 %, and its complicated forms are 88.7 % and 99.7 %, respectively, which makes this method essential in diagnosis and differential diagnosis. CT according to various indicators should be used as a method of the second line of diagnosis. Ultrasound and CT diagnostics allow monitoring the course of the pathological process and the effectiveness of treatment of acute diverticulitis complicated forms.

Modern medical technology. 2024;(1):20-25

Частота дивертикулярної хвороби товстої кишки (ДХ ТК) становить від 1,2 до 7,5 випадку на 1000 населення [1]. Ускладнення при цьому захворюванні виникають у майже 5,0 % випадків, у структурі гострих захворювань черевної порожнини становлять 3,0–5,0 %. Перфорація дивертикула товстої кишки є четвертою за частотою причиною невідкладних хірургічних втручань і третьою за показаннями для формування колостоми. Термінового хірургічного лікування потребують від 15,0 % до 30,0 % пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар з приводу гострих запальних ускладнень ДХ ТК [2,3]. Післяопераційна летальність є досить високою і становить від 7,0 % до 25,0 % [4,5,6].

Традиційно діагностика гострого дивертикуліту товстої кишки ґрунтувалася на даних клінічного обстеження й емпіричного лікування, основою якого була антибіотикотерапія. При позитивній відповіді на лікування діагноз вважали підтвердженим. При цьому морфологічний субстрат захворювання (дивертикульоз ободової кишки) визначали в підгострому періоді або в плановому порядку за допомогою іригографії й ендоскопічного обстеження. Застосування цих методів у гострому періоді, враховуючи їхню відносну інвазивність і підвищену ймовірність виникнення ускладнень, вважали небезпечним. При неадекватній відповіді на консервативне лікування та розвитку гнійно-деструктивних ускладнень (ГДУ) гострого дивертикуліту хворому призначали термінове хірургічне лікування. Діагноз підтверджували на основі інтраопераційних даних [7,8].

Із широким впровадженням у медичну практику візуалізаційних методів обстеження, як-от ультразвукова діагностика (УЗД) і комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини, виникла потреба з'ясувати ефективність цих інструментальних методів у діагностиці та прогнозуванні перебігу ДХ ТК.

Мета роботи

Визначити діагностичну ефективність клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження для виявлення ускладнень ДХ ТК – гострого дивертикуліту з гнійно-деструктивними проявами.

Матеріали і методи дослідження

Для визначення клініко-лабораторних критеріїв гострого дивертикуліту товстої кишки та його гнійно-деструктивних ускладнень ретроспективно проаналізували скарги, дані фізикального обстеження й основні маркери запального процесу в лабораторних тестах (рівень лейкоцитів і С-реактивного білка) у 655 пацієнтів зі встановленим діагнозом «гострий дивертикуліт товстої кишки». Хворі перебували на лікуванні в клініці колопроктології Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (м. Одеса), хірургічному відділенні КНП «Міська клінічна лікарня № 1» ОМР (м. Одеса) та хірургічному відділенні Військово-медичного клінічного центру Східного регіону (м. Дніпро). Середній вік госпіталізованих становив $59,3 \pm 3,1$ року (від 36 до 86 років).

Залежно від виду та тяжкості гнійно-запальних ускладнень хворих на ДХ ТК поділили на дві групи: до першої залучили

526 осіб із гострим дивертикулітом без деструкції стінки товстої кишки; до другої – 129 хворих із гострим деструктивним дивертикулітом. За основними показниками (вік, стать, тривалість і поширеність дивертикулів, їхня локалізація) групи зрівняні.

Під час оцінювання гострих ускладнень ДХ ТК використовували класифікацію Е. J. Hinchey (1978), згідно з якою розрізняють 4 стадії поширеності запального процесу: локалізований процес – периколічний інфільтрат або абсцес (I стадія); тазовий, внутрішньочеревний і ретроперитонеальний абсцес (II стадія); генералізований гнійний перитоніт (III стадія); каловий (IV стадія) перитоніт.

Загальний аналіз крові виконали на гематологічному аналізаторі SysmexKX-21. Біохімічні дослідження – на автоматичному аналізаторі Cobas-8000 (Roche) або CMA-12/60 (Technotron).

УЗД органів черевної порожнини виконали на сканері SL-450 «Siemens» або Acuson128 XP/10M лінійним датчиком із частотою 10 МГц.

Труднощі трактування результатів клінічного, лабораторного й ультразвукового обстеження, а також виявлених змін або розбіжностей інформаційних даних спричинили застосування комп'ютерних технологій. Мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) органів черевної порожнини виконали на апараті HiSpeed (General Electric).

Проаналізували результати УЗ-досліджень у 114 хворих, КТ – у 53 осіб, у яких виникли ГДУ. Звертали увагу на візуалізаційну семіотику захворювання для кожного методу, чутливість щодо виявлення нозологічного діагнозу «гострий дивертикуліт», наявність і характер (поширеність) гнійно-запального процесу.

Статистично дані опрацювали з використанням методик, загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях. Застосували програмне забезпечення Microsoft Excel 2003–2010 і пакет програм IBM SPSS Statistics. Для порівняння двох вибірок бінарних ознак використовували критерій χ^2 Пірсона чи точний критерій Фішера з побудовою таблиць спряженості. Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками виконували регресійний аналіз. Мінімальну статистичну достовірність визначали при $p < 0,05$.

Результати

Визначили, що дивертикули переважно локалізовані в лівих відділах товстої кишки: у сигмоподібній кишці – 21,4 % випадків, сигмоподібній і низхідній ободовій кишці – 55,4 %, сигмоподібній, низхідній і поперечноободовій кишці – 17,9 %; уся ободова кишка була уражена в 5,4 % випадків. Результати клініко-лабораторного обстеження хворих із ГДУ ДХ ТК наведено в таблиці 1.

Надалі на основі цих даних виконали логістичний регресійний аналіз для диференціації факторів і симптомів, що вказували б на виникнення гнійно-деструктивних ускладнень при ДХ ТК.

Достовірна різниця за частотою виявлення таких симптомів, як затримка випорожнення і газів, поширене подразнення очеревини та лейкоцитоз при диференціації

Таблиця 1. Результати обстеження хворих на гострий неускладнений (1 група) й гострий ускладнений (2 група) дивертикуліт товстої кишки

Показник, одиниці вимірювання	Гострий дивертикуліт (1 група)		Гострий ускладнений дивертикуліт (2 група)		χ^2 / p	Загалом для гострого дивертикуліту	
	n = 526	%	n = 129	%		n = 655	%
Біль у животі	526	100,0	129	100,0	–	655	100,0
Біль у лівій половині живота	421	79,6	58	45,0	62,8 / <0,001	479	73,1
Затримка випорожнення та газів	266	50,3	103	79,8	36,8 / <0,001	369	56,3
Тенезми	172	32,5	35	27,1	1,4 / 0,240	207	31,6
Локалізовані симптоми подразнення очеревини	313	59,2	82	63,4	0,87 / 0,360	395	60,3
Симптоми поширеного подразнення очеревини	8	1,5	47	36,4	165,1 / <0,001	55	8,4
Лейкоцитоз, >9,0 × 10 ⁹ /л	136	25,7	88	68,2	83,5 / <0,001	224	34,2
С-реактивний білок, >30 мг/л	501	94,7	129	100,0	7,1 / 0,008	630	96,2

Таблиця 2. Показники точності логістичної регресійної моделі

Виявлено			Передбачено		
			Гнійно-деструктивні ускладнення		Відсоток правильних
			є	немає	
Крок 1	Гнійно-деструктивні ускладнення	є	66	63	51,2
		немає	16	510	97,0
Загальний відсоток			–	–	87,9

неускладненого й ускладненого гнійно-деструктивними проявами дивертикуліту, дала змогу використовувати ці показники в побудові логістичної регресії. Додатково в модель включили С-реактивний білок, зміни якого мали високу кореляцію зі ступенем запалення. Чутливість прогностичної моделі щодо виявлення гнійно-деструктивних ускладнень виявилася помірною – 51,2 %, а специфічність – дуже високою, 97,0 %. Показники точності регресійної логістичної моделі наведено в *таблиці 2*.

Як найбільш впливові визначили такі фактори, як поширене подразнення очеревини (коефіцієнт В = 3,37, співвідношення шансів Exp(B) = 29,1), затримка випорожнення і газів (коефіцієнт В = 0,82, співвідношення шансів Exp(B) = 2,28). Загальна сукупність залучених факторів охоплювала майже половину (48,3 %) мінливості процесу, що є досить високим показником для медико-біологічної моделі (-2 Log правдоподібність = 412,5; R-квадрат Кокса та Снела = 0,304; R-квадрат Нейджелкерка = 0,483).

Типова МСКТ-картина дивертикуліту – дивертикульоз із сегментарним потовщенням стінки ободової кишки протяжністю 5–10 см, ефектом «сірого ослаблення» і локальними запальними змінами в жировій клітковині.

Ускладнений перебіг дивертикуліту характеризувався формуванням інфільтрату, абсцесу (I та II стадії за Hinchey) або перфорації в вільну черевну порожнину (III та IV за Hinchey). Це дуже чітко визначали під час МСКТ-обстеження (*рис. 1*).

Отже, сонографічна та томографічна семіотика гострого дивертикуліту ТК і його ускладнених форм є необхідною для уточнення поширеності запального процесу. Діагностичні можливості обох методів щодо диференціальної діагностики обмеженого та необмеженого гнійно-деструктивного процесу товстої кишки наведено в *таблицях 3 і 4*.

Для визначення основних діагностичних характеристик методів УЗД і МСКТ щодо діагностики гострого дивертикуліту з ускладненим і неускладненим перебігом з усіх пацієнтів,

**Рис. 1.** МСКТ органів черевної порожнини. Гострий дивертикуліт сигмоподібної кишки, ускладнений формуванням інфільтрату (I за Hinchey). Стрілкою позначено потовщення стінки кишки з параколічним запальним інфільтратом.

Таблиця 3. Результати УЗД хворих на гострий ускладнений дивертикуліт

Класифікація за Hinchey	Кількість хворих (n = 114)		Діагноз за даними УЗД	Чутливість
	n	%	n	%
Гострий ускладнений дивертикуліт*	114	100,0	102	89,5
Обмежений	74	64,9	71	95,9
Необмежений**	40	35,1	31	77,5

*: діагноз «гострий ускладнений дивертикуліт» за даними УЗД встановлювали, коли одержували однозначний і сумнівний (з описом характерної сонографічної картини) висновки; **: сонографічну семіотику тільки вільної рідини та газу в черевній порожнині (без припущення про виникнення гострого дивертикуліту) не враховували в остаточному висновку.

Таблиця 4. Результати МСКТ пацієнтів із гострим ускладненим дивертикулітом

Класифікація за Hinchey	Кількість хворих, n = 53		Діагноз за даними МСКТ	Чутливість
	n	%	n	%
Гострий ускладнений дивертикуліт	53	100,0	49	92,5
Обмежений	46	64,9	45	97,8
Необмежений*	7	35,1	4	57,1

*: МСКТ-семіотику тільки вільної рідини та газу в черевній порожнині, без припущення про виникнення гострого дивертикуліту, не враховували як достовірну ознаку.

Таблиця 5. Діагностичні характеристики УЗД і МСКТ щодо визначення гострого дивертикуліту товстої кишки, ускладненого гнійно-деструктивним процесом

Нозологічна форма / результати дослідження	УЗД		МСКТ	
	гострий дивертикуліт	гострий ускладнений дивертикуліт	гострий дивертикуліт	гострий ускладнений дивертикуліт
Істинно позитивні	82	47	81	49
Хибно позитивні	14	9	1	3
Хибно негативні	4	6	5	4
Істинно негативні	92	50	77	48
Чутливість	95,3 %	88,7 %	94,2 %	92,5 %
Специфічність	99,6 %	99,7 %	99,9 %	99,5 %
Прогностичність позитивного результату	85,4 %	83,9 %	98,8 %	94,2 %
Прогностичність негативного результату	99,9 %	99,8 %	99,3 %	99,4 %
Діагностична ефективність	97,5 %	94,2 %	97,0 %	96,0 %

яким діагностовано гострий дивертикуліт без кровотечі (655 осіб), виокремили 139 хворих (21,2 %), яких залучили третю групу. У 121 (87,1 %) випадку у цій групі застосували обидва методи дослідження, щоб оцінити їх на абсолютно тотожній вибірці. Також до цієї групи додано пацієнтів, у яких гострий дивертикуліт діагностовано чи припущено (безальтернативно) за даними хоча б одного з наведених візуалізаційних методів, але інтраопераційно не підтверджено (n = 18, 12,9 %).

Для визначення істинно негативних результатів щодо діагностики гострого дивертикуліту проаналізували всі ультразвукові та МСКТ-дослідження, які здійснені з приводу

гострих хірургічних захворювань живота в той самий час, що й основне дослідження (кількість УЗД – 3406, МСКТ – 742). Діагностичні характеристики методів УЗД і МСКТ наведено в таблиці 5.

Обговорення

Порівняльний аналіз клінічних і лабораторних проявів ДХ ТК із ГДУ зафіксував наявність болю в животі в усіх хворих (100,0 %). Явища затримки випорожнення й газів переважали в осіб другої групи, тобто при розвитку гнійно-де-

структивних процесів (79,8 % порівняно з 50,3 %, $p \leq 0,001$). Подразнення очеревини визначали частіше у хворих другої групи, ніж першої (99,8 % порівняно з 60,7 %, $p \leq 0,001$). Втім в осіб першої групи частіше виявляли тенезми (32,5 % порівняно з 27,1 %, $p \leq 0,05$), що збігається з даними інших дослідників [9,10].

Серед загальноклінічних показників найбільш інформативними в діагностиці запального процесу виявились рівні лейкоцитів і С-реактивного білка. Лейкоцитоз частіше визначали у хворих другої групи (68,2 %) порівняно з пацієнтами першої групи (25,7 %). Підвищений С-реактивний білок зафіксували у 630 хворих, тобто в 96,2 % пролікованих. Його збільшення було більш значущим при поширеному запальному процесі (III та IV за Hinchey) [11].

Отже, найбільш чутливі ознаки гострого дивертикуліту товстої кишки – біль у животі (100,0 %) та підвищення С-реактивного білка (96,2 %). Решта характерних симптомів, а саме локалізація болю в лівій половині живота (73,1 %), затримка випорожнення і газів (56,3 %), ознаки подразнення очеревини (68,7 %) та лейкоцитоз (34,2 %), мали суттєво нижчу чутливість.

З наведеного аналізу можливостей клінічно-лабораторної діагностики гострого дивертикуліту товстої кишки можна зробити висновок, що попередній діагноз встановлюють за сукупністю симптомів, тому він потребує наступної верифікації. Клінічна диференціація неускладненого й ускладненого гнійно-деструктивним процесом гострого дивертикуліту має недостатню чутливість (51,2 %), крім форм із поширеним перитонітом (стадії III та IV згідно з класифікацією Hinchey), де чутливість сягає 100,0 %, і також потребує наступної інструментальної діагностики, спрямованої на об'єктивну візуалізацію патологічного осередку [3].

Ультразвукова картина гострого дивертикуліту товстої кишки залежала від стадії перебігу захворювання. На ранній стадії зазвичай спостерігали локальне потовщення стінки товстої кишки, спочатку без, пізніше – з розмиттям структури шару. Навколо феколів візуалізували гіперехогенну тканину, що не стискалася при надавлюванні ультразвуковим датчиком, – запалена брижа та сальник. Запалення перидивертикулярної жирової тканини, яке найкраще ідентифікувати під час м'якого, періодичного стиснення датчиком, – характерний симптом гострого дивертикуліту.

Результати дослідження свідчать, що УЗД і МСКТ живота щодо виявлення ускладнених форм гострого дивертикуліту товстої кишки мають високу чутливість – 89,5 % та 92,5 % відповідно. При цьому обмежені форми ускладнень (95,9 % та 97,8 %) діагностують значно краще внаслідок виявлення нозологічної основи захворювання, а саме вказівки у висновку відповідного дослідження про наявність гострого дивертикуліту чи припущення про нього. При необмежених формах таку нозологічну причину вказують значно рідше – 77,5 % та 57,1 % випадків відповідно, але в усіх висновках однозначно діагностують перитоніт, що сприяє активній хірургічній тактиці, а гострий дивертикуліт діагностують інтраопераційно [10].

При розвитку деструкції обмежену форму гнійного осередку виявляли як периколічний або віддалений абсцес:

визначали неправильної форми анехогенну порожнину з неоднорідним обідком підвищеної ехогенності (піогенна капсула), елементами внутрішнього ехогенного вмісту (детрити), іноді – з дрібними гіперехогенними структурами у верхній стінці, які давали ефект реверберації (міхурці повітря).

При розвитку клініки перитоніту на фоні гострого дивертикуліту ультразвукова діагностика втрачала діагностико-прогностичне значення, і пацієнт потребував термінового операційного лікування.

Чутливість обох методів дослідження при ускладнених формах гострого дивертикуліту нижча, ніж при неускладнених. Це обґрунтовано меншою точністю нозологічної інтерпретації. Зазначимо, що запальний патологічний процес у черевній порожнині діагностували в 100,0 % випадків. Хибно негативні результати отримали нечасто – одержали високі показники специфічності та прогностичності негативного результату.

Висновки

1. Клінічна та лабораторна діагностика гострого дивертикуліту товстої кишки та його гнійно-деструктивних ускладнень дає змогу визначити це захворювання як найбільш імовірне серед інших гострих запальних захворювань органів черевної порожнини. Чутливість клінічних методів щодо виявлення ускладнених форм не перевищує 51,2 %.
2. УЗД органів черевної порожнини має бути основним методом діагностики та диференційної діагностики гострого дивертикуліту (чутливість – 95,3 %, специфічність – 99,6 %), його ускладненого перебігу (чутливість – 88,7 %, специфічність – 99,7 %) та клінічної форми ускладнення.
3. МСКТ органів черевної порожнини і таза, маючи тотожні показники діагностичної ефективності, внаслідок більшої операційної складності та вартості дослідження треба застосовувати як метод другої лінії, коли за даними УЗД діагноз не підтверджено та немає клініки необмеженого перитоніту.
4. Використання УЗД і МСКТ органів черевної порожнини в алгоритмі обстеження хворих на дивертикулярну хворобу товстої кишки та її гнійно-деструктивних ускладнень допомагає під час визначення тактики ведення хворих, дає змогу контролювати перебіг патологічного процесу та ефективність лікування.

Відомості про авторів:

Милиця М. М., д-р мед. наук, професор каф. хірургії 2, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7307-6079

Тимчук О. Б., провідний хірург, Військовий медичний клінічний центр Східного регіону, м. Дніпро, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2794-3749

Казаков В. С., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії 2, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0001-3065-5871

Information about authors:

Mylytsia M. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery 2, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Tymchuk O. B., Chief Surgeon, Military Medical Clinical Center of the Eastern region, Dnipro, Ukraine.

Kazakov V. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery 2, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Cuomo R, Barbara G, Pace F, Annese V, Bassotti G, Binda GA, et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):413-42. doi: [10.1177/2050640614547068](https://doi.org/10.1177/2050640614547068)
2. Eckmann JD, Shaukat A. Updates in the understanding and management of diverticular disease. *Current opinion in gastroenterology.* 2022;38(1):48-54. doi: [10.1097/MOG.0000000000000791](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000791)
3. Barbaro MR, Cremon C, Fuschi D, Marasco G, Palombo M, Stanghellini V, et al. Pathophysiology of Diverticular Disease: From Diverticula Formation to Symptom Generation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6698. doi: [10.3390/ijms23126698](https://doi.org/10.3390/ijms23126698)
4. Peery AF, Barrett PR, Park D, Rogers AJ, Galanko JA, Martin CF, et al. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology.* 2012 Feb;142(2):266-72.e1. doi: [10.1053/j.gastro.2011.10.035](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.035)
5. Dueñas FH. Diverticular Disease: Diagnostic and Therapeutic Approach. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies.* 2023;03(08):1507-9. doi: [10.47191/ijmscrs/v3-i8-06](https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v3-i8-06)
6. Feuerstein JD, Falchuk KR. Diverticulosis and Diverticulitis. *Mayo Clinic proceedings.* 2016;91(8):1094-104. doi: [10.1016/j.mayocp.2016.03.012](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.03.012)
7. Piscopo N, Ellul P. Diverticular Disease: A Review on Pathophysiology and Recent Evidence. *Ulster Med J.* 2020;89(2):83-8.
8. Scarpignato C, Barbara G, Lanas A, Strate LL. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818771305. doi: [10.1177/1756284818771305](https://doi.org/10.1177/1756284818771305)
9. Mishchenko VV, Pustovoi PI, Vododyuk RY, Velichko VV. [Choice of therapeutic and diagnostic measures for acute diverticulitis of the color intestinal with development of local inflammatory complications]. *Kharkiv surgical school.* 2021;1:85-9. Ukrainian. doi: [10.37699/2308-7005.1.2021.16](https://doi.org/10.37699/2308-7005.1.2021.16)
10. Tursi A. Diverticulosis today: unfashionable and still under-researched. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9(2):213-28. doi: [10.1177/1756283X15621228](https://doi.org/10.1177/1756283X15621228)
11. Tochigi T, Kosugi C, Shuto K, Mori M, Hirano A, Koda K. Management of complicated diverticulitis of the colon. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017;2(1):22-7. doi: [10.1002/ags3.12035](https://doi.org/10.1002/ags3.12035)

Prevention of the stapler line leak after laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with morbid obesity

O. O. Kalashnikov^{ID}*^{1,A-E}, O. Yu. Usenko^{ID}^{2,A,E,F}, I. M. Todurov^{ID}^{1,C,E,F}, S. V. Kosiukhno^{ID}^{1,B,E}

¹State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv,

²State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

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

Keywords:

staple line leak, surgical stapler, gastrectomy, morbid obesity.

Ключові слова:

неспроможність, степлер, рукавна резекція шлунка, морбідне ожиріння.

Надійшла до редакції /
Received: 20.11.2023

Після доопрацювання /
Revised: 15.12.2023

Схвалено до друку /
Accepted: 09.01.2024

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail:

kalashnikov.cimt@gmail.com

Obesity has become a global pandemic, leading to increased morbidity and mortality among patients, both young and old. Bariatric surgery is the most effective method for treating pathological obesity. Laparoscopic sleeve gastrectomy has become the most popular bariatric procedure worldwide.

However, staple line leak is the most dreaded postoperative complication following laparoscopic sleeve gastrectomy. In order to reduce the incidence of this complication, most surgeons prefer to reinforce the staple line. However, there is no compelling evidence to suggest that peritonealization of the staple line or the use of coated stapler cartridges during laparoscopic sleeve gastrectomy reduces the risk of leakage. Therefore, we conducted a retrospective analysis to assess the impact of coated stapler cartridges on preventing staple line leaks.

The aim of the study. To evaluate the effect of using stapler with coating on preventing staple line leaks during laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with morbid obesity.

Materials and methods. This was a retrospective analysis of 45 patients who underwent laparoscopic sleeve gastrectomy using endostapler from Medtronic (Endo GIA™) without additional reinforcement (Group I) and 46 patients who underwent a similar procedure using endostapler from Medtronic (Endo GIA™) stapler with coating (Group II). Both patient groups were homogeneous in terms of demographic characteristics. We compared the duration of surgery, intraoperative blood loss, length of hospital stay, and the incidence of staple line leak.

Results. The incidence of staple line leak was statistically significantly higher in Group I compared to Group II (5/40 vs. 0/46; $\chi^2 = 5.4$, $p = 0.021$). This resulted in a statistically significant increase in blood loss ($U = 706$; $p = 0.006$), prolonged total operation time ($U = 310$; $p = 0.001$), and extended postoperative hospital stay ($U = 245$; $p = 0.001$) in Group I. The median time to healing of the leak was 32 [20; 59] days. No patient died.

Conclusions. Using the endostapler with purple cartridges with coating from Medtronic during laparoscopic sleeve gastrectomy significantly reduced postoperative leak rate and significantly decreased postoperative hospital stay.

Modern medical technology. 2024;(1):26-31

Профілактика неспроможності лінії степлерного шва при виконанні лапароскопічної рукавної резекції шлунка у пацієнтів із морбідним ожирінням

O. O. Kalashnikov, O. Yu. Usenko, I. M. Todurov, S. V. Kosiukhno

Ожиріння стало всесвітньою пандемією, яка призвела до збільшення захворюваності, смертності і серед молодих пацієнтів, і серед хворих похилого віку. Баріатрична хірургія є найефективнішим методом лікування патологічного ожиріння. Лапароскопічна рукавна резекція шлунка стала найпопулярнішою баріатричною операцією в усьому світі.

Неспроможність лінії степлерного шва – найскладніше післяопераційне ускладнення після лапароскопічної рукавної резекції шлунка. Для зменшення поширеності цього ускладнення більшість хірургів вживають заходів з додаткового захисту лінії степлерного шва. Проте немає переконливих доказів, що перитонізація лінії степлерного шва або використання касет із покриттям при виконанні лапароскопічної рукавної резекції шлунка зменшує рівень неспроможності. Відтак здійснили ретроспективний аналіз, щоб оцінити вплив касет із покриттям на запобігання неспроможності лінії степлерного шва.

Мета роботи – оцінити вплив використання касет із покриттям на профілактику розвитку неспроможності лінії степлерного шва при виконанні лапароскопічної рукавної резекції шлунка у пацієнтів із морбідним ожирінням.

Матеріали і методи. Виконали ретроспективний аналіз 45 пацієнтів, яким здійснили лапароскопічну рукавну резекцію шлунка за допомогою ендоскопічного степлера фірми Medtronic (Endo GIA™) без додаткового захисту (група I), і 46 пацієнтів, яким виконано аналогічну операцію за допомогою ендоскопічного степлера фірми Medtronic (Endo GIA™) із покриттям (група II). Групи пацієнтів зіставні за демографічними

показниками. Порівнювали тривалість операції, інтраопераційну крововтрату, тривалість перебування у стаціонарі та рівень неспроможності.

Результати. Рівень неспроможності лінії степлерного шва статистично достовірно вищий у групі I порівняно із групою II (5/40 порівняно з 0/46; $\chi^2 = 5,4$, $p = 0,021$). Це призвело до статистично значущого збільшення об'єму крововтрати ($U = 706$; $p = 0,006$), подовження загальної тривалості операції ($U = 310$; $p = 0,001$) та пролонгації післяопераційного перебування у стаціонарі ($U = 245$; $p = 0,001$) у групі I. Медіана часу загоєння неспроможності становила 32 [20; 59] дні. Жоден пацієнт не помер.

Висновки. Використання касет із покриттям фірми Medtronic дає змогу статистично достовірно запобігти розвитку неспроможності лінії степлерного шва при виконанні лапароскопічної рукавної резекції шлунка та скоротити термін перебування пацієнтів у стаціонарі.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 26-31

According to the World Health Organization, obesity has long become a global epidemic that affects people regardless of age, gender, race, or geographical location. Excess weight is a key factor in the development of insulin resistance and, subsequently, Type 2 diabetes. In addition, obesity associated with metabolic syndrome exacerbates the course of musculoskeletal, cardiovascular, respiratory, digestive, and reproductive system disorders [1].

Numerous meta-analyses and randomized clinical trials have demonstrated the advantages of bariatric surgery over conservative methods for treating obesity and its associated metabolic disorders [2,3].

Bariatric surgery has made a profound breakthrough in the last decade, and its popularity continues to grow with each passing year. This is evident from the increasing number of surgeries performed on every continent. For instance, in 2003, there were 146,000 such surgeries performed worldwide, but by 2016, this number had exceeded 685,000. Among the wide spectrum of bariatric procedures, laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) has confidently taken the lead as the most frequently performed bariatric operation globally [4]. A substantial body of literature attests to its effectiveness and safety in both the early and late postoperative periods, providing sustained and long-term weight loss and the mitigation of associated metabolic disorders, notably Type 2 diabetes [2,3].

Despite the positive outcomes in terms of reducing excess weight and managing obesity-related comorbidities, like all surgical procedures, it is not without its risks and complications.

One of the most serious early complications in the perioperative period is staple line leak (SLL). Although the literature reports varying incidence rates of SLL ranging from 0.7 % to 6.9 %, the mortality in this group of patients can reach up to 60 % [5].

Numerous publications in the literature discuss methods for preventing complications following LSG in the perioperative period. However, there is still no standardized approach to the optimal methodology for prevention.

Aim

The aim of the research is to evaluate the effect of using stapler with coating on preventing staple line leaks during laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with morbid obesity.

Materials and methods

This retrospective study was based on the analysis of treatment outcomes in 91 patients who underwent LSG.

Inclusion criteria were as follows: patients aged 19 to 70 years, body mass index (BMI) ranging from 35 to 70 kg/m² and obtained written consent for data processing.

Exclusion criteria included: patients who underwent simultaneous surgery; LSG performed through open access; revisional sleeve gastrectomy following a previously performed bariatric surgery.

The patients included in this study were divided into two groups based on the type of cartridges used with endoscopic linear stapler device from Medtronic during the resection phase of LSG. The first group consisted of 45 patients who had used cartridges without additional reinforcement during the resection phase. The second group included 46 patients who used purple cartridges with stapler with coating with polyglycolide during the same phase of the operation.

In addition to age and gender, the following anthropometric parameters were assessed: body weight (kg), BMI (kg/m²), and excess body weight (kg). The physical status of the patients was evaluated using the ASA classification.

The results of the surgical treatment were assessed based on the following criteria: duration of the operation, volume of blood loss, incidence of SLL, and length of hospital stay after the surgery.

The technique for performing LSG in both study groups was similar, except for the resection phase. The surgery was carried out following the traditional arrangement of trocars. After establishing pneumoperitoneum, the first step involved mobilization of the stomach. Using an electro-surgical instrument, LigaSure, with a 12 mm (36 Fr) calibrating probe, mobilization of the greater curvature and the fundus of the stomach was performed, including the electric ligation of the right and left gastroepiploic vessels, short gastric vessels, and the posterior gastric artery, with mandatory division of the gastroduaphragmatic ligament and visualization of the left diaphragmatic crus. The latter serves as a criterion for the adequacy of mobilization in the fundus area. The initial level of mobilization along the greater curvature was located at a distance of 4 cm from the gastroesophageal junction. Afterward, the calibrating probe was passed into the duodenum and positioned along the lesser curvature. In the first group, the sequential vertical resection of the stomach was performed using the endoscopic linear

Table 1. Characteristics of patients included in this research

Indicator, units of measurement	M ± SD [min; max]
Age, years	40.6 ± 11.6 [19; 67]
Gender (male/female)	49/42
Body weight, kg	146.1 ± 27.5 [100; 240]
BMI, kg/m ²	48.4 ± 7.7 [37; 70]
Overweight, kg	78.6 ± 23.4 [43.0; 154.2]
Comorbidities, n (%)	
Type 2 diabetes mellitus	36 (39.6 %)
Arterial hypertension	71 (78 %)
Non-alcoholic fatty liver disease	62 (68.1 %)
Dyslipidemia	73 (80.2 %)
Obstructive sleep apnea syndrome	66 (72.5 %)

stapler device from Medtronic with cartridges without additional reinforcement. In the second group, a similar procedure was performed, but the resection phase was carried out using the endostapler device with purple cartridges coated with polyglycolide from Medtronic. The stomach resection was performed on a 12 mm (36 Fr) calibrating probe, starting from a point 4 cm from the pylorus (the initial point of mobilization) to the angle of His. This was done to ensure a stomach tube width of 2 cm and a controlled 1 cm distance of the staple line from the esophagogastric junction. The resection phase was conducted with the condition of moderate lateral traction by an assistant along the greater curvature of the stomach strictly along the line of its mobilization.

In the first group, the staple line was peritonized on the calibration probe with a continuous serosa-to-serosa suture. In the second group, peritonealization was not performed. During the surgery, a leak test was conducted for each patient using a methylene blue solution through a nasogastric tube, and the operation was completed with abdominal cavity drainage.

Statistical data analysis was conducted using methods of descriptive and inferential statistics with the SPSS Statistics software, version 23, by IBM. Before beginning data analysis, all variables were checked for normal distribution using the Shapiro–Wilk test and for homogeneity of variances using the Levene's test. In this study, descriptive statistical measures such as the mean (M) and standard deviation (SD) were used for normally distributed data, and the median (Me) and interquartile range [Q1; Q3] were used for non-normally distributed data. Statistically significant differences between relative indicators were assessed using the Pearson χ^2 - (chi-squared) test with Yates' correction and two-tailed Fisher's exact test.

To assess statistically significant differences in the means of quantitative variables that follow a normal distribution, parametric methods were applied for independent groups, such as the Student's t-test. For non-normally distributed data, the significance of differences in means between two independent groups was assessed using non-parametric methods, specifically the Mann–Whitney U test. Differences in results were

considered statistically significant at $p < 0.05$, which provides a 95 % confidence level.

Results

The characteristics of anthropometric parameters and comorbidities of the 91 patients included in this study are presented in *Table 1*.

The age of patients in the first group ranged from 20 to 64 (median 35 [26.5; 46.0] years), while in the second group, it ranged from 19 to 67 (median 44 years [35.5; 51.0] years). Patients in the first group were statistically significantly younger compared to patients in the second group ($U = 692.5$; $p = 0.007$).

The gender distribution in the first group was 20 males and 25 females, while in the second group, it was 29 males and 17 females. This distribution was the same in both study groups ($\chi^2 = 3.16$, $p = 0.08$). The median body weight in the first group was 130 [124; 156] kg, which was slightly lower compared to the median body weight of patients in the second group, which was 153 [125.8; 174.5] kg ($U = 777$; $p = 0.04$). However, there was no statistically significant difference in BMI and excess body weight between the two groups. In the first group, the median BMI was 45.6 [41.1; 50.3] kg/m², and in the second group, it was 47.75 [42.90; 56.70] kg/m² ($U = 792.5$; $p = 0.058$). The median excess body weight in the first group was 68.0 [58.5; 84.5] kg, and in the second group, it was 73 [59.0; 92.6] kg ($U = 796$; $p = 0.06$).

Despite the fact that patients in the first group were younger than those in the second group, when analyzing the frequency distribution of patients based on the nature of comorbidities and physical status (ASA), no statistically significant differences were observed between the groups ($p > 0.05$). In all patients, the resection phase of the surgery was performed using endoscopic linear stapling devices from Medtronic. In the first group, cassettes without additional protection were used, while in the second group, cassettes with coating were used. There was no statistically significant difference in the number of cassettes used during the operation, as the average value in the first group

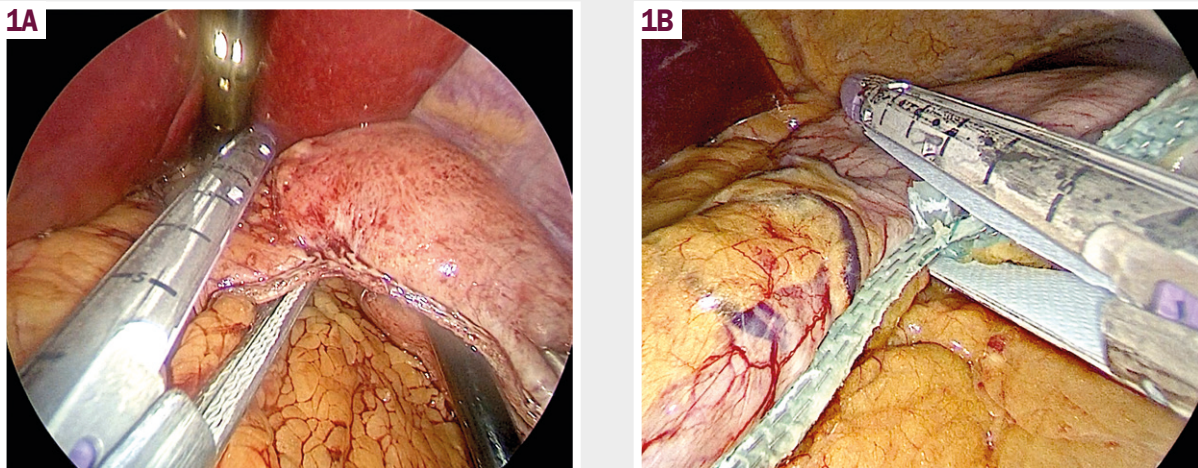


Fig. 1. Intraoperative view of the methods of the sequential vertical resection of the stomach. **A:** The endostapler device from Medtronic with cartridges without additional reinforcement; **B:** The endostapler device with the purple cartridges with coating polyglycolide from Medtronic.

was 6.7 ± 0.9 pieces, and in the second group, it was 6.5 ± 0.7 pieces ($t = 0.87$; $p = 0.38$).

In all patients in the first group, the entire line of the stapler seam was additionally peritonealized with a continuous sero-serosal suture. In the second group, due to the use of the purple cartridges with coating, peritonealization was not performed in any case. This, in turn, led to a statistically significant reduction in the duration of the operation. The median duration of the operation in the first group was 135 [125; 140] minutes, while in the second group, it was 125 [105; 135] minutes ($U = 310$; $p = 0.001$).

The methods of the sequential vertical resection of the stomach are shown in *Fig. 1*.

Although clinically not significant, a statistically significantly higher blood loss was reported in patients in the first group. The median blood loss in the first group was 200 [100; 300] ml, while in the second group, this indicator was 200 [100; 200] ml ($U = 706$; $p = 0.006$).

The management strategy for patients in the postoperative period was the same. Enteral nutrition was started from the first postoperative day, and the volume of infusion therapy, antibiotics, and thromboprophylaxis were carried out according to the protocol of fast recovery after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB).

Incapacity of the stapler line occurred in 5 patients in the first group, while among patients in the second group, there were no cases of this complication. The use of cassettes with coating significantly reduces the likelihood of developing anastomotic leakage ($p = 0.026$).

Four patients from the first group who developed anastomotic leakage underwent repeated surgery for abdominal cavity sanitation, and three of them additionally underwent endoscopic stent placement in the gastric tube. This, in turn, led to a statistically significant prolongation of hospital stay. Thus, the median length of stay in the first group was 8 [7; 9] days, while in the second group, the corresponding indicator was 5 [4; 6] days ($U = 245$; $p = 0.001$).

The SLL healed in all patients with conservative therapy, with the median healing time of 32 [20; 59] days, ranging from 10 to 83 days. There were no fatalities among the patients included in this study.

Discussion

Starting from 2014, LRYGB has become one of the most widely performed bariatric procedures. While in 2011, it accounted for only 17.8 % of all bariatric surgeries, by 2018, this figure had risen to 61.4 % [4].

However, like all surgical interventions, LRYGB is not without complications in the postoperative period. One of the life-threatening complications for patients is SLL. In the early stages of the technique's development, studies reported SLL rates reaching 6.9 % [6].

Although the publication of the latest consensus summit, during which every stage of the operation and all key moments that could influence the development of SLL were analyzed, has led to a reduction in the SLL rate, recent data still indicate an average incidence of 1.35 % [7,8].

On modern forums, the etiology and pathogenesis of SLL remain topics for discussion. This is supported by numerous publications dedicated to this issue [9]. For example, T. Delko and colleagues, in their work, intraoperatively analyzed the microperfusion of the stomach wall during LRYGB. The authors found that microperfusion in the upper third of the stomach was significantly lower than in other regions [10]. The obtained results may explain the ischemic theory of SLL development, especially in cases of excessive devascularization of the stomach wall during mobilization at the gastroesophageal junction.

Among other factors that can influence the development of SLL, there are mechanical factors directly related to the technical execution of LRYGB. One of the key elements in the successful execution of LRYGB is the choice of cartridges with an optimal staple height. It has already been proven that the thickness of

the stomach wall differs in various sections and can also depend on gender and BMI [9]. This is evidenced by numerous studies that have focused on the role of stomach wall thickness in the development of SLL. For instance, in their research, C. Boeker and colleagues found that stomach wall thickness can influence the occurrence of SLL [11]. Therefore, the modern medical industry has developed endoscopic staplers with cartridges of varying staple heights. It is objectively challenging to determine stomach wall thickness during surgery, and it can only be reliably assessed using endoscopic sonographic examination. However, the choice of cartridge before stapling typically relies on the surgeon's subjective assessment of stomach wall thickness and their experience.

During LRYGB, green cartridges (staple depth of 4.8 mm) are typically used for the first two to three firings, followed by blue cartridges (3.5 mm). For example, in their study, Q. Sun and colleagues analyzed the treatment results of patients after laparoscopic low anterior resection of the rectum, depending on the type of cartridges used to form the anastomosis. The authors found that the use of stapler with coating statistically significantly reduced the incidence of colorectal anastomotic insufficiency ($p < 0.05$) [12].

Nevertheless, despite the optimal selection of cartridges for stapling during LRYGB, most surgeons tend to use additional reinforcement of the staple line to prevent insufficiency and bleeding. According to a consensus statement published in 2021, which was based on a survey of leading bariatric surgeons worldwide, the majority of respondents prefer additional reinforcement of the staple line. However, none of the currently available reinforcement techniques have sufficient evidence regarding the prevention of SLL [13].

At the same time, there are publications in the literature in which authors, through their own standardized experience in performing LRYGB and adhering to a unified protocol for postoperative patient management, have managed to minimize complications without additional reinforcement of the staple line. Even by implementing early enteral nutrition and avoiding nasogastric decompression of the gastric tube in patients after LRYGB, it is possible to reduce the incidence of SLL [14, 15]. Similar results were obtained by W. Lynn and colleagues, who published their experience based on the treatment of 303 patients. By using their own tactical and technical aspects of the surgery and adhering to a patient management protocol, they successfully avoided SLL, and none of the patients experienced this complication [16].

Common methods of SLL prevention include peritonization of the staple line, treatment of the staple line with adhesive mixtures (based on fibrin and cyanoacrylate), and the use of protective plates made of absorbable and non-absorbable materials [9].

One of the most common methods of protection is peritonization of the staple line. For example, G. Özgen and colleagues published the results of using this prevention method in 1008 patients undergoing LRYGB. SLL occurred in 1 patient, which amounted to 0.1 %. However, it is noteworthy that there was a relatively high rate of gastric tube strictures in 17 (1.7 %) patients [17].

In contrast, H. Wang and colleagues obtained different results. They published a meta-analysis examining the utility of peritonization of the staple line in LRYGB. This meta-analysis included 7 randomized clinical trials involving 845 patients. The authors concluded that peritonization of the staple line increases the duration of the surgical procedure and does not affect the risk of SLL (RR: 0.650, 95 % CI: 0.257–1.644, $p = 0.363$) [18]. Similar results were obtained in our study, where the duration of the operation in the group of patients who underwent peritonization was significantly longer ($U = 310$; $p = 0.001$).

Initially, adhesive mixtures were used in herniology to fix mesh prostheses. However, over time, they began to be increasingly used for preventing SLL in gastrointestinal surgery, including bariatric procedures. For example, G. Martines and colleagues published the results of comparing the use of cyanoacrylate-based glue to protect the staple line in LRYGB with a group of patients who did not receive additional protection for the staple line. In the first group (treated with glue), no cases of SLL were observed, while in the second group, insufficiency occurred in 2 (3.6 %) patients. However, according to the results of this study, this difference did not reach statistical significance [19]. Similar results were obtained by D. E. Bellanger and colleagues, who published the outcomes of treating 529 patients after LRYGB. Due to the use of fibrin glue to seal the staple line, no cases of SLL were reported [20].

At the same time, S. Carandina and colleagues came to a slightly different conclusion based on their own randomized clinical trial. This study included 600 patients who were divided according to the method of additional protection for the staple line (150 patients in each group). In the first group, no additional protection was used; in the second group, fibrin glue was used; in the third group, peritoneal closure with Monocryl™ suture was performed, and in the fourth group, peritoneal closure with V-Loc™ suture was performed. Cases of SLL were observed in all groups: in the first group (no protection) – in 3 (2 %) patients, in the second group (glue) – in 4 (2.6 %) patients, in the third group (Monocryl™) – in 3 (2 %) patients, and in the fourth group (V-Loc™) – in 4 (2.6 %) patients. This difference did not reach statistical significance ($p = 0.96$). Similarly, the rates of bleeding and stenosis did not reach statistical significance ($p > 0.05$) [21].

In order to provide additional protection to the staple line, the medical industry began developing coatings (membranes) for cartridges that were intended to prevent complications in the postoperative period. However, not all membranes have given the expected satisfactory results. For instance, M. Gagner and colleagues conducted a systematic review based on 148 studies, including 40,653 patients, to analyze the effectiveness of various methods for protecting the staple line during LRYGB. The first group (no additional protection) included 16,632 patients, the second group (peritoneal closure) included 18,314 patients, the third group (bovine pericardial coverage) included 1,244 patients, the fourth group (glue) included 363 patients, and the fifth group (absorbable polymer membrane) included 4,100 patients. The rate of SLL was highest in the third group (2.7 %), where bovine pericardial coverage was used. The lowest rate (0.7 %) was observed when using the absorbable polymer membrane [22].

Taking into account our own experience and numerous publications, additional protection of the staple line allows for a reduction in the rate of SLL. In our opinion, the most effective method for preventing SLL is the use of purple cartridges with coating. In our study, the use of these cartridges prevented the development of SLL in all patients in the second group.

Conclusions

1. Laparoscopic sleeve gastrectomy has proven to be a safe and effective primary weight loss operation. Still, complications remain the primary concern after this intervention.

2. Staple line leak is the most dreaded postoperative complication following laparoscopic sleeve gastrectomy.

3. The use of cartridges with coating statistically significantly prevents the development of staple line leak during laparoscopic sleeve gastrectomy and reduces the length of hospital stay for patients.

Funding

The study was done according to the scientific research work of the State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine" on topic "Comprehensive development of innovative minimally invasive techniques in surgery with use in practical and educational programs", state registration № 0120U105160 (2021–2023).

Information about the authors:

Kalashnikov O. O., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Minimally Invasive Surgery, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0002-8224-8039

Usenko O. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Director of State Institute "Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-8074-1666

Todurov I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrine and Metabolic Surgery, Director of SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0001-6170-6056

Kosiukhno S. V., MD, PhD, Head of the Department of Minimally Invasive Surgery, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: 0000-0002-2950-9279

Відомості про авторів:

Калашніков О. О., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу малоінвазивної хірургії, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

Усенко О. Ю., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, академік Національної академії медичних наук України.

Тодуров І. М., д-р мед. наук, професор, зав. відділу ендокринної та метаболічної хірургії, директор ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

Косохно С. В., канд. мед. наук, зав. відділу малоінвазивної хірургії, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

References

- World Health Organization. Obesity and overweight [updated 2021 Jun 9; cited 2024 Jan 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Cheng J, Gao J, Shuai X, Wang G, Tao K. The comprehensive summary of surgical versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2016;7(26):39216-30. doi: 10.18632/oncotarget.9581
- Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5934. doi: 10.1136/bmj.f5934
- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, et al. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg*. 2018;28(12):3783-94. doi: 10.1007/s11695-018-3450-2
- Aurora AR, Khaitan L, Saber AA. Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients. *Surg Endosc*. 2012;26(6):1509-15. doi: 10.1007/s00464-011-2085-3
- Stroh C, Birk D, Flade-Kuthe R, Frenken M, Herbig B, Höhne S, et al. Results of sleeve gastrectomy-data from a nationwide survey on bariatric surgery in Germany. *Obes Surg*. 2009;19(5):632-40. doi: 10.1007/s11695-009-9801-2
- Hughes D, Hughes I, Khanna A. Management of staple line leaks Following Sleeve Gastrectomy-a Systematic Review. *Obes Surg*. 2019;29(9):2759-72. doi: 10.1007/s11695-019-03896-3
- Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(4):750-6. doi: 10.1016/j.soard.2016.01.022
- Iossa A, Abdelgawad M, Watkins BM, Silecchia G. Leaks after laparoscopic sleeve gastrectomy: overview of pathogenesis and risk factors. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(6):757-66. doi: 10.1007/s00423-016-1464-6
- Delko T, Hoffmann H, Kraljević M, Droeser RA, Rothwell L, Oertli D, et al. Intraoperative Patterns of Gastric Microperfusion During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2017;27(4):926-32. doi: 10.1007/s11695-016-2386-7
- Boeker C, Mall J, Reetz C, Yamac K, Wilkens L, Stroh C, et al. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Investigation of Fundus Wall Thickness and Staple Height-an Observational Cohort Study: Fundus Wall Thickness and Leaks. *Obes Surg*. 2017;27(12):3209-14. doi: 10.1007/s11695-017-2755-x
- Sun Q, Wang A, Wei S, Huang Y, Lu H, Hu Z, et al. Short-Term Outcomes of Tri-Staple Versus Universal Staple in Laparoscopic Anterior Resection of Rectal and Distal Sigmoid Colonic Cancer: A Matched-Pair Analysis. *World J Surg*. 2022;46(11):2817-24. doi: 10.1007/s00268-022-06704-9
- Mahawar KK, Omar I, Singhal R, Aggarwal S, Allouch MI, Alsabah SK, et al. The first modified Delphi consensus statement on sleeve gastrectomy. *Surg Endosc*. 2021;35(12):7027-33. doi: 10.1007/s00464-020-08216-w
- Kalashnikov OO, Usenko OY, Todurov IM, Plehutsaet OI. [Gastric decompression in patients after laparoscopy sleeve gastrectomy]. *Fiziol Zh*. 2023;69(2):44-51. Ukrainian. doi: 10.15407/fz69.02.044
- Kalashnikov OO. Early enteral nutrition in patients after laparoscopy sleeve gastrectomy. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2023;(1):176-86. doi: 10.29254/2077-4214-2023-1-168-176-186
- Lynn W, Ilcyszyn A, Aguilo R, Agrawal S. Standardised Sleeve Gastrectomy Without Reinforcement. *JSLs*. 2018;22(3):e2018.00015. doi: 10.4293/JSLs.2018.00015
- Özgen G, Çalkoğlu İ, Acunaş B, Yerdel MA. Staple-line reinforcement using barbed sutures in 1008 sleeve gastrectomies. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(5):1683-90. doi: 10.1007/s00423-021-02161-5
- Wang H, Lu J, Feng J, Wang Z. Staple line oversewing during laparoscopic sleeve gastrectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(7):509-14. doi: 10.1308/rcsann.2017.0074
- Martines G, Tomicicchio G, Picciariello A, Dibra R, Trigiani G, Lantone G, et al. Staple line reinforcement with nebulized cyanoacrylate glue in laparoscopic sleeve gastrectomy: A propensity score-matched study. *Open Med (Wars)*. 2022;17(1):197-204. doi: 10.1515/med-2022-0426
- Bellanger DE, Greenway FL. Laparoscopic sleeve gastrectomy, 529 cases without a leak: short-term results and technical considerations. *Obes Surg*. 2011;21(2):146-50. doi: 10.1007/s11695-010-0320-y
- Carandina S, Tabbara M, Bossi M, Valenti A, Polliand C, Genser L, et al. Staple Line Reinforcement During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Absorbable Monofilament, Barbed Suture, Fibrin Glue, or Nothing? Results of a Prospective Randomized Study. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(2):361-6. doi: 10.1007/s11605-015-2999-5
- Gagner M, Kemmeter P. Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in five staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Endosc*. 2020;34(1):396-407. doi: 10.1007/s00464-019-06782-2

The choice of surgical correction method depending on the etiology of decompensated chronic venous insufficiency

V. I. Rusyn^{1,A}, F. M. Pavuk^{1,C,D}, V. V. Rusyn^{1,B,E}, M. I. Borsenko^{2,F,E}

¹State University "Uzhhorod National University", Ukraine, ²Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak, Uzhhorod, Ukraine

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

Keywords:

trophic ulcer, varicose veins, post-thrombotic syndrome, phlebectomy, crossectomy.

Ключові слова:

трофічна виразка, варикозна хвороба, посттромботичний синдром, флебектомія, кроссектомія.

Надійшла до редакції / Received: 13.10.2023

Після доопрацювання / Revised: 28.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 30.11.2023

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

***E-mail:**
fedjapavuk111@gmail.com

Aim. To evaluate the immediate and distant results of treatment depending on the etiology of chronic venous insufficiency in the stage of decompensation.

Materials and methods. This work presents an analysis of the results of treatment of 342 patients of CEAP 6 with manifestations of chronic vein insufficiency on the background of varicose disease (VD) and post-thrombotic syndrome (PTS) in the surgical clinic of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak (Uzhhorod) for the last 10 years. At least 169 patients had VD (CEAP 6). Post-thrombotic syndrome (occlusive form) was observed in 173 patients (CEAP 6). The ratio of women to men in VD was 3:1, and in PTS was 3:2.

Results. In patients of group I (crossectomy + short stripping + distal scleroobliteration), postoperative complications developed in only 2 (4.3 %) patients in the form of suppuration of the operative wound on the thigh and lymphorrhea. With extended venectomy + SEPS, early postoperative complications were observed in 5 (6 %) patients: three patients had suppuration of the postoperative wound on the thigh, and two patients had lymphorrhea. In classical venectomy + Linton's operation, inguinal wound suppuration occurred in 2 (5.3 %), lymphorrhea in 3 (7.9 %) patients. Suppuration of the postoperative wound on the lower leg was observed in another 3 (7.9 %) patients. The long-term outcomes in the patients of the group I were: 9 (19.1 %) patients had partial recanalization of the perforated veins of the group of great saphenous vein (GSV) on the lower leg, and one (2.1 %) had complete recanalization. Trophic ulcer (TU) did not heal in one patient after conservative treatment, relapse of TU occurred in 7 (4.1 %) patients. In patients of the group II thrombosis of the cross autovenous shunt (during Palma's operation) in the early postoperative period was observed in 5 (8.5 %) patients, during autovenous shunting and Husni's operation (transposition of the GSV into the popliteal vein) in no case. During Linton's operation, suppuration of the postoperative wound was observed in 7 (15.9 %) cases. TU did not heal with conservative treatment in 5 (56 %) patients.

Conclusions. In the stage of decompensation of VD, pathogenetically justified treatment is crossectomy, venectomy with elimination of horizontal reflux in the zone of trophic ulcer. Trophic ulcers <5 cm and >2 cm deep I–II degrees are treated conservatively after surgery and heal independently within a year. Phlebectomy and CE of the affected limb are contraindicated in PTS. Pathogenetically justified method of treatment is reconstructive and restorative surgery to restore main blood flow with elimination of horizontal reflux in the zone of trophic ulcer.

Modern medical technology. 2024;(1):32-39

Вибір методу хірургічної корекції залежно від етіології декомпенсованої хронічної венозної недостатності

V. I. Rusyn, F. M. Pavuk, V. V. Rusyn, M. I. Borsenko

Мета роботи – оцінити найближчі та віддалені результати лікування залежно від етіології хронічної венозної недостатності в стадії декомпенсації.

Матеріали і методи. Проаналізували результати лікування 342 хворих із CEAP 6, проявами хронічної венозної недостатності (ХВН) на тлі варикозної хвороби (ВХ) та посттромботичного синдрому (ПТС) у хірургічній клініці КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» ЗОР (м. Ужгород) за останні 10 років. ВХ (CEAP 6) діагностували в 169 пацієнтів, посттромботичний синдром (оклюзивна форма) – в 173 осіб (CEAP 6). Співвідношення жінок і чоловіків із ВХ становило 3:1, а з ПТС – 3:2.

Результати. У хворих I групи (кроссектомія + короткий стріпінг + дистальна склерооблітерація) післяопераційні ускладнення виникли лише у 2 (4,3 %) випадках, зокрема діагностували нагноєння операційної рани на стегні та лімфорею. При розширеній венектомії у поєднанні з SEPS ранні післяопераційні ускладнення визначили у 5 (6 %) хворих, у трьох пацієнтів – нагноєння післяопераційної рани на стегні, у двох – лімфорею. При класичній венектомії в поєднанні з операцією Лінтона нагноєння пахової рани зафіксували у 2 (5,3 %), лімфорею – у 3 (7,9 %) пацієнтів. Ще у 3 (7,9 %) хворих виникло нагноєння післяопераційної

рани на гомілці. У віддаленому періоді спостереження серед пацієнтів першої групи у 9 (19,1 %) осіб виявили часткову реканалізацію перфорантних вен у басейні великої підшкірної вени (ВПВ) на гомілці, в одного (2,1 %) – повну реканалізацію. Трофічна виразка (ТВ) після консервативного лікування не загоїлася в одного хворого, рецидив ТВ виник у 7 (4,1 %) пацієнтів. У хворих другої групи тромбоз перехресного аутовенозного шунта (при операції Пальми) в ранньому післяопераційному періоді виявили у 5 (8,5 %) випадках, при аутовенозному шунтуванні та операції Гусні (транспозиція ВПВ у підколінну вену) – не зафіксовано. Під час операції Лінтона нагноєння післяопераційної рани виникло у 7 (15,9 %) випадках. У 5 (56 %) хворих ТВ не вилікували консервативно.

Висновки. У стадії декомпенсації ВХ патогенетично обґрунтованим лікуванням є кросектомія, венектомія з усуненням горизонтального рефлюксу в зоні трофічної виразки. Трофічні виразки <5 см і >2 см із глибиною I–II ступенів після операції лікують консервативно; вони загоюються самостійно протягом року. При ПТС протипоказані флебектомія і кросектомія ураженої кінцівки. Патогенетично обґрунтованим методом лікування є реконструктивно-відновні операції для відновлення магістрального кровотоку з усуненням горизонтального рефлюксу в зоні трофічної виразки.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 32-39

The main reasons for trophic ulcers development in the patients with chronic venous insufficiency are the formation of persistent pathological vertical reflux in the deep and superficial venous system, as well as the presence of horizontal reflux at the level of the communicating and perforating veins of the lower third of the thigh and lower leg [1,2,3,4]. Orthostatic phlebostasis provokes progression of venous hemodynamic disorder and causes deterioration of microcirculation with impaired tissue trophism [5,6,7,8]. Based on these provisions, the basic principles of pathogenetically-induced treatment of trophic ulcers are formed. The most important of them are:

- 1) surgical treatment (sclerosing, venectomy, autovenous shunting, correction of valvular insufficiency);
- 2) compression therapy;
- 3) medical treatment (venotonics, disaggregants, antihistamines, anti-inflammatory drugs, systemic antibiotic therapy);
- 4) local treatment of ulcers before spontaneous epithelization or before dermatoplasty (surgical cleaning of the wound (VAC or Maggot therapy), sanitation, washing, medical bandages);
- 5) rehabilitation (further care, compliance with the work and rest regime, restriction of staying in an upright and sitting position, cosmetic products and phlebotonics, dispensation).

The algorithm of surgical treatment of patients with lower limb deep vein valve insufficiency includes several stages: removal of varicose veins of the subcutaneous veins, elimination of horizontal reflux by echoscleroobliteration of perforating veins and/or subfascial ligation of failed perforating veins (Linton's operation) and/or subfascial endoscopic perforator surgery (SEPS), correction of the venous valve closure function of the common femoral vein. In the modern literature there is very little information about

the correction of the valvular apparatus, and if it appears, it is somehow veiled, since it is almost impossible to evaluate the results of such interventions against the background of complex treatment of chronic vein insufficiency (CVI), and there are only characteristics of the used treatment methods that do not have quantitative characteristics.

Aim

To evaluate the immediate and distant results of treatment depending on the etiology of chronic venous insufficiency in the stage of decompensation.

Materials and methods

This work presents an analysis of the results of treatment of 342 patients of CEAP 6 with manifestations of CVI on the background of varicose disease (VD) and post-thrombotic syndrome (PTS) in the surgical clinic of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak (Uzhhorod) for the last 10 years. 169 patients had VD (CEAP 6). PTS (occlusive form) was observed in 173 patients (CEAP 6). The ratio of women to men in VD was 3:1, and in PTS was 3:2.

Trophic ulcers (TU) of small size were observed in 57 (33.7 %) patients of group I, medium size – in 71 (42 %) patients, where the depth of the lesion was II degree. Only in 41 (24.3 %) patients, the TU area exceeded 100 cm² at the III degree of lesion depth (Table 1). In the group II, small TU were observed in 5.2 %, medium size in 44.0 % at the II degree of lesion depth, and large size in 50.3 % at the III degree of lesion depth, and only one patient had the IV degree of lesion depth.

Table 1. TU planimetry depending on the etiopathogenesis of CVI

Diameter of trophic ulcer, cm	I group, n = 169	Depth of trophic ulcer, degree	II group, n = 173	Depth of trophic ulcer, degree
>2 – <5	57 (33.7 %)	II	9 (5.2 %)	II
>5 – <10	71 (42.0 %)	II	76 (44.0 %)	II
>10	41 (24.3 %)	III	87 (50.3 %)	III
	–	IV	1 (0.5 %)	IV

Table 2. Types and number of operations for CVI depending on the etiology of the disease

Stage of venous insufficiency	The name of the operation	n
C6	VD, n = 169	
	Crossectomy (CE) – venectomy + SEPS	83
	CE – short stripping, distal scleroobliteration	47
	CE – venectomy + Linton’s operation	32
	CE venectomy paravasal compression of the femoral vein valve	7
	Autodermoplasty	112
	PTS, n = 173	
	Palma’s operation	69
	Autovenous bypass	7
	Husni’s operation	6
	Paravasal compression of the femoral vein valve Echoscleroobliteration of penetrating veins	7
	Linton’s operation	44
	Echoscleroobliteration of penetrating veins	50
	Autodermoplasty	164

Table 3. Criteria for evaluating the long-term results of treatment of CVI

The results	An increase in the length of the surrounding limb (increasing edema)	Increase in induration area	Fatigue	Trophic ulcers	Shunt patency
Distinctive	2 cm	–	–	–	+
Good	3 cm	–	+	–	+
Satisfactory a)	4 cm*	–	++	–	–
Satisfactory b)	<4 cm	–	++	+	–
Unsatisfactory	>4 cm	+	+++	+	–

*: swelling of the lower leg only in the absence of swelling on the thigh; +: fatigue in the evening; ++: fatigue during physical exertion; +++: fatigue with minor physical exertion.

Evaluation of the lesion depth according to Fistal classification:

- I degree of damage depth to the dermis;
- II degree – dermis, subcutaneous tissue and/or fibrous tissue;
- III degree – muscles, tendons, and vascular-nerve bundles;
- IV degree – bone and joint structures.

The types and number of operations for CVI in the stage of decompensation, depending on the etiology of the disease, are presented in the *Table 2*.

In the case of VD, CE, venectomy, distal scleroobliteration, ligation of failed perforants in one way or another prevailed. In case of PTS, CE with venoextraction was practically not used, while reconstructive and restorative operations and elimination of horizontal reflux by scleroobliteration and subfascial ligation of perforating veins were performed.

Extravasal compression of the valvular apparatus of the femoral vein was used alone in 7 cases of VD and PTS.

In group I of 169 patients, trophic ulcers were cleaned with the help of VAC therapy in 71 patients, Magott therapy was used in 41 patients. In group II of 173 patients, VAC therapy was used in 16, and Magott therapy in 164 patients, 27 of them on both limbs (54 patients).

Conservative treatment of small superficial TU (up to 10 cm²) was used in 57 patients of group I and 9 patients of group II. Dermatoplasty by metric method was used in 32 patients of group I and 2 patients of group II. Split skin graft transplantation was used in 39 patients of the I group and 74 patients of group II. Transplantation of a split perforated skin graft was performed in 41 patients of group I and 87 patients of group II (a total of 114 limbs).

Free transplantation of a complex of tissues was performed in one patient of group II.

When evaluating the results of treatment, the following criteria were considered: edema, increase in the induration area, fatigue, trophic ulcers, patency of shunts (*Table 3*).

Table 4. Treatment results depending on the etiology of the disease

Venous insufficiency	Etiology			
	Varicose veins		Post-thrombotic syndrome	
	Direct results	In a year	Direct results	In a year
	C6	91.7 %	89.4 %	90.2 %
	Dermatoplasty			
	98.25 %	93.75 %	97.1 %	91.3 %

Results

Immediate and long-term results differ, and this is most noticeable depending on the etiology of the disease (Table 4).

In patients of group I (CE + short stripping + distal scleroobliteration), postoperative complications developed in only 2 (4.3 %) patients in the form of suppuration of the operative wound on the thigh and lymphorrhea. With extended venectomy + SEPS, early postoperative complications were observed in 5 (6 %) patients: three patients had suppuration of the postoperative wound on the thigh and two patients had lymphorrhea. Marginal necrosis of the wound in the upper third of the lower leg at the endoscope insertion site was noted in two (2.4 %) patients.

In classical venectomy + Linton's operation, inguinal wound suppuration occurred in 2 (5.3 %), lymphorrhea in 3 (7.9 %) patients. Suppuration of the postoperative wound on the lower leg was observed in another 3 (7.9 %) patients.

The long-term outcomes (1 year), among the patients of group I were: 9 (19.1 %) patients had partial recanalization of perforated veins of the group of great saphenous vein (GSV) on the lower leg, and one (2.1 %) had complete recanalization. TU did not heal in one patient after conservative treatment, relapse of TU occurred in 7 (4.1 %) patients.

In patients of group II, thrombosis of the cross autovenous shunt during Palma's operation in the early postoperative period was observed in 5 (8.5 %) patients, during autovenous shunting and Husni's operation (transposition of the GSV into the popliteal vein) – in no case. During Linton's operation, suppuration of the postoperative wound was observed in 7 (15.9 %) cases. TU did not heal with conservative treatment in 5 (56 %) patients.

The long-term outcomes (1 year), shunt thrombosis after Palma operation accounted for 13 (22 %) cases. It is most difficult to interpret the result of treatment in PTS against the background of inferior vena cava syndrome or the consequences of bilateral iliofemoral thrombosis.

In linear shunt operations, shunt thrombosis was not observed. With echoscleroobliteration of penetrating veins, recanalization occurred in 15 (30 %) cases, TU recurrence in 15 (8.7 %).

Regardless of the etiology of CVI in the stage of decompensation, excellent treatment results were not observed. In the case of VD in the stage of decompensation, a good and satisfactory result was observed in 91.7 %, and in the immediate PTS, a good and satisfactory result was only in 87.7 % of patients.

At the same time, we are convinced that the interpretation of the patency of shunt operations in patients with PTS of femoral-iliac localization is not entirely correct. Since in a number of cases,

with thrombosis of shunts, we observed a good and satisfactory clinical condition of the affected limb, and vice versa – in a number of cases, with good function of shunts, we observed pronounced swelling of the leg with trophic disorders.

Satisfactory results of dermatoplasty in group I were observed in 98.3 % of patients and in group II in 97.1 % of cases. In 27 patients, PTS of both lower extremities was present in 95 % of cases.

At the same time, most of the unsatisfactory results of autodermatoplasty were related to technical reasons and were observed when the vintage method of the latter was used. The best results were achieved with plastic surgery with a perforated split flap. After a year, the healing rate of TU in VD was 97.1 %, and in PTS 91.3 %.

Discussion

Varicose veins of the lower extremities begin from the saphenous femoral confluence (SFC) or sapheno-popliteal confluence (SPC) and extremely rarely from penetrating and communicating veins [7,9,10,11].

The group of authors (Catarinella F., 2014) report that after 1 year in patients with decompensated forms of chronic venous insufficiency of PTS etiology, the healing rate of TU is about 70 % with the use of venous stenting. In our study, good healing results of trophic ulcers in patients with PTS were observed in 83.2 % of cases without the use of dermatoplasty. According to the authors [17], good results were observed only in 87 % of VD (CEAP 6) cases. Evaluating the results of treatment of patients with a decompensated form of VD, good results were observed in 89.4 % of cases after 1 year. When using hybrid surgery (stenting + AV fistula + endophlebectomy) in the treatment of a complicated form of PTS, the results in the group of authors (T. M. A. J. van Vuuren; M. Dumantepe) after 1 year range from 64 % to 90 % of good results, and in decompensated forms of VD this indicator is 90–100 % [18,19]. The incidence of thrombosis ranges from 5.3 % to 18.3 % [4,5,6,7,8,12,18]. In our work the long-term outcomes (1 year), shunt thrombosis (after Palma operation) accounted for 13 (22 %) cases. In linear shunt operations, shunt thrombosis was not observed.

In our research 9 (19.1 %) patients of group I had partial recanalization of the perforated veins of the group of great saphenous vein GSV on the lower leg, and one (2.1 %) had complete recanalization while in the study of other authors the percent of recanalization is at the level of 15–25 % [10,11,12,13,14,17]. TU did not heal in one patient after conservative treatment, relapse of TU occurred in 7 (4.1 %) patients. On the other hand, some scientists report that after conservative treatment bad results



Fig. 1. A: Phlebogram. Blood deposition in the dilated trunk veins of the lower leg. **B:** varicose disease C6 according to CEAP (original photo made by authors).

occurred in 5–10 % patients with C6 TU with VD and almost in 35–40 % patients with PTS [1,2,3,4,5,15,16,17,18].

Although experts associate the beginning of varicose transformation with the expansion of individual tributary venous branches, and the failure of the main trunks develops much later. This theory is the basis of organ-sparing methods of treatment of VD (ASVAL) [12,13,14]. Insufficiency of permeating veins appears as pathological venous capacity increases in superficial veins and is characterized by damage to one or two incompetent perforating veins on the lower leg. Under the influence of increased blood flow from the superficial venous network, deep veins may dilate segmentally, with the trunk veins of the lower leg dilating first (Fig. 1).

In these conditions, the main compensatory role is assigned to the small saphenous vein (SSV), including due to the deposition of blood in intramuscular collectors [11,15]. The deposition of blood in the saccular veins leads to overload and inefficient work of the SSV, and pathological hypervolemia leads to an increase in the number of failed veins associated with the SSV of the lower leg. With complete dysfunction of the SSV, supraosseous perforating veins are involved in the pathological process, which are considered as a typical cause of trophic disorders development [16].

It is interesting that, according to modern ideas, the failure of perforating veins is considered to be reversed after the elimination of reflux from the superficial venous network [16].

In our material, at CEAP 6, only 19 % of patients underwent an operation on perforating veins along with venectomy and crosssectomy.

Despite the fact that there are reports in the special literature that CVI develops in approximately half of patients after deep vein thrombosis, in practice venous insufficiency is almost

always observed to some degree or another. That is why deep vein thrombosis (DVT) can be characterized as an irreversible process where its treatment without significant consequences is rather an exception, as a rule [4,5,6,12].

From the point of view of a practical doctor, the following forms of PTS are distinguished: occlusive, mixed and recanalized. With deep vein thrombosis, there is an overload of the SSV due to the deposition of blood on the lower leg associated with the absence of outflow pathways, but there is still no pathological blood flow. At the second stage, a pathological directionality of blood flow occurs due to the occurrence of horizontal reflux. The third stage is an increase in retrograde blood flow due to incompetent penetrating veins, even in the case of recanalization of the thrombosed venous segment.

In our practical work, we divide the venous system of the lower extremities into four segments: tibio-popliteal, popliteal-femoral, femoral-iliac and ilio-caval segments. By the term venous segment, we understand the totality of all vessels carrying centripetal blood flow. The following are involved in the formation of the segment: the afferent trunk veins of the leg, the proximal part of the saphenous vein, the femoral vein, the external iliac vein, the inferior vena cava, venous collectors (there are four of them: popliteal, femoral, iliac, caval) and their shunts (small and large subcutaneous veins, deep femoral vein, genital, intrailiac, vertebral veins and ascending lumbar vein), as well as external trunks (common femoral, external iliac, inferior vena cava). One and the same vessel can be profitable for one and removable for another segment (Fig. 2).

Each collector has a bypass – a natural shunt, the degree of outflow disturbance depends on its functionality. For the popliteal, these are SSV, GSV, DFV and collaterals – network of the knee

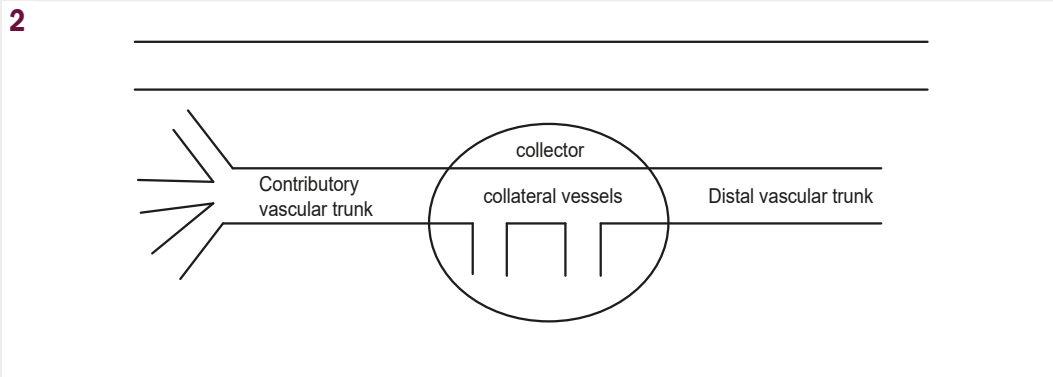


Fig. 2. Scheme of the structure of the venous collector (authors' drawing).

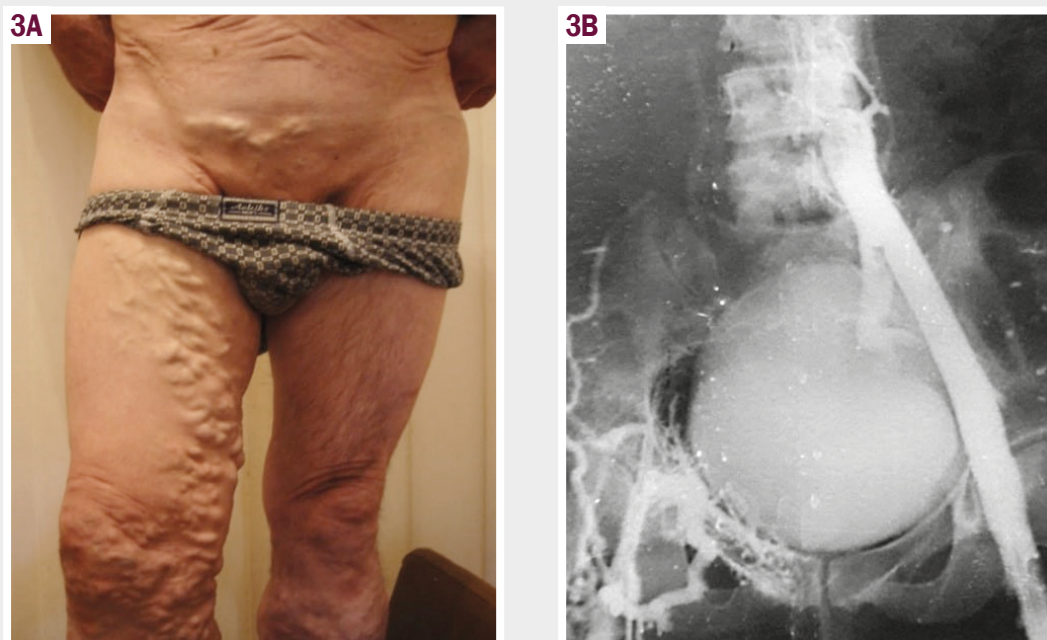


Fig. 3. A: PTS of the right lower extremity with varicose veins of the subcutaneous veins of the lower extremity and anterior abdominal wall. **B:** Phlebogram. Occlusion of the femoral-iliac and ilio-caval segments on the right (original photo made by authors).

joint, vein of Leonardo, Giacomini; for the femoral collector is the femoral vein and the sacral plexus; for iliac – internal iliac veins and veins of the anterior abdominal wall; for the iliac – azygos and semi azygos veins, lumbar veins and their venous plexuses, intervertebral and lower diaphragmatic veins, hepatic, gonadal veins and venous plexuses of the pelvis.

Coming out of the collector, there is always a trunk that does not have a large number of tributaries, in particular, the femoral vein, common femoral vein (CFV), common iliac vein and inferior vena cava. At the same time, the main shunt for thrombosis of the CFV and femoral vein is the GSV, which is able to supply up to 85 % of the limb, in addition, the deep and encircling femoral veins are of great importance in blood flow compensation.

A distinctive feature of decompensated forms of PTS is retrograde blood flow through the main veins at the level of the sural part of the leg with the involvement of valveless perforating veins and the creation of zones of venous stasis (hypertension) in the periosteal and subosteal areas. In this way, a “vicious

circle” is formed, which cannot always be broken by eliminating the reflux in the main veins of the distal leg. Obviously, for this reason, in the remote postoperative period, satisfactory and good results after isolated Linton surgery were observed only in 88 % of patients.

The possible option for surgical treatment is the occlusion of the common tibial vein (CTV) according to Vedensky and SEPS. However, the limitation of the latter is the periosteal area of the lower leg, and remote occlusion of the CTV carries the risk of ascending deep vein thrombosis.

The next level of possible help is the popliteal vein and the distal part of the femoral vein. But in the literature available to us, it was not possible to find modern data on the transposition or formation of an artificial valve at this level with satisfactory results in the remote observation period. In our report, linear autovenous shunts gave a satisfactory result after one year of observation in 100 % of cases, while cross-over autovenous shunting (Palma operation) gave a positive result only in 78 % of cases, that is

obviously related to errors during the selection of patients for such an intervention.

And it is not entirely correct to evaluate the results of extravasal compression of the femoral vein valve in these patients because echoscleroobliteration of perforating veins was performed in parallel.

Despite the similarity of the external signs of lesions in VD and PTS, signs of valvular failure of superficial veins in PTS are milder than in VD. The mechanism of their failure is related to the redistribution of blood from the deep venous system through the failed perforating veins to the superficial (Fig. 3).

And in such a situation, the question arises as to how outflow from the affected lower extremity will occur if varicose and dilated subcutaneous veins are removed. There is no doubt that in a specific case, reconstructive and restorative surgery (autovenous shunting and/or prosthetics) of the femoral-caval segment is pathogenetically more justified.

In the discussion of the obtained results, it is necessary to highlight several points. Trophic disorders in VD depend more on vertical reflux in the superficial venous system with the formation of hypervolemia in the system of deep veins of the lower leg. Trophic disorders in PTS primarily depend on the severity of deep vertical reflux. Intense retrograde blood flow through failed perforating veins causes severe structural changes in the venous wall, as in VD, so there is no need to count on the restoration of the function of perforating veins after surgical treatment. The damaging effect of vertical deep reflux is realized in PTS due to incompetent perforating veins, which justifies their ligation (bandaging).

The choice of operative treatment method depends on the localization of primary deep vein thrombosis (tibial-popliteal, popliteal-femoral, femoral-iliac, ilio caval segment) and its form – occlusive, recanalization.

In the case of damage to the I–II segments of the PTS, as a treatment option, the transposition of the GSV in the popliteal vein, below the site of occlusion, extravasal correction in the third and/or lower part of the femoral vein with the aim of correcting vertical deep reflux is suggested. Elimination of horizontal reflux is one of the available methods.

With III–IV segments of PTS lesions and its occlusive forms, local outflow restoration from the lower extremity is possible at the expense of Palm surgery or autovenous bypass shunting and/or prosthetics with a satisfactory observation result in 78 % of cases within a year. In case of trophic ulcers of the lower leg, echosclerotic obliteration of inoperable perforating veins is mandatory.

Conclusions

1. In the stage of decompensation of VD, pathogenetically justified treatment is crossectomy, venectomy with elimination of horizontal reflux in the zone of trophic ulcer. Trophic ulcers <5 cm and >2 cm deep I–II degrees are treated conservatively after surgery and heal independently within a year.

2. Phlebectomy and CE of the affected limb are contraindicated in PTS. Pathogenetically justified method of treatment is reconstructive and restorative surgery group to restore main blood

flow with elimination of horizontal reflux in the zone of trophic ulcer.

3. Medium-sized and large trophic ulcers of varicose origin or PTS require autodermoplasty with a split perforated skin flap, after cleaning the recipient bed with VAC or Magott therapy.

Information about authors:

Rusyn V. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgical Diseases, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-5688-9951

Pavuk F. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-6721-9806

Rusyn V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4854-0228

Borsenko M. I., MD, PhD, Radiologist (Ultrasound), Surgeon of Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak, Uzhhorod, Ukraine.

ORCID ID: 0009-0006-1607-5906

Відомості про авторів:

Русин В. І., д-р мед. наук, професор каф. хірургічних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» ЗОР, м. Ужгород, Україна, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений лікар України.

Павук Ф. М., канд. мед. наук, асистент каф. онкології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

Русин В. В., д-р мед. наук, професор каф. хірургічних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.







Борсенко М. І., канд. мед. наук, лікар ультразвукової діагностики, КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» ЗОР, м. Ужгород, Україна.

References

1. Åström H, Blomgren L. Does eradication of superficial vein incompetence after superficial vein thrombosis reduce the risk of recurrence and of deep vein thrombosis? A pilot study evaluating clinical practice in Örebro county, Sweden. *Phlebology*. 2022;37(8):610-5. doi: [10.1177/02683555221113402](https://doi.org/10.1177/02683555221113402)
2. Bergan JJ, Bunke N, editors. *The vein book*. Oxford University Press, USA; 2014.
3. Bradbury AW. Epidemiology and aetiology of C4–6 disease. *Phlebology*. 2010;25(1 suppl):2-8. doi: [10.1258/phleb.2010.010s01](https://doi.org/10.1258/phleb.2010.010s01)
4. Budd TW, Meenaghan MA, Wirth J, Taheri SA. Histopathology of veins and venous valves of patients with venous insufficiency syndrome: ultrastructure. *J Med*. 1990;21(3-4):181-99.
5. Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost*. 2011;105(1):31-9. doi: [10.1160/TH10-06-0406](https://doi.org/10.1160/TH10-06-0406)
6. Gloviczki P, editor. *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American venous forum third edition*. CRC Press; 2008.
7. Hamdan A. Management of varicose veins and venous insufficiency. *Jama*. 2012;308(24):2612-21. doi: [10.1001/jama.2012.111352](https://doi.org/10.1001/jama.2012.111352)
8. Labropoulos N, Delis K, Nicolaidis AN, Leon M, Ramaswami G, Volteas N. The role of the distribution and anatomic extent of reflux in the development of signs and symptoms in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg*. 1996;23(3):504-10. doi: [10.1016/S0741-5214\(96\)80018-8](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(96)80018-8)
9. Lee SH, Kim WH. Superficial Vein Thrombosis and Severe Varicose Veins Complicating Venous Thromboembolism. *J Cardiovasc Imaging*. 2019;27(2):154-5. doi: [10.4250/jcvi.2019.27.e14](https://doi.org/10.4250/jcvi.2019.27.e14)
10. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg*. 2009;96(11):1231-42. doi: [10.1002/bjs.6798](https://doi.org/10.1002/bjs.6798)
11. Lim CS, Kiriakidis S, Paleolog EM, Davies AH. Increased activation of the hypoxia-inducible factor pathway in varicose veins. *J Vasc Surg*. 2012;55(5):1427-39. doi: [10.1016/j.jvs.2011.10.111](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.10.111)

12. Litzendorf ME, Satiani B. Superficial venous thrombosis: disease progression and evolving treatment approaches. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;31:569-75. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S15562>
13. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commander C, Kern P, Fabiani JN, Verbeuren TJ, et al. Imbalance in the synthesis of collagen type I and collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins. *J Vasc Res.* 2001;38(6):560-8. doi: [10.1159/000051092](https://doi.org/10.1159/000051092)
14. Sidawy AP, Perler AP. *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy, 2-Volume Set.* S.L.: Elsevier – Health Science; 2022.
15. Tauraginskii RA, Lurie F, Simakov S, Borsuk D, Mazayshvili K. Gravity force is not a sole explanation of reflux flow in incompetent great saphenous vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2019;7(5):693-8. doi: [10.1016/j.jvsv.2019.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.04.012)
16. Wali MA, Eid RA. Intimal changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res.* 2002;38(3):63-74. doi: [10.1540/jsmr.38.63](https://doi.org/10.1540/jsmr.38.63)
17. Catarinella F, Nieman F, de Wolf M, Wittens C. Short-term follow-up of Quality-of-Life in interventional treated patients with post-thrombotic syndrome after deep venous occlusion. *Phlebology.* 2014;29(1 suppl):104-11. doi: [10.1177/0268355514529505](https://doi.org/10.1177/0268355514529505)
18. van Vuuren TMAJ, de Wolf MAF, Arnoldussen CWKP, Kurstjens RLM, van Laanen JHH, Jalaie H, et al. Editor's Choice – Reconstruction of the femoro-ilio-caval outflow by percutaneous and hybrid interventions in symptomatic deep venous obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(4):495-503. doi: [10.1016/j.ejvs.2017.06.023](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.023)
19. Dumantepe M, Aydin S, Ökten M, Karabulut H. Endophlebectomy of the common femoral vein and endovascular iliac vein recanalization for chronic iliofemoral venous occlusion. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(4):572-82. doi: [10.1016/j.jvsv.2019.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.11.008)

Ендотеліальні фактори та рівень гомоцистеїну крові у підлітків із системним червоним вовчаком і ювенільним ідіопатичним артритом

Т. О. Головка¹ ^{*1,2,A,C,D}, Л. Ф. Богмат¹ ^{1,C,D,F}, Н. С. Шевченко¹ ^{1,2,C,F}, Ю. В. Волкова¹ ^{1,B},
Л. Л. Сухова¹ ^{1,B}, О. С. Павлова² ^{2,E}

¹Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків,
²Харківський університет імені В. Н. Каразіна, 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:

ревматичні захворювання, функція ендотелію судин, гомоцистеїн, фактор росту ендотелію судин, мозковий натрійуретичний пептид, ангіотензинперетворювальний фермент, підлітки.

Keywords:

rheumatic diseases, vascular endothelium function, homocysteine, vascular endothelial growth factor, brain natriuretic peptide, angiotensin-converting enzyme, adolescents.

Надійшла до редакції /
Received: 16.11.2023

Після доопрацювання /
Revised: 31.01.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 09.02.2024

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

***E-mail:**
golovko@karazin.ua

Відомо, що дисфункція ендотелію лежить в основі розвитку багатьох патологічних станів і є підґрунтям для виникнення кардіоваскулярних катастроф.

Мета роботи – визначити в крові рівень біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, та рівень гомоцистеїну у підлітків із системним червоним вовчаком (СЧВ) і ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА).

Матеріали і методи. Обстежили 68 пацієнтів із ревматичними захворюваннями: 25 хворих на СЧВ, 43 осіб із ЮІА. Дані порівнювали з відповідними показниками однолітків із групи контролю. Всі пацієнти на час обстеження отримували базисну терапію терміном 12 і більше місяців. Визначали вміст біологічно активних речовин (гомоцистеїну (ГЦ), фактора росту ендотелію судин (ФРЕС-А), високочутливого С-реактивного білка (hs-СРБ)) методом імуноферментного аналізу; мозкового натрійуретичного пептиду (NT-проBNP) – методом конкурентного імуноаналізу; ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) – турбідиметричним методом (FAPGG-кінетика).

Результати. У пацієнтів із ревматичними захворюваннями встановлено значно вищий рівень NT-проBNP ($p < 0,01$). Найбільш виразними ці зміни були в пацієнтів із СЧВ. Рівень ГЦ у групі загалом не відрізнявся від показника групи контролю, але у пацієнтів із СЧВ він достовірно вищий ($p < 0,01$), ніж у хворих на ЮІА.

Висновки. У хворих із ревматичними захворюваннями вміст біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, відрізняється залежно від нозологічної форми захворювання. Концентрація біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, відповідає нормі. Рівень ГЦ та NT-проBNP у пацієнтів із системним червоним вовчаком був вищим, а АПФ і hs-СРБ – нижчим порівняно з показниками хворих на ЮІА. У підлітків віком 10–18 років із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом встановлено різноспрямовані зміни вмісту біологічно активних речовин і гомоцистеїну, що впливають на ендотеліальну функцію судин.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 40-45

Endothelial factors and blood homocysteine level in adolescents with rheumatic diseases

T. O. Holovko, L. F. Bohmat, N. S. Shevchenko, Yu. V. Volkova, L. L. Sukhova, O. S. Pavlova

It is known that the dysfunction of the endothelium has crucial role in many pathological conditions and underlines adverse cardiovascular events.

The aim of our study was to determine biologically active substances in the blood that affect endothelial function and homocysteine level in adolescents with rheumatic diseases.

Materials and methods. We examined 68 patients with rheumatic diseases, among them 25 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and 43 patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Obtained results were compared with similar indicators of peers from the control group. All patients received basic therapy for 12 or more months at the time of examination. Biologically active substances (Homocysteine (Hcy), vascular endothelial growth factor (VEGF), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)) were studied by enzyme-linked immunosorbent assay, brain natriuretic peptide (NT-proBNP) by competitive immunoassay, and angiotensin-converting enzyme (ACE) by turbidimetric FAPGG kinetics method.

Results. Patients with rheumatic diseases had a significantly higher level of BNP ($p < 0.01$). These changes were most significant in patients with SLE. The level of Hcy did not differ from the similar indicator of the control group, but in patients with SLE it was significantly higher ($p < 0.01$) than in patients with JIA.

Conclusions. In patients with rheumatic diseases, biologically active substances level affecting the endothelium function depends on the disease. Biologically active substances affecting the function of the endothelium were within normal values. Thus, in children with SLE compared with JIA children, an increase in Hcy and NT-proBNP, and a decrease in ACE and hs-CRP protein were found. In children with JIA, normal levels of Hcy and ACE are accompanied by an increase in NT-proBNP and hs-CRP. In adolescents aged 10–18 years with SLE and JIA, multidirectional changes in biologically active substances and homocysteine, affecting the endothelial function of blood vessels were found.

Modern medical technology. 2024;(1):40-45

Ендотелій судин – складний орган, який відіграє важливу роль у регуляції кровопостачання та метаболізму в органах і тканинах. Найважливішими його функціями є бар'єрна, секреторна, гемостатична, вазотонічна. Ендотеліоцити виробляють велику кількість біологічно активних речовин (БАР) і балансують їхній вміст у крові [1,2].

У пацієнтів із ревматичними захворюваннями (РЗ) залучення в патологічний процес багатьох органів і систем, у тому числі серцево-судинної, відбувається внаслідок генералізованого хронічного запального процесу (імунного й неімунного ґенезу) та розвитку ендотеліальної дисфункції [3,4,5].

У численних дослідженнях показано, що дисфункція ендотелію лежить в основі багатьох патологічних станів і є підґрунтям для виникнення кардіоваскулярних катастроф (інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром і серцева недостатність) [5]. Першою ознакою порушення стану ендотелію є втрата здатності ендотеліальних клітин регулювати співвідношення різних за структурою та функціями БАР. Наслідком цього можуть бути зміни окремих властивостей ендотелію, тону судин, а також протромботичних характеристик [1,2,3].

Однією з таких БАР є гомоцистеїн (ГЦ), який синтезується в організмі з метіоніну в багатостадійному процесі. У період дитинства рівень ГЦ у крові поступово підвищується, до статевого дозрівання досягає 5 мкмоль/л і в хлопців, і в дівчат. У пубертатному періоді рівень ГЦ підвищується до 6–7 мкмоль/л, а в дорослих може становити майже 10–11 мкмоль/л [5,6,7].

Рівень ГЦ у крові може підвищуватися з багатьох причин, але найчастіше це відбувається внаслідок зниження активності ферментів, які беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну (мутації метилентетрагідрофоліанредуктази, β-цистатіонінсинтази), та через дефіцит вітамінних кофакторів – фолієвої кислоти й ціанокобаламіну (вітаміну B₁₂). На рівень ГЦ впливають також інші фактори: функція нирок, м'язова маса, фізична активність, куріння тощо. Накопичуючись в організмі, ГЦ спричиняє розвиток дисфункції ендотелію з формуванням надалі атеросклерозу й атеротромбозу судин. Його визначають як незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань [5,8,9].

Мета роботи

Визначити в крові рівень біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, та рівень гомоцистеїну у підлітків із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 68 пацієнтів із РЗ (52 (76 %) дівчат і 16 (24 %) хлопців) віком $13,74 \pm 0,31$ року з тривалістю захворювання $61,43 \pm 5,61$ місяця. До цієї групи залучили 25 хворих із системним червоним вовчаком (СЧВ), серед них 24 дівчини та 1 хлопець віком $13,96 \pm 0,45$ року; 43 пацієнти – з ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА), а саме 28 дівчат і 15 хлопців віком $13,62 \pm 0,43$ року. Вік дебюту захворювання у пацієнтів із СЧВ – від 7 до 14 років ($134,00 \pm 9,06$ місяця), з ЮІА – від 2 до 16 років ($84,58 \pm 9,45$ місяця). До групи контролю залучили 32 умовно здорових підлітків віком $14,58 \pm 0,45$ року (серед них 21 дівчина та 11 хлопців).

Клінічні діагнози встановлено на підставі критеріїв, зазначених у таких нормативних документах: наказі Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» від 12.10.2006 № 676; наказі Міністерства охорони здоров'я України «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям, хворим на ювенільний артрит» від 22.10.2012 № 832 (для встановлення діагнозу ЮІА). Оцінено активність хвороби за анкетною Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS-27). Якщо бал становив понад 4,2 для олігоартриту та 8,5 для поліартриту, активність хвороби визначали як високу. Для діагностики СЧВ використовували діагностичні критерії системного червоного вовчака (Systemic Lupus International Collaborating Clinics SLICC, 2012), діагноз встановлювали, якщо виявляли не менше ніж 4 із 17 ознак; а також класифікаційні критерії European League Against Rheumatism (EULAR) та American College of Rheumatology (ACR), опубліковані в 2019 році, згідно з якими діагноз встановлювали, коли в пацієнта виявляли позитивні антиядерні антитіла (ANA) та клінічні симптоми із запропонованих доменів (10 і більше балів).

До дослідження залучали хворих на СЧВ та ЮІА віком від 10 до 18 років, які отримували лікування основного захворювання базисними препаратами протягом не менше ніж 12 місяців.

Критерії виключення – системний варіант ЮІА та діагностовані інші захворювання суглобів (інфекційного, ендокринного чи деструктивного походження), вік пацієнтів менше за 10 років, відсутність терапії або її тривалість менше ніж один рік.

Для оцінювання функції ендотелію дослідили вміст у крові таких БАР: високочутливого С-реактивного білка (hs-СРБ) – набір реактивів фірми DBC (Канада); фактора росту ендотелію судин А (ФРЕС-А) – набір реактивів фірми Elabscience (США), імуноферментним методом на аналізаторі Rayto RT-2100С (Китай); ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) – турбідиметричним методом (FAPGG-кінетика)

Таблиця 1. Показники БАП і рівень ГЦ у пацієнтів із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом порівняно з параметрами підлітків групи контролю, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Пацієнти з СЧВ, n = 25	Пацієнти з ЮІА, n = 43	Контрольна група, n = 32
АПФ, Од/л	19,58 ± 2,76***#	38,74 ± 4,34	40,51 ± 6,55
Гомоцистеїн, мкмоль/л	12,26 ± 1,17##	9,84 ± 0,47	10,97 ± 1,08
ФРЕС-А, пг/мл	115,57 ± 20,78	111,82 ± 15,47	142,96 ± 33,53
hs-СРБ, мг/л	1,41 ± 0,64#	2,18 ± 0,07**	2,13 ± 0,34
NT-proBNP, пг/мл	47,61 ± 9,96***#	39,20 ± 5,90*	29,27 ± 5,13

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$ – вірогідність відмінностей показників хворих на СЧВ і ЮІА та відповідних параметрів дітей із групи контролю; #: $p < 0,05$; ##: $p < 0,01$ – вірогідність відмінностей показників хворих на СЧВ і відповідних параметрів пацієнтів із ЮІА.

з тест-системою Angiotensin converting enzyme; мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) – методом конкурентного імуноаналізу на аналізаторі IMMULITE 2000 Siemens. Вміст ГЦ у крові визначали імуноферментним методом на аналізаторі Rayto RT-2100С (Китай), використали набір реактивів фірми Axis (Велика Британія).

Статистично дані опрацювали за допомогою пакета складних програм SPSS17 (ліцензія 4a180844250981ae3dae-s/nSPSS17). Перед статистичним аналізом усі дані перевірили на нормальність розподілу. Для визначення вірогідності відмінностей показників використали параметричні (t-критерій Стьюдента (p), кутового перетворення Фішера (ϕ)) і непараметричні критерії (u-критерій Вілкоксона–Манна–Вітні (VMW)). Дані наведено як середнє арифметичне \pm стандартна похибка ($M \pm m$). Для оцінювання зв'язку між рядами показників виконали кореляційний аналіз, використали кореляцію Пірсона та рангову кореляцію Спірмена. Силу кореляційного зв'язку оцінювали за шкалою Чеддока, де значення 0,10–0,29 свідчило про слабкий зв'язок; 0,30–0,49 – помірний; 0,50–0,69 – значний; 0,70–0,89 – сильний; 0,90–0,99 – дуже сильний; 1,00 – функціональний зв'язок. Відмінності вважали вірогідними в разі $p < 0,05$.

Результати

Середня тривалість захворювання на час обстеження у підлітків із СЧВ становила 45,48 \pm 8,91 місяця (від 12 до 156 місяців). Активність процесу за SLICC – переважно I ступеня (13 пацієнтів, що становило 52 %). Структура групи за іншими ступенями активності: 1 (4 %) хворий із 0 ступенем; 10 (40 %) – з II; 1 (4 %) пацієнт – із III ступенем.

Середня тривалість захворювання у хворих на ЮІА – 74,00 \pm 8,60 місяця (від 12 до 180 місяців). Серед цих пацієнтів переважали підлітки з поліартикулярним варіантом хвороби (81 % – 35 хворих), олігоартікулярний варіант діагностовано в 19 % випадків (8 дітей). Позитивні антиядерні антитіла мали 23 % хворих ($n = 10$), 2 % ($n = 1$) – позитивний ревматоїдний фактор. В однієї дівчини діагностовано увеїт-асоційований варіант ЮІА.

Активність захворювання за JADAS-27 у пацієнтів із ЮІА у групі загалом становила 8,36 \pm 0,91, у хворих із поліартикулярним варіантом – 8,54 \pm 1,04, з олігоартікулярним – 7,25 \pm 0,96. Це свідчило про високу активність захворювання.

На час обстеження всі пацієнти отримували базисну терапію. У пацієнтів із СЧВ вона включала три основні компоненти: глюкокортикостероїди, цитостатики та гідроксихлорохін. Дози препаратів базисної терапії: метилпреднізолону – 0,18 \pm 0,03 мг/кг, азатиоприну – 2,09 \pm 0,19 мг/кг, гідроксихлорохіну – 4,98 \pm 0,49 мг/кг на добу.

У дітей із ЮІА базисний препарат – метотрексат, середня доза – 11,73 \pm 0,39 мг/м² на тиждень. Усі пацієнти з ЮІА додатково отримували фолієву кислоту в половинній дозі від дози метотрексату.

У пацієнтів із РЗ рівень ГЦ становив від 8,40 мкмоль/л до 11,67 мкмоль/л, майже не відрізнявся від відповідного показника контрольної групи: 10,48 \pm 0,48 мкмоль/л проти 10,97 \pm 1,08 мкмоль/л відповідно. ФРЕС-А у дітей із РЗ становив від 19,73 пг/мл до 170,05 пг/мл, вірогідно не відрізнявся від показника групи здорових підлітків: 112,74 \pm 12,65 пг/мл проти 142,96 \pm 33,53 пг/мл відповідно. Разом із тим рівень NT-proBNP були істотно вищий у групі дітей із РЗ – 39,20 \pm 5,89 пг/мл, а в групі контролю – 29,27 \pm 5,13 пг/мл групи контролю ($p < 0,01$); загалом вміст NT-proBNP у хворих становив від 19,00 пг/мл до 43,45 пг/мл.

Залежно від нозології виявлено такі розбіжності вмісту БАП: у хворих на СЧВ рівень АПФ нижчий ($p < 0,001$) порівняно із однолітками групи контролю, і з дітьми, які мали ЮІА (табл. 1). Показники ФРЕС-А у підлітків із РЗ зіставні з відповідними параметрами здорових дітей, становили 67,06–170,05 пг/мл. Показники ГЦ у дітей із СЧВ не відрізнялись від параметрів однолітків із групи контролю, але достовірно вищі, ніж у пацієнтів з ЮІА, становили від 9,73 мкмоль/л до 12,50 мкмоль/л. Рівень NT-proBNP у них істотно вищий порівняно із групою контролю, і з пацієнтами з ЮІА ($p < 0,01$; $p < 0,05$ відповідно). У пацієнтів з ЮІА показники АПФ зіставні з відповідними значеннями підлітків із контрольної групи. Рівні ГЦ і ФРЕС-А не відрізнялись від параметрів хворих на СЧВ. Встановили вірогідно вищий рівень СРБ ($p < 0,001$) у підлітків із ЮІА порівняно з пацієнтами із СЧВ (табл. 1).

Обговорення

Доведено, що одним із факторів ризику, який призводить до пошкодження ендотелію судин, є гіпергомоцистеїнемія [5,7]. Вона може виникати і внаслідок генетичної схильності, і як результат дії тригерів: дієти з високим вмістом білків

тваринного походження, дефіциту вітамінів B_{12} , B_6 і фолієвої кислоти, приймання певних медикаментів (як-от метотрексату), куріння тощо [2,7].

У пацієнтів із гомоцистеїнемією можуть виникати тромбоемболічні події, навіть коли немає традиційних факторів ризику. Визначили кілька можливих механізмів опосередкованого впливу гомоцистеїну на прогресування патології судин: ушкодження ендотелію, проліферацію гладком'язових клітин, посилення перекисного окиснення ліпідів та активацію окремих протромботичних факторів (XII та V), блокування синтезу оксиду азоту [2,7].

У нашому дослідженні у підлітків із РЗ рівень ГЦ не відрізнявся від показника контрольної групи, але у хворих на СЧВ він був дещо вищим порівняно з пацієнтами з ЮІА. У жодного з підлітків із РЗ не встановлено перевищення діапазону нормальних значень для ГЦ (>16 мкмоль/л). У підлітків із СЧВ визначили прямий сильний кореляційний зв'язок рівня ГЦ з активністю захворювання ($r = 0,83$, $p < 0,05$), дуже сильний – із рівнем ФРЕС-А ($r = 0,92$, $p < 0,05$). Це може бути свідченням поєднаного впливу ГЦ і факторів запалення на ендотелій судин і розвиток фіброзу.

Фактор росту ендотелію судин А – високоспецифічний мітоген ендотеліоцитів. Його продукція підвищується в умовах гіпоксії, при активації онкогенезу, ангиогенезу, стимулюючи ріст судин і гладком'язових клітин, а також при активації різноманітних цитокінів [13,14,15]. Сімейство білків ФРЕС включає п'ять ізоформ і є ключовим регулятором фізіологічних систем, індукуючи проліферацію клітин, сприяючи їх міграції та інгібуючи процеси апоптозу. ФРЕС-А є також прозапальним цитокіном, який індукує активність макрофагів, ендотеліоцитів, підвищує проникність ендотелію, розширює судини внаслідок індукції ендотеліальної синтази оксиду азоту та підвищення його продукції [10,11].

У нашому дослідженні рівень ФРЕС-А і загалом у групі пацієнтів із РЗ, і за окремими нозологічними формами достовірно не відрізнявся від відповідного показника групи контролю. Однак у пацієнтів із СЧВ встановлено прямий сильний кореляційний зв'язок ФРЕС-А з ГЦ ($r = 0,85$, $p < 0,05$), дуже сильний – із рівнем СРБ ($r = 0,94$, $p < 0,05$). Це може вказувати на поступове формування ендотеліальної дисфункції судин у цих хворих на тлі запального процесу [12].

Ангіотензинперетворювальний фермент перетворює малоактивний ангіотензин-I в активний ангіотензин-II, який є потужним констриктором м'язового шару судин. Цей фермент бере участь також у метаболізмі інших БАР: руйнує брадикініни до неактивних пептидів, субстанцію Р бета-ланцюга інсуліну, рилізінг-фактор лютеїнізуючого гормону тощо. Основним джерелом АПФ в організмі є легені, де знаходиться велика кількість судин, які мають величезну ендотеліальну поверхню. Багато АПФ утворюється в інших кровоносних судинах, серці, нирках, головному мозку та надниркових залозах [16,17]. У фаховій літературі показано, що продукція АПФ в організмі знижується під впливом стероїдних і тиреоїдних гормонів [16]. Крім того, в експериментальних дослідженнях доведено зниження рівня АПФ у період важкого інфекційного процесу з гіперзапальним станом і порушенням противірусної відповіді організму [17,18].

У нашому дослідженні в пацієнтів із СЧВ рівень АПФ виявився достовірно нижчим, ніж у здорових однолітків ($p < 0,001$) і пацієнтів з ЮІА ($p < 0,01$). Це пояснюється тим, що саме ці хворі одержують пролонговану терапію кортикостероїдними гормонами. Підтвердженням є сильний зворотний кореляційний зв'язок АПФ із дозою глюкокортикоїдних гормонів ($r = -0,76$, $p < 0,05$). Разом з тим у пацієнтів з ЮІА виявлено значний зворотний кореляційний зв'язок АПФ з активністю захворювання ($r = -0,56$, $p < 0,05$).

Натрійуретичні пептиди (НУП) – речовини, що забезпечують гуморальний зв'язок між серцем і судинами. Як НУП нині визначено чотири речовини: передсердний натрійуретичний пептид (ПНУП), мозковий натрійуретичний пептид (МНУП), С-типу натрійуретичний пептид (С-НУП), Д-типу натрійуретичний пептид (Д-НУП). Розрізняють центральний і периферичний вплив НУП [20,21]. Центральна дія – блокування спраги та вазопресину, а також гальмування росту гладких м'язів і ендотеліальних клітин судин. НУП гальмують також проліферацію кардіальних фіброblastів, сприяючи запобіганню гіпертрофії міокарда та кардіофіброзу. Периферичний ефект – це, насамперед, вплив на функцію нирок. Основний напрям усіх ефектів НУП – збільшення натрійурезу та діурезу. НУП знижують активність реніну, АПФ, ангіотензину-II, альдостерону, збільшують рівень клубочкової фільтрації, зменшують реабсорбцію натрію та води [3,19,20].

У пацієнтів із РЗ рівень N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону, який є попередником МНУП (NT-proBNP), був достовірно вищим ($p < 0,01$), ніж у умовно здорових підлітків. У хворих на СЧВ цей показник вищий порівняно і зі здоровими однолітками ($p < 0,01$), і з пацієнтами з ЮІА ($p < 0,05$).

С-реактивний білок – глікопротеїн, який виробляє печінка; його синтез збільшується вже через 6 год від початку запального процесу та досягає максимуму протягом 24–48 год. Високочутливий СРБ (hs-СРБ) використовують для виявлення низькорівневого запалення з концентрацією від 0,05 мг/л до 10,00 мг/л [3,7,8].

У пацієнтів із РЗ загалом по групі рівень hs-СРБ не відрізнявся від відповідного показника здорових підлітків. Однак у хворих на ЮІА він достовірно вищий, ніж у дітей із групи контролю ($p < 0,001$) та пацієнтів із СЧВ ($p < 0,01$). Саме для дітей із ЮІА він є показником активності запального процесу, деколи субклінічного. У нашому дослідженні рівень hs-СРБ мав ще й значний прямий кореляційний зв'язок з дозою метотрексату ($r = 0,63$, $p < 0,05$), дуже сильний – із рівнем ФРЕС-А ($r = 0,94$, $p < 0,05$).

Після того, як підвищення рівня ГЦ плазми було визнано одним із факторів виникнення судинної патології в пацієнтів із гомоцистеїнемією, виникла гіпотеза, що особи навіть із незначним і помірним підвищенням рівня цієї амінокислоти також можуть мати збільшений ризик серцево-судинних захворювань, особливо коли відбувається поєднана дія декількох факторів: системного запального процесу, оксидативного стресу, дефіциту вітамінів-коферментів, токсичних ефектів медикаментів [5,9,22,23]. Саме це спостерігають у пацієнтів з ЮІА та СЧВ вже в дитячому віці. Такі хворі потребують регулярного контролю функціонального стану серцево-судинної системи.

Висновки

1. У хворих із ревматичними захворюваннями вміст біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, відрізняється залежно від нозологічної форми захворювання.

2. Концентрація біологічно активних речовин, що впливають на функцію ендотелію, відповідає нормі. Рівень гомоцистеїну та мозкового натрійуретичного пептиду у пацієнтів із системним червоним вовчаком був вищим, а ангіотензинперетворювального ферменту та С-реактивного білка – нижчим порівняно з показниками хворих на ювенільний ідіопатичний артрит.

3. У підлітків віком 10–18 років із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом встановлено різноспрямовані зміни вмісту біологічно активних речовин і гомоцистеїну, що впливають на ендотеліальну функцію судин.

Перспективи подальших досліджень полягають в дослідженні показників ліпідного спектра та функції нирок у пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

Фінансування

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

Відомості про авторів:

Головко Т. О., канд. мед. наук, зав. відділення ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків; доцент каф. педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3815-7874

Богмат Л. Ф., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділення ревматології та коморбідних станів, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-5144-3686

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

ORCID ID: 0000-0003-4407-6050

Волкова Ю. В., канд. біол. наук, зав. лабораторії гормонально-метаболических та імунологічних досліджень, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-9625-941X

Сухова Л. Л., канд. іст. наук, науковий співробітник лабораторії гормонально-метаболических та імунологічних досліджень, ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-7248-5754

Павлова О. С., д-р філософії, доцент каф. педіатрії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2365-4827

Information about authors:

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

Bohmat L. F., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

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

Volkova Yu. V., PhD, Head of the Laboratory of Hormonal-Metabolic and Immunological Research, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Sukhova L. L., PhD, Researcher of the Laboratory of hormonal-metabolic and immunological research, State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Pavlova O. S., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

References

- Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):309-17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.013
- Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz M. Impact of the new American College of Cardiology/American Heart Association definition of hypertension on atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):612-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216764
- Katerenchuk IP, Tsyhanenko IV. Endotelialna dysfunktsiia ta kardiovaskuliarnyi ryzyk: prychny, mekhanizmy rozvytku, klinichni proiavy, likuvannia i profilaktyka [Endothelial dysfunction and cardiovascular risk: causes, mechanisms of development, clinical manifestations, treatment and prevention]. Kyiv: Vydavnychiy dim Medknyha; 2017. Ukrainian.
- Bordy R, Totson P, Prati C, Marie C, Wendling D, Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(7):404-20. doi: 10.1038/s41584-018-0022-8
- Mauro D, Nerviani A. Endothelial Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Assessment and Therapeutic Opportunities. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):192-8. doi: 10.2174/1574887113666180314091831
- McMahon M, Seto R, Skaggs BJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Immunol Res*. 2021;2(3):157-72. doi: 10.2478/rir-2021-0022
- Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3850. doi: 10.3390/ijms22083850
- Kuriata OV, Sirenko OY. Kardiovaskuliarnyi ryzyk ta revmatolohichni zakhoriuvannia (kardiorevmatolohichniy syndrom) [Cardiovascular risk and rheumatological diseases (cardiorheumatological syndrome)]. Dnipro: Herda; 2017. Ukrainian.
- Vynohradova OM, Minko LY, Slaba OM, Dyryk VT, Vykhtiuik TI, Batih VM. Homocysteine as a biomarker of vascular pathology. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 2023;8(41):14-20. doi: 10.26693/jmbs08.01.014
- Ylä-Herttuala S, Rissanen TT, Vajanto I, Hartikainen J. Vascular Endothelial Growth Factors. *J Am Coll Cardiol*. March. 2007;49(10):1015-26. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.053
- Tammela T, Enholm B, Alitalo K, Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res*. 2005;65(3):550-63. doi: https://doi/10.1016/j.cardiores.2004.12.002
- Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, Kadowitz PJ, Gettys TW, Murthy SN. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:78. doi: https://doi/10.1186/s12986-017-0233-z
- Gavrilenko TI, Ryzhkova NO, Parkhomenko OM, Dovgan NV. [Physiological significance of vascular endothelial growth factor in patients with acute forms of coronary artery disease]. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2019;65(5):36-9. Ukrainian. doi: 10.15407/fz65.05.033
- Smith GA, Fearnley GW, Tomlinson DC, Harrison MA, Ponnambalam S. The cellular response to vascular endothelial growth factors requires co-ordinated signal transduction, trafficking and proteolysis. *Biosci Rep*. 2015;35(5):e00253. doi: 10.1042/BSR20150171
- Fearnley GW, Smith GA, Abdul-Zani I, Yuldasheva N, Mughal NA, Homer-Vanniasinkam S, et al. VEGF-A isoforms program differential VEGFR2

- signal transduction, trafficking and proteolysis. *Biol Open*. 2016;5(5):571-83. doi: [10.1242/bio.017434](https://doi.org/10.1242/bio.017434)
16. Wong MKS. Angiotensin Converting Enzymes. *Handbook of Hormones*. 2016;263-65,e29D-1-e29D-4. doi: [10.1016/B978-0-12-801028-0.00254-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801028-0.00254-3)
 17. Chen Y, Huang D, Yuan W, Chang J, Yuan Z, Wu D, et al. Lower Serum Angiotensin-Converting Enzyme Level in Relation to Hyperinflammation and Impaired Antiviral Immune Response Contributes to Progression of COVID-19 Infection. *Infect Dis Ther*. 2021;10(4):2431-46. doi: <http://doi.org/10.1007/s40121-021-00513-8>
 18. Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Omrani MD, Branicki W, Pośpiech E, Sayad A, et al. Angiotensin converting enzyme: A review on expression profile and its association with human disorders with special focus on SARS-CoV-2 infection. *Vascul Pharmacol*. 2020;130:106680. doi: [10.1016/j.vph.2020.106680](https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106680)
 19. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):261-8. doi: [10.1016/j.ejheart.2004.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2004.01.004)
 20. Pandey KN. Molecular Signaling Mechanisms and Function of Natriuretic Peptide Receptor-A in the Pathophysiology of Cardiovascular Homeostasis. *Front Physiol*. 2021;12:693099. doi: [10.3389/fphys.2021.693099](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693099)
 21. Nakagawa H, Saito Y. Roles of Natriuretic Peptides and the Significance of Nprilysin in Cardiovascular Diseases. *Biology (Basel)*. 2022;11(7):1017. doi: [10.3390/biology11071017](https://doi.org/10.3390/biology11071017)
 22. Little PJ, Askew CD, Xu S, Kamato D. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease: History and Analysis of the Clinical Utility of the Relationship. *Biomedicines*. 2021;9(6):699. doi: [10.3390/biomedicines9060699](https://doi.org/10.3390/biomedicines9060699)
 23. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):924-67. doi: [10.1124/pharmrev.120.000096](https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096)

Апробація комплексної програми психосоціальної реабілітації пацієнтів із негативними симптомами при шизофренії

Ю. А. Кушнір *

Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня «Психіатрія», м. Київ, Україна

Ключові слова:

психосоціальна реабілітація, негативні симптоми при шизофренії, комплаєнтність, соціальне функціонування, хворі на шизофренію.

Keywords:

psychosocial rehabilitation, negative symptoms of schizophrenia, compliance, social functioning, patients with schizophrenia.

Надійшла до редакції /
Received: 09.01.2024

Після доопрацювання /
Revised: 17.02.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 19.02.2024

Конфлікт інтересів:

відсутній.

Conflicts of interest:

author has no conflict of interest to declare.

*E-mail:

yurikushnir@ukr.net

Мета роботи – розробити й оцінити ефективність комплексної програми психосоціальної реабілітації пацієнтів із негативними симптомами при шизофренії.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 168 пацієнтів із негативною симптоматикою при шизофренії: 94 пацієнти, які пройшли курс комплексної програми психосоціальної реабілітації (основна група), та 74 пацієнти, які пройшли курс терапії за традиційною схемою (контрольна група). Критерії, за якими оцінювали ефективність комплексної програми психосоціальної реабілітації в пацієнтів із негативними симптомами при шизофренії, – клінічна динаміка негативних розладів, ступінь поліпшення / погіршення комплаєнтності та соціального функціонування, ступінь відновлення основних функцій життєдіяльності. Для оцінювання ефективності використали психометричні (шкала соціального уникнення та дистресу (SADS), шкала особистісного й соціального функціонування (PSP), опитувальник «Рівень комплаєнтності» та методика оцінювання вираженості негативних симптомів (SANS)) та статистичні методи дослідження.

Результати. Запропонована схема комплексної програми психосоціальної реабілітації ґрунтується на принципах комплексного, індивідуально-орієнтованого та диференційованого підходу. Її мішенями визначено клінічні прояви негативної симптоматики при шизофренії, порушення соціальної адаптації, комунікативних навичок, зниження мотиваційної сфери, комплаєнсу та порушення соціального функціонування. Реабілітацію реалізовано чотирма етапами: діагностичним, терапевтичним, реабілітаційним і профілактичним. Показано ефективність запропонованої схеми психосоціальної реабілітації пацієнтів із негативними симптомами при шизофренії, що полягала в більш вираженій редукції клінічних проявів абутії, ангедонії, неухважності, зниженні дистресу та соціального уникнення, покращенні соціального функціонування в основних сферах життєдіяльності, поліпшенні соціальної й поведінкової комплаєнтності.

Висновки. Розроблена комплексна програма психосоціальної реабілітації пацієнтів із негативними симптомами при шизофренії підтвердила свою ефективність та може бути використана під час психокорекційних заходів, що спрямовані на лікування таких хворих.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 46-53

Approval of a comprehensive psychosocial rehabilitation program for patients with negative symptoms in schizophrenia

Yu. A. Kushnir

The aim of the work is to develop and evaluate the effectiveness of a comprehensive program of psychosocial rehabilitation of patients with negative symptoms in schizophrenia.

Materials and methods. The study involved 168 patients with negative symptoms of schizophrenia: 94 patients who underwent a comprehensive psychosocial rehabilitation program (main group) and 74 patients who underwent a course of therapy according to the traditional scheme (control group). The criteria that evaluated the effectiveness of a comprehensive program of psychosocial rehabilitation in patients with negative symptoms in schizophrenia were: clinical dynamics of negative disorders, the degree of improvement/deterioration of compliance and social functioning, and the degree of restoration of basic life functions. Psychometric (Social Avoidance and Distress Scale (SADS), Personal and Social Functioning (PSP), Level of Compliance questionnaire, and the Severity of Negative Symptoms (SANS)) and statistical research methods were used to assess effectiveness.

Results. The proposed scheme of a complex program of psychosocial rehabilitation is based on the principles of a complex, individually oriented and differentiated approach, and its targets are defined as clinical manifestations of negative symptoms in schizophrenia, impaired social adaptation, communication skills, decreased motivational sphere, compliance and impaired social functioning. Rehabilitation is implemented in four stages: diagnostic, therapeutic, rehabilitation and preventive. The effectiveness of the proposed scheme of psychosocial rehabilitation of patients with negative symptoms in schizophrenia was proven, which consisted in a more pronounced reduction of clinical manifestations of abulia, anhedonia, inattention, reduction of distress and social avoidance, improvement of social functioning in the main spheres of life, and improvement of social and behavioral compliance.

Conclusions. The developed comprehensive program of psychosocial rehabilitation of patients with negative symptoms in schizophrenia has shown its effectiveness and can be used in psychocorrective measures aimed at treating patients with negative symptoms in schizophrenia.

Modern medical technology. 2024;(1):46-53

Негативні симптоми (НС) при шизофренії становлять серйозну діагностичну та терапевтичну проблему [1]. Вони часто є першими симптомами захворювання, проте рідко бувають причиною первинного звернення по медичну допомогу. НС – один із ключових факторів, що визначають функціональний результат і призводять до інвалідизації [1,2,3]. Проблема НС при шизофренії в загальній лікарській практиці останніми десятиліттями набуває особливої значущості, стає одним із пріоритетних завдань медичної науки та системи практичної охорони здоров'я [4,5]. Більше ніж у половини пацієнтів із хронічною шизофренією визначають принаймні один НС, а поширеність стійких НС після першого психотичного епізоду сягає 11–37 % [6,7,8]. НС пов'язані з порушенням якості життя, повсякденного функціонування, соціальних відносин і професійної діяльності пацієнтів із шизофренією; крім того, хворі з НС у процесі лікування рідше досягають ремісії, а їхня якість є найгіршою [9,10].

Актуальність вивчення НС при шизофренії пов'язана з низькою якістю діагностики, несприятливим впливом на виникнення, перебіг і прогноз шизофренії, на показники працездатності та якості життя пацієнтів, а також з високим соціально-економічним тягарем хвороби [1,10,11]. Зазначимо, що потужний розвиток психофармакології не вирішив проблему надання допомоги хворим із НС при шизофренії. Так, майже 30 % пацієнтів мають резистентність або незначну реакцію на терапію антидепресантами; це обґрунтовує пошук нових методів лікування цієї патології [4,5].

Діагностиці негативних симптомів при шизофренії досі приділяють недостатньо уваги: мало вивченими залишаються фактори, що лежать в основі дисфункцій, а також не розроблено комплексні програми, які дають змогу впливати на негативну симптоматику пацієнтів [3,7,12].

Мета роботи

Розробити й оцінити ефективність комплексної програми психосоціальної реабілітації пацієнтів із негативними симптомами при шизофренії.

Матеріали і методи дослідження

Запропонована схема комплексної програми психосоціальної реабілітації (КППР) ґрунтується на принципах комплексного, індивідуально-орієнтованого та диференційованого підходу, забезпечення етапності, послідовності й оптимальності лікувально-реабілітаційних заходів.

Мета застосування КППР – зниження проявів НС при шизофренії, а також максимальне відновлення працездатності, соціального функціонування та поліпшення якості життя пацієнтів. Мішенями терапії визначено клінічні прояви негативної симптоматики при шизофренії, порушення соціальної адап-

тації, комунікативних навичок, зниження мотиваційної сфери, комплаєнсу та порушення соціального функціонування.

Рекомендована КППР пацієнтів з негативними симптомами при шизофренії реалізована чотирма етапами: діагностичним, терапевтичним, реабілітаційним і профілактичним (рис. 1).

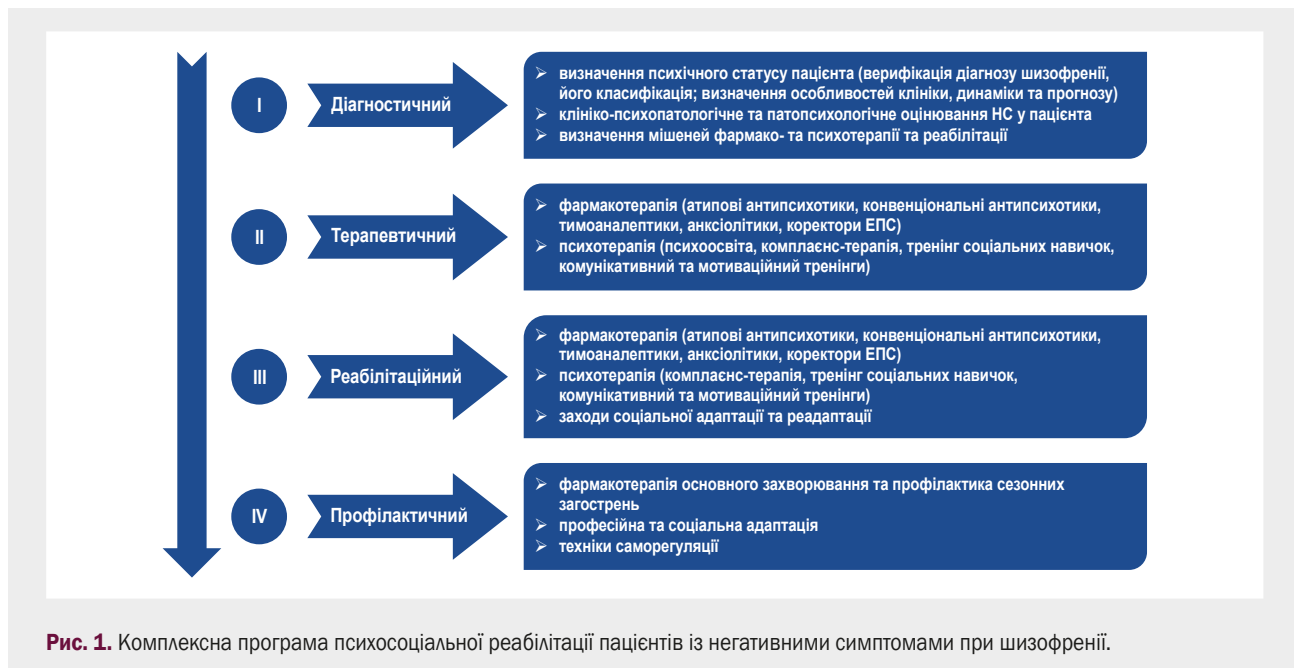
I етап – діагностичний, передбачає клініко-динамічне, клініко-анамнестичне, психопатологічне та патопсихологічне оцінювання НС при шизофренії. На цьому етапі оцінюють психічний статус хворого: верифікують діагноз шизофренії, здійснюють його класифікацію; визначають особливості клініки, динаміки та прогнозу; аналізують особливості НС при шизофренії з використанням клініко-психопатологічного, психодіагностичного та психометричного методів. На підставі результатів обстеження складають план заходів з корекції НС, адаптації та реадaptaції пацієнта, завданнями якого є визначення стратегії та тактики (залежно від етапу захворювання); визначення обсягу та послідовності реабілітаційних заходів для конкретного випадку.

II етап – терапевтичний, включає комплекс заходів фармакотерапії та психотерапії, що спрямовані на корекцію НС при шизофренії, нормалізацію психоемоційного стану, соціальну адаптацію та реадaptaцію пацієнта. Фармакотерапія на цьому етапі спрямована на редукцію НС. Психотерапевтичні та реабілітаційні втручання передбачають поєднання психоосвітніх заходів, комплаєнс-терапії, тренінгу комунікативних і соціальних функцій. Тривалість цього етапу становить 1–2 місяці.

III етап – реабілітаційний, передбачає комплекс заходів фармакотерапії та психотерапії, що спрямовані на закріплення ефекту від фармакотерапії, поліпшення комплаєнсу, відновлення соціального функціонування пацієнта. Реабілітаційний етап може розпочинатися вже на етапі стаціонарного лікування і триває 3–12 місяців після виписки зі стаціонара. Основне завдання цього етапу – формування стійкого адекватного емоційно-поведінкового патерну, відновлення мотиваційної та соціальної функцій, максимальна адаптація й реадaptaція хворого, запобігання рецидиву.

Фармакотерапія на реабілітаційному етапі аналогічна тій, що призначали на терапевтичному етапі, з відповідною корекцією дозування препаратів залежно від актуального стану пацієнта.

На реабілітаційному етапі продовжують диференційовану психотерапевтичну роботу з пацієнтами, що полягає в поєднанні тренінгу соціальних навичок із мотиваційним і комунікативним тренінгами. На цьому етапі особливого значення набувають заходи з соціальної реабілітації та реадaptaції пацієнта. Соціальна реабілітація передбачає соціально-середовищну й соціально-побутову підтримку для відновлення втрачених і формування нових соціальних зв'язків і відносин. Пацієнтів стимулюють до різних видів соціальної діяльності



(робота, навчання, творчість, оздоровлення, суспільна діяльність тощо), відновлення професійного статусу й ефективної професійної реалізації.

ІV етап – профілактичний, призначений для підтримання нормального психоемоційного стану, запобігання рецидивам. Етап орієнтований на доволі тривалий час (до 2 років). Фармакотерапія на цьому етапі передбачає лікування основного захворювання та сезонну профілактику. Психотерапія переважно включає техніки саморегуляції, що спрямовані на самоконтроль емоційного стану та запобігання рецидивам.

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України та міжнародних актів, рандомізованим способом із попередньою стратифікацією за наявністю НС при шизофренії до дослідження залучили 168 пацієнтів.

Критерії залучення – усвідомлення та підписання форми поінформованої згоди на участь у дослідженні; психіатричні діагнози F 20-20.9 за діагностичними критеріями МКХ-10; наявність негативних симптомів, визначених під час бесіди з пацієнтом; відсутність вираженої органічної патології; вік від 20 до 60 років. У дослідження не залучали пацієнтів із діагностованим шизоафективним розладом, хворих із тривалістю перебігу захворювання менше ніж 1 рік, із симптомами коморбідного органічного або наркологічного захворювання, старших за 60 років, осіб із тяжкими соматичними захворюваннями, а також пацієнтів, які приймали клозапін як базовий антипсихотик.

В апробації розробленої КППР брали участь 94 особи, які пройшли курс КППР за розробленою програмою (основна група), та 74 особи, які пройшли курс терапії за традиційною схемою (контрольна група).

Критерії, за якими оцінювали ефективність КППР у пацієнтів із НС при шизофренії, – клінічна динаміка негативних

розладів, ступінь поліпшення / погіршення комплаєнтності та соціального функціонування, ступінь відновлення основних функцій життєдіяльності. Порівняльне оцінювання ефективності розробленої КППР пацієнтів із НС при шизофренії щодо традиційної здійснили шляхом зіставлення даних клініко-психологічного та психометричного досліджень.

Для оцінювання ефективності КППР використали три групи методик, що застосовували до і після КППР:

1. Методики, спрямовані на оцінювання соціального функціонування: Шкала соціального уникнення і дистресу (SADS) та Шкала особистісного й соціального функціонування (PSP);

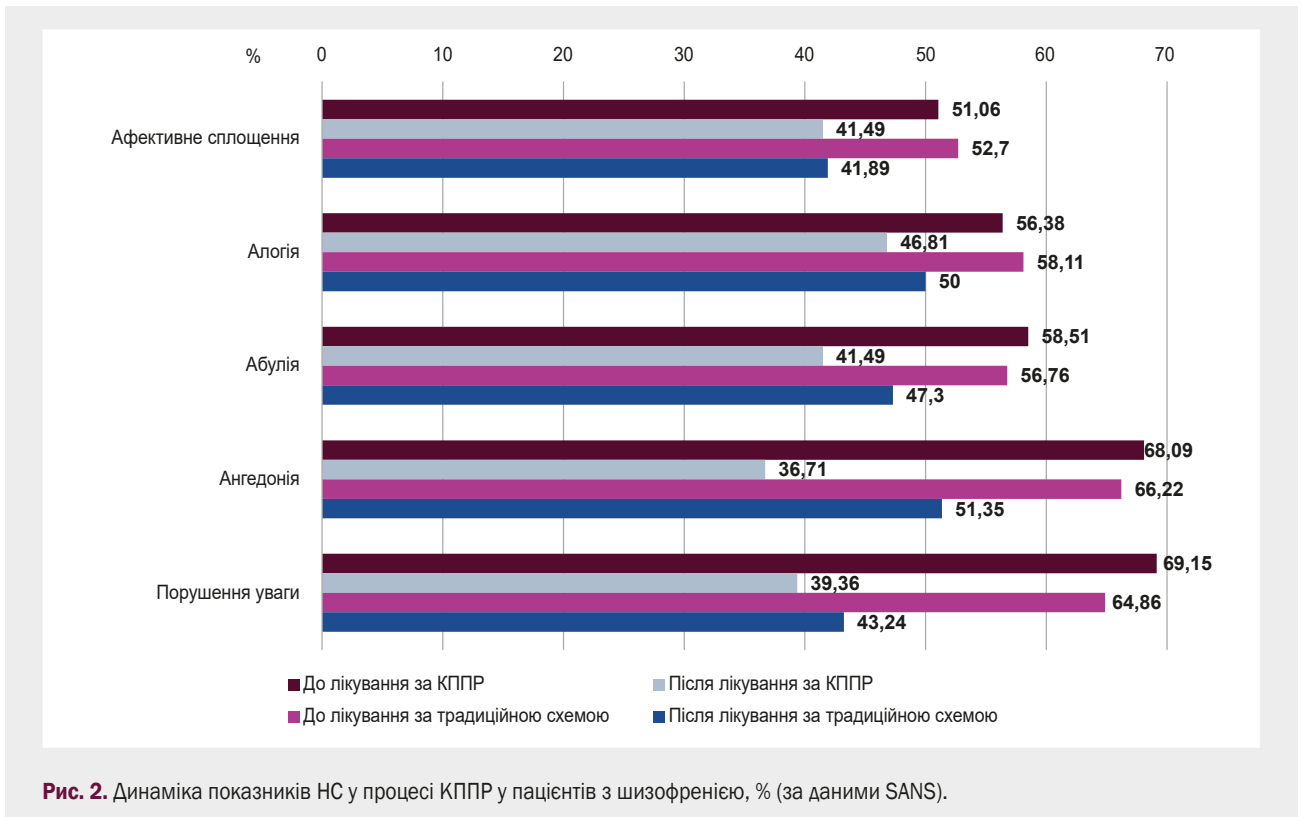
2. Методика, спрямована на оцінювання взаємодії зі спеціалістами в галузі і психофармакотерапії, і реабілітаційних заходів: опитувальник «Рівень комплаєнтності»;

3. Методика оцінювання вираженості негативних симптомів (SANS), спрямована на оцінювання вираженості НС при шизофренії та їх динаміку в процесі КППР.

Статистичне опрацювання даних виконали для визначення середніх величин кількісних параметрів, їхніх стандартних помилок (у форматі $M \pm m$), достовірності відмінностей (t-критерій Стьюдента, точний метод Фішера і кутове перетворення Фішера). Для кожної градації діагностичного критерію визначали її внесок у верифікацію діагнозу: розраховували міру інформативності Кульбака (MI) та обчислювали діагностичні (прогностичні) коефіцієнти (ДК). Статистично результати опрацювали за допомогою Excel-2010 та Statistica 6.1.

Результати

Апробацію комплексної програми психосоціальної реабілітації пацієнтів із негативними симптомами при шизофренії здійснили на базі ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». Оцінювання вираженості динаміки негативних симптомів за допомогою опитувальника SANS



показало: до лікування афективне сплющення переважало в 48 (51,06 %) осіб основної та 39 (52,70 %) пацієнтів контрольної групи (рис. 2). Основний прояв – збіднення експресивності реакцій та емоційної чутливості. Визначили також ослаблення емоційних реакцій, байдужість, душевну холодність, монотонність. На цьому тлі у багатьох хворих втрачено будь-які почуття до родичів і близьких, у них визначили повну байдужість до самого себе та свого стану.

Алогія на перший план виступала у 53 (56,38 %) пацієнтів основної та 43 (58,11 %) осіб контрольної групи. Її виявляли за втрату здатності будувати умовиводи і, відповідно, судження на логічній основі. Цей симптом визначали за збідненням і уповільненням темпу мислення, втратою його змісту, шперрунками; у тяжких випадках – за повною асоціативною порожнечою. У промові хворих це знаходило вияв у загальній нестачі обсягу та змісту, затримці при відповідях на звернене мовлення.

Абулія, або апатія як провідна симптоматика встановлена у 55 (58,51 %) обстежених з основної та 42 (56,76 %) осіб із контрольної групи. Ключові порушення – стійка втрата енергії та імпульсів (зокрема до трудової діяльності), потягів і інтересів на тлі емоційної байдужості.

Ангедонію (асоціальність) виявлено в 64 (68,09 %) пацієнтів основної та в 49 (66,22 %) осіб контрольної групи. Найбільш характерний прояв – стійка втрата інтересів до соціальної взаємодії та задоволення від її реалізації. Це стосувалося відносин із найближчим оточенням, експресії емоційної та сексуальної близькості. Хворі майже не прагнули до встановлення соціальних зв'язків, утримання наявних контактів навіть у межах відділення.

Порушення уваги – провідний симптом у 65 (69,15 %) хворих основної та в 48 (64,86 %) пацієнтів контрольної групи. Маніфестувало труднощами під час концентрації та підтримання уваги, відволіканням, неухважністю. Це перешкождало діяльності, яка потребувала концентрації уваги: читанню, користуванню персональним комп'ютером і навіть перегляду телепередач і фільмів.

Після курсу КППР у пацієнтів основної групи спостерігали позитивну динаміку за показниками афективного сплющення (41,49 %), алогії (46,81 %), абулії (41,49 %), ангедонії (36,71 %) та концентрації уваги (39,36 %). Позитивну динаміку визначили й у пацієнтів контрольної групи, які одержували лікування за традиційними схемами. Так, у них знизилися показники афективного сплющення (41,89 %), алогії (50,00 %), абулії (47,30 %), ангедонії (51,35 %) та концентрації уваги (43,24 %).

Статистичний аналіз показав: вірогідне покращення у пацієнтів основної групи спостерігали за показниками абулії ($p = 0,008$, ДК = 1,49, MI = 0,13), ангедонії ($p = 0,0001$, ДК = 2,75, MI = 0,44) та уваги ($p = 0,0001$, ДК = 2,95, MI = 0,36). У пацієнтів, які одержували традиційне лікування, спостерігали виражену позитивну динаміку за показниками ангедонії ($p = 0,025$, ДК = 1,10, MI = 0,08) та уваги ($p = 0,004$, ДК = 1,76, MI = 0,19).

Ступінь поліпшення / погіршення комплаєнтності пацієнтів основної групи після КППР порівняно з пацієнтами контрольної групи, які пройшли курс терапії за традиційними схемами, наведено в таблиці 1.

Поліпшення / погіршення комплаєнтності пацієнтів із НС при шизофренії оцінювали відповідно до шкали «Рівень

Таблиця 1. Динаміка показників комплаєнтності після застосування КППР у пацієнтів із НС при шизофренії, n (%)

Показник	Основна група, n = 94	Контрольна група, n = 74	p	ДК	МІ
Емоційна комплаєнтність					
Погіршення	3 (3,19)	2 (2,70)	0,345	-0,72	0,00
Немає ефекту	39 (41,49)	43 (58,11)	0,013	1,46	0,12
Мінімальне поліпшення	32 (34,04)	20 (27,03)	0,084	-1,00	0,04
Помірне поліпшення	20 (21,28)	9 (12,16)	0,050	-2,43	0,11
Соціальна комплаєнтність					
Погіршення	2 (2,13)	3 (4,05)	0,270	2,80	0,03
Немає ефекту	15 (15,96)	20 (27,03)	0,033	2,29	0,13
Мінімальне поліпшення	37 (39,36)	39 (52,70)	0,028	1,27	0,08
Помірне поліпшення	40 (42,55)	12 (16,22)	<0,001	-4,19	0,55
Поведінкова комплаєнтність					
Погіршення	1 (1,06)	4 (5,41)	0,103	7,06	0,15
Немає ефекту	11 (11,70)	30 (40,54)	<0,001	5,40	0,78
Мінімальне поліпшення	33 (35,11)	27 (36,48)	0,126	0,17	0,00
Помірне поліпшення	49 (52,13)	13 (17,57)	<0,001	-4,72	0,82

комплаєнтності» (за показниками емоційної, соціальної та поведінкової комплаєнтності) за такою градацією:

- погіршення комплаєнтності – зниження кількісних показників;
- немає ефекту – немає динаміки кількісних показників;
- мінімальне поліпшення – позитивна динаміка кількісних показників (збільшення на 20 % за кожним параметром);
- помірне поліпшення – позитивна динаміка кількісних показників (збільшення на 21–40 % за кожним параметром).

Встановили, що у більшості пацієнтів основної групи за показником емоційної комплаєнтності не було ефекту або він був мінімальним, не перевищував 20 %. У групі зіставлення також у переважній більшості пацієнтів не зафіксовано покращення емоційного компонента комплаєнтності. У контрольній групі було більше випадків, де ефект не виявлено ($p = 0,013$, ДК = 1,46, МІ = 0,12) (табл. 1).

За параметром соціальної комплаєнтності, який визначає прагнення відповідати розпорядженням лікаря, зумовлене орієнтацією на соціальне схвалення, отримали такі результати: у більшості пацієнтів основної групи спостерігали помірні та мінімальні покращення, у хворих контрольної групи – мінімальні покращення (табл. 1). Статистичне порівняння двох груп показало, що пацієнтів із помірним поліпшенням соціальної комплаєнтності більше в основній групі ($p = 0,0001$, ДК = 4,19, МІ = 0,55), а осіб із мінімальним покращенням та без ефекту – в контрольній ($p = 0,028$, ДК = 1,27, МІ = 0,08; $p = 0,033$, ДК = 2,29, МІ = 0,13 відповідно).

За показником поведінкової комплаєнтності, який визначає прагнення пацієнта дотримуватися лікарських рекомендацій, спрямованих на подолання хвороби, що сприймається як перешкода, одержали такі результати: у більшості пацієнтів основної групи визначили помірні поліпшення, а в обстежених контрольної групи ефект не зафіксований або виявили

мінімальні поліпшення (табл. 1). Математичне зіставлення результатів показало, що помірні поліпшення вірогідно частіше фіксували в основній групі ($p = 0,0001$, ДК = 4,72, МІ = 0,82), ефект не визначали частіше в контрольній групі ($p = 0,0001$, ДК = 5,40, МІ = 0,78).

Динаміку соціального функціонування і ступінь відновлення основних функцій життєдіяльності визначали за допомогою шкали особистісного та соціального функціонування (PSP). Соціальне й особистісне функціонування пацієнта проаналізували за чотирма доменами: за суспільно корисною діяльністю, особовими та соціальними відносинами, увагою до себе і свого стану, неспокійними й агресивними патернами поведінки (рис. 3). На рис. 3 наведено усереднені відповіді пацієнтів із НС при шизофренії, що характеризують вираженість порушень соціального функціонування та її динаміки в різних сферах (0 – немає порушень; 4 – виражені порушення).

Так, у пацієнтів основної групи до лікування найбільш виражені порушення функціонування визначали за зниженням суспільно корисної діяльності, особової й соціальної взаємодії та зменшення уваги в догляді за собою (рис. 3). У пацієнтів контрольної групи також спостерігали зниження суспільної діяльності, особової та соціальної взаємодії, зменшення уваги в догляді за собою.

У пацієнтів основної групи після лікування за розробленою КППР виявили суттєве зменшення порушень у сферах суспільно корисної діяльності ($p = 0,027$), особових і соціальних відносин ($p = 0,014$), самообслуговування ($p < 0,037$) та зниження агресивних патернів поведінки ($p < 0,026$).

Серед хворих контрольної групи, що одержували курс лікування за традиційною схемою, спостерігали позитивну динаміку у сфері самообслуговування, особових і соціальних відносин ($p < 0,031$ та $p < 0,042$ відповідно).

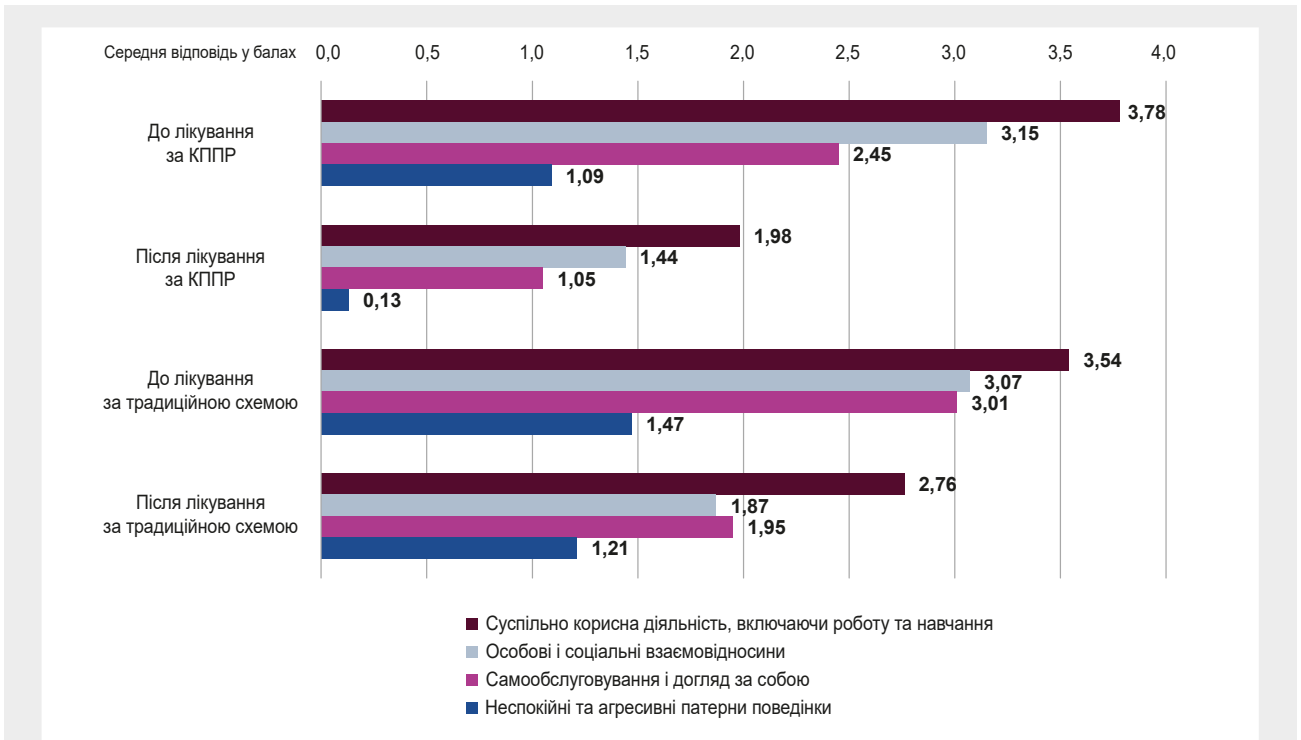


Рис. 3. Динаміка соціального функціонування у пацієнтів з НС при шизофренії (за даними PSP).

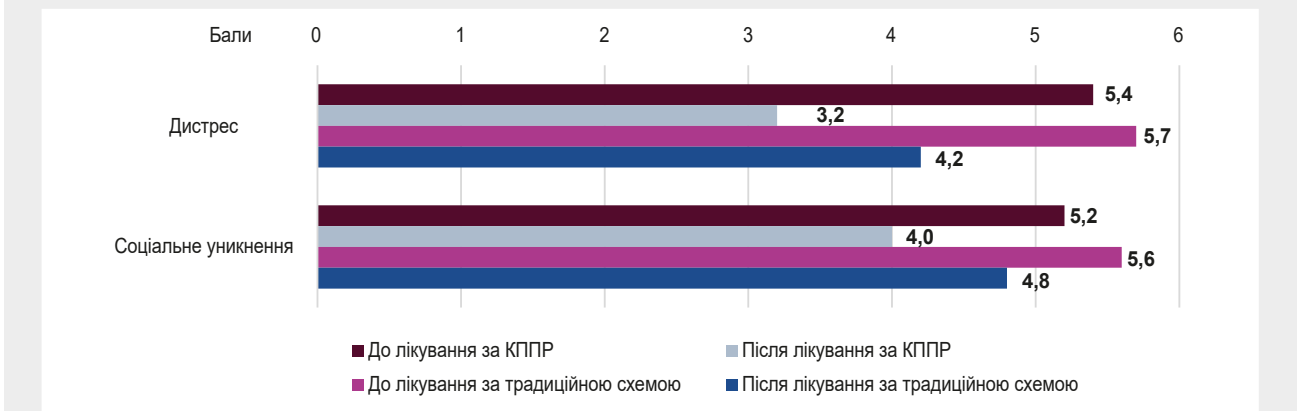


Рис. 4. Динаміка соціального уникнення та дистресу в пацієнтів із НС при шизофренії (за даними SADS).

Результати аналізу даних за шкалою соціального уникнення та дистресу SADS наведено на рис. 4.

До лікування у пацієнтів з НС при шизофренії встановили високі показники дистресу та соціального уникнення (рис. 4). Після лікування спостерігали позитивну динаміку за показниками дистресу й соціального уникнення. Математичне зіставлення груп дослідження показало, що після курсу КППР відбулося вірогідне зниження дистресу ($p = 0,002$) та соціального уникнення ($p = 0,034$), а традиційна схема лікування істотно вплинула лише на зниження дистресу ($p = 0,027$).

Обговорення

Під час оцінювання ефективності КППР у пацієнтів із НС при шизофренії за допомогою комплексу методів, спрямо-

ваних на дослідження динаміки негативної симптоматики, соціального функціонування та рівня комплаєнсу, виявили: для клінічної динаміки психічного стану хворих основної групи після КППР характерне суттєве зменшення проявів негативної симптоматики (абулії, ангедонії та порушень уваги). У хворих контрольної групи спостерігали виражену позитивну динаміку за критеріями ангедонії та порушень уваги.

Оцінювання динаміки комплаєнсу показало, що в більшості пацієнтів основної групи спостерігали помірне поліпшення соціальної та поведінкової комплаєнтності, а осіб із мінімальним покращенням і без ефекту було більше з-поміж пацієнтів контрольної групи. Зазначимо, що в більшості хворих основної групи після лікування за розробленою КППР за показником емоційної комплаєнтності не відбувалось

покращення, а мінімальний ефект не перевищував 20 %. Показник емоційної комплаєнтності характеризує схильність пацієнтів до дотримання лікарських рекомендацій, що зумовлено підвищеною вразливістю та чутливістю. Відсутність покращення цього типу комплаєнтності може бути зумовлена спотворенням емоційної сфери у пацієнтів із НС при шизофренії, відбиває дефіцитарність емоційного реагування при цьому захворюванні. У контрольній групі зафіксовано більше випадків, де поліпшення емоційної комплаєнтності не відбулося.

Динаміка соціального функціонування у пацієнтів основної групи визначалась суттєвим зменшенням порушень у сферах суспільно корисної діяльності ($p = 0,027$), особових і соціальних відносин ($p = 0,014$), самообслуговування ($p < 0,037$) та зниження агресивних патернів поведінки ($p < 0,026$). У хворих контрольної групи спостерігали позитивну динаміку соціального функціонування у сфері самообслуговування, особових і соціальних відносин ($p < 0,031$ і $p < 0,042$ відповідно). Встановили, що після курсу КППР відбулося вірогідне зниження дистресу ($p = 0,002$) та соціального уникнення ($p = 0,034$) в основній групі, а традиційна схема лікування впливала лише на зниження дистресу ($p = 0,027$).

Відомості сучасної наукової літератури щодо програм реабілітації хворих на шизофренію фрагментарні та не враховують відмінностей психопатологічної феноменології негативних симптомів при шизофренії [13, 14, 15]. Так, R. Jia et al. дослідили ефективність музичної терапії на пацієнтів із шизофренією. Автори визначили, що вона сприяє покращенню загальних, негативних, депресивних симптомів та якості життя у людей із шизофренією порівняно з контрольною групою [16]. Vogel J. S. et al. оцінювали вплив різних видів фізичних вправ на негативні симптоми у пацієнтів із шизофренією; у результаті дослідження не отримали достовірних доказів ефективності таких заходів [17]. Galderisi S. et al. рекомендували навчання соціальних навичок та когнітивну корекцію для пацієнтів із НС при шизофренії [2]. Окремі дослідники (Novo A. et al.) використовували віртуальну реальність для реабілітації хворих на шизофренію та довели її ефективність [18]. В іншому дослідженні (Skokou M. et al.) доведено, що когнітивна терапія, тренінг із когнітивної адаптації та програмне забезпечення для когнітивної терапії RehaCom позитивно впливають на пацієнтів із шизофренією [14]. Крім того, R. Penadés і T. Wykes показали: когнітивна реабілітація рекомендована для лікування когнітивних і функціональних порушень у пацієнтів із НС при шизофренії [19]. У дослідженні W. T. Chien et al. встановили, що терапія прихильності на основі мотиваційного інтерв'ю для людей із шизофренією може бути ефективною для зниження тяжкості симптомів і частоти повторних госпіталізацій, а також покращення дотримання режиму лікування, функціонування та розуміння хвороби та/або лікування у середньостроковому (6 місяців) періоді спостереження [20].

Запропонована КППР ґрунтується на принципах комплексного, індивідуально-орієнтованого і диференційованого підходу, забезпечення етапності, послідовності й оптимальності лікувально-реабілітаційних заходів. КППР спрямована на зниження проявів НС при шизофренії, а також максимальне

відновлення працездатності, соціального функціонування та поліпшення якості життя пацієнтів. Результати, що отримали під час дослідження, характеризуються комплексністю, врахуванням особливостей перебігу шизофренії та пов'язаної з цим негативної симптоматики.

Висновки

Доведено ефективність запропонованої схеми комплексної програми психосоціальної реабілітації пацієнтів із негативними симптомами при шизофренії, що полягала в більш вираженій редукції клінічних проявів абулії, ангедонії, неухважності, зниженні дистресу та соціального уникнення, покращенні соціального функціонування в основних сферах життєдіяльності та поліпшенні соціальної й поведінкової комплаєнтності.

Перспективи подальших досліджень. Розроблена комплексна програма психосоціальної реабілітації пацієнтів із негативними симптомами при шизофренії показала свою ефективність та може бути використана як елемент психокорекційних заходів, що спрямовані на лікування таких пацієнтів.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР «Вивчити фактори прогнозу формування, перебігу та виходу депресивних розладів з метою розробки ефективних засобів терапії та реабілітації», шифр теми НАМН.ДР.2П.16, що фінансується з державного бюджету (2016–2018).

Відомості про автора:

Кушнір Ю. А., канд. мед. наук, зав. відділення, КНП «Клінічна лікарня «Психіатрія», м. Київ, Україна.
ORCID ID: 0009-0002-7342-9636

Information about the author:

Kushnir Yu. A., MD, PhD, Head of the Department, Municipal Non-Profit Enterprise "Clinical Hospital "Psychiatry", Kyiv, Ukraine.

References

- World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. WHO; 2015 [cited 2023 Jun 25]. 260 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1
- Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, Nordentoft M, Mucci A, Sabé M, et al. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2021 Mar 17;64(1):e21. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.13
- Kushnir YA. [Psychopathological characteristics of negative and positive symptoms in schizophrenia]. Prospects and innovations of science ("Pedagogy" Series, "Psychology" Series, "Medicine" Series). 2023;15(33):1148-59. Ukrainian. doi: 10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1148-1159
- Capatina OO, Miclutia IV. Are negative symptoms in schizophrenia a distinct therapeutic target? *Clujul Med*. 2018;91(1):58-64. doi: 10.15386/cjmed-864
- Karbalae M, Jameie M, Amanollahi M, TaghaviZanjani F, Parsaei M, Basti FA, et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy with fingolimod in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Schizophr Res*. 2023;254:92-8. doi: 10.1016/j.schres.2023.02.020
- An der Heiden W, Leber A, Häfner H. Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;266(5):387-96. doi: 10.1007/s00406-016-0697-2
- Bucci P, Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30(3):201-8. doi: 10.1097/YCO.0000000000000322
- Edgar CJ, Blaettler T, Bugarski-Kirola D, Le Scouiller S, Garibaldi GM, Marder SR. Reliability, validity and ability to detect change of the PANSS negative symptom factor score in outpatients with schizophrenia on select antipsy-

- chotics and with prominent negative or disorganized thought symptoms. *Psychiatry Res.* 2014;218(1-2):219-24. doi: [10.1016/j.psychres.2014.04.009](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.009)
9. Ang MS, Rekhi G, Lee J. Associations of living arrangements with symptoms and functioning in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):497. doi: [10.1186/s12888-021-03488-5](https://doi.org/10.1186/s12888-021-03488-5)
 10. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(8):664-77. doi: [10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6)
 11. Correll CU. Using Patient-Centered Assessment in Schizophrenia Care: Defining Recovery and Discussing Concerns and Preferences. *J Clin Psychiatry.* 2020;81(3):MS19053BR2C. doi: [10.4088/JCP.MS19053BR2C](https://doi.org/10.4088/JCP.MS19053BR2C)
 12. Maurus I, Hasan A, Schmitt A, Roeh A, Keeser D, Malchow B, et al. Aerobic endurance training to improve cognition and enhance recovery in schizophrenia: design and methodology of a multicenter randomized controlled trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021;271(2):315-24. doi: [10.1007/s00406-020-01175-2](https://doi.org/10.1007/s00406-020-01175-2)
 13. Christensen TN, Wallstrøm IG, Stenager E, Bojesen AB, Gluud C, Nordentoft M, et al. Effects of Individual Placement and Support Supplemented With Cognitive Remediation and Work-Focused Social Skills Training for People With Severe Mental Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(12):1232-40. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2019.2291](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.2291)
 14. Skokou M, Messinis L, Nasios G, Gourzis P, Dardiotis E. Cognitive Rehabilitation for Patients with Schizophrenia: A Narrative Review of Moderating Factors, Strategies, and Outcomes. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1423:193-9. doi: [10.1007/978-3-031-31978-5_17](https://doi.org/10.1007/978-3-031-31978-5_17)
 15. Wagner E, Kane JM, Correll CU, Howes O, Siskind D, Honer WG, et al. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia -Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophr Bull.* 2020;46(6):1459-70. doi: [10.1093/schbul/sbaa060](https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa060)
 16. Jia R, Liang D, Yu J, Lu G, Wang Z, Wu Z, et al. The effectiveness of adjunct music therapy for patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020;293:113464. doi: [10.1016/j.psychres.2020.113464](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113464)
 17. Vogel JS, van der Gaag M, Slofstra C, Knegtering H, Bruins J, Castelein S. The effect of mind-body and aerobic exercise on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2019;279:295-305. doi: [10.1016/j.psychres.2019.03.012](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.012)
 18. Novo A, Fonsêca J, Barroso B, Guimarães M, Louro A, Fernandes H, et al. Virtual Reality Rehabilitation's Impact on Negative Symptoms and Psychosocial Rehabilitation in Schizophrenia Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2021;9(11):1429. doi: [10.3390/healthcare9111429](https://doi.org/10.3390/healthcare9111429)
 19. Penadés R, Wykes T. Use of cognitive remediation to treat negative symptoms in schizophrenia: is it time yet? *Br J Psychiatry.* 2023;223(1):319-20. doi: [10.1192/bjp.2023.50](https://doi.org/10.1192/bjp.2023.50)
 20. Chien WT, Mui JH, Cheung EF, Gray R. Effects of motivational interviewing-based adherence therapy for schizophrenia spectrum disorders: a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:270. doi: [10.1186/s13063-015-0785-z](https://doi.org/10.1186/s13063-015-0785-z)

Транскутанна оксиметрія ангиосом верхньощелепної та лицевої артерій

I. I. Лучин^{id}*^{E,D}, A. V. Криванич^{id}^A, Н. I. Жеро^{id}^{E,F}, Ф. М. Павук^{id}^{B,C}, В. I. Русин^{id}^{A,F}

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

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

Ключові слова:

ангиосома, пародонт, мікроциркуляція, транскутанне напруження.

Keywords:

angiosome, periodontium, microcirculation, transcutaneous tension.

Надійшла до редакції /
Received: 27.10.2023

Після доопрацювання /
Revised: 12.01.2024

Схвалено до друку /
Accepted: 16.01.2024

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

***E-mail:**
Dr.luchynivan@gmail.com

Мета роботи – для кількісного прогнозування та контролю якості лікування при захворюваннях пародонта визначити транскутанне напруження кисню та вуглекислого газу в ангиосомах верхньощелепної та лицевої артерій у здорових дорослих людей.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 17 здорових людей: 10 (58 %) чоловіків віком 24 (22–27) роки, масою тіла 66 (62–80) кг і зростом 175 (169–182) см; 7 (42 %) жінок, середній вік яких становив 23 (20–26) роки, маса тіла – 58 (47–72) кг, зріст – 165 (160–178) см.

Результати. Найбільші значення перфузії тканин киснем встановили в ангиосомах верхньої щелепи порівняно з ангиосомами нижньої щелепи, де цей показник коливався в межах 105–153 мм рт. ст. На нижній щелепі максимальне значення індексу регіональної перфузії (ІРП) становило $1,70 \pm 0,04$, зафіксоване у тій точці вимірювання, де а. mentalis виходить через однойменний отвір на підборідді, анастомозуючи з гілками а. facialis. Найбільші значення перфузії тканин вуглекислим газом встановили в ангиосомах нижньої щелепи (28–36 мм рт. ст.). Неінвазивні вимірювання напруження кисню та вуглекислого газу в тканинах дають змогу точніше, безпосередньо візуалізувати й контролювати мікроциркуляцію в тканинах відповідних ангиосом.

Висновки. Індекс регіональної перфузії на верхній щелепі в нормі становить від 2,2 до 2,6 ($p < 0,0001$), в ангиосомі нижньої щелепи значення ІРП дорівнює 1,3–1,7 ($p < 0,0001$). Напруження вуглекислого газу в тканинах верхньої та нижньої щелепи в середньому становить 31–34 мм рт. ст. ($p < 0,05$), досягає максимуму в зонах найменшої перфузії кисню.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 54-59

Transcutaneous oximetry of angiosomes of maxillary and facial arteries

I. I. Luchyn, A. V. Kryvanych, N. I. Zhero, F. M. Pavuk, V. I. Rusyn

Aim. To qualitatively predict and control the quality of periodontal diseases treatment, to determine changes in the transcutaneous pressure of oxygen and carbon dioxide in angiosomes of maxillary and facial arteries in healthy adults.

Materials and methods. 17 healthy people participated in this study. There were 10 (58 %) men aged 24 (22–27), weight 66 (62–80) kg and height 175 (169–182) cm and 7 (42 %) women, whose average age was 23 (20–26) years old, weight 58 (47–72) kg, height 165 (160–178) cm.

Results. The highest values of tissue perfusion with oxygen were observed in the angiosomes of the upper jaw compared to the angiosomes of the lower jaw, where this indicator ranged from 105 to 153 mm Hg. On the lower jaw, the maximum value of the regional perfusion index (RPI) of 1.70 ± 0.04 was observed at the point of measurement where a. mentalis exits through the homonymous chin orifice, anastomosing with the branches of a. facialis. The highest values of tissue perfusion with carbon dioxide were observed in angiosomes of the lower jaw (28–36 mm Hg). In general, non-invasive measurements of oxygen and carbon dioxide pressure in tissues allow more accurate and direct visualization and control of microcirculation in the tissues of the corresponding angiosomes.

Conclusions. The index of regional perfusion on the upper jaw is normally in the range of 2.2 to 2.6 ($p < 0.0001$). In the angiosome of the lower jaw, the RPI value is within 1.3–1.7, respectively ($p < 0.0001$). The tension of carbon dioxide in the tissues of the upper and lower jaw averages 31–34 mm Hg ($p < 0.05$), reaches its maximum in the zones of the lowest oxygen perfusion.

Modern medical technology. 2024;(1):54-59

Патологія щелепно-лицевої ділянки є однією з найпоширеніших хвороб людини. Незважаючи на вдосконалення методів діагностики та лікування, частота її появи неухильно зростає. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, функціональні розлади зубо-щелепної системи, зумовлені втратою зубів від захворювань пародонта, виникають у 5 разів частіше, ніж при ускладненнях карієсу [1,2,3,4,5].

Сучасні електронномікроскопічні дослідження тканин пародонта показали, що вже на ранніх стадіях пародонтиту легкого ступеня в мікросудинах ясен і прилеглих відділах пародонта можна спостерігати ознаки пошкодження, що викликає погіршення їхньої перфузії киснем (PO_2). При цьому ішемію тканин, яку визначають за підвищенням рівня лактату в артеріальній крові та тканинного черезшкірного тиску вуглекислого газу ($tcpCO_2$), можна пояснити селективним зниженням кровотоку в мікросудинах [6,7,8,9]. Нині мікроциркуляцію вивчено недостатньо, і це є значною прогалиною в сучасній базі знань. Різномічне вивчення мікроциркуляції має надати об'єктивні кількісні показники для діагностики й оцінювання результатів лікування.

Концепція ангіосом введена більше ніж 20 років тому Тейлором і Палмером. Згідно з нею, тіло людини анатомічно складається з кількох тривимірних композитних блоків тканин, яким забезпечують кровопостачання певні вихідні судини [10,11,12,13,14,15]. Таких ділянок, названих ангіосомами, розрізняють 40. У нормі кожна з них з'єднана з двома сусідніми незначною кількістю істинних анастомозів, значно частіше – choke vessels, тобто неповноцінними анастомозами [16,17,18]. Вони, як правило, розташовані у товщі однойменних м'язових тканин із найбільшою щільністю.

Визначили не менше ніж 13 ангіосом голови та шиї, що постачаються гілками зовнішньої сонної, внутрішньої сонної та підключичної артерій, відображаючи їхні тривимірні території в шкірі, глибоких м'язках тканинах і кістці. Незважаючи на те, що більшість ангіосом охоплювали шкіру та кістку, три території – хребетні, язикові та висхідні судини глотки – обмежені глибокими тканинами без представлення на шкірі [11,13,18].

Базові значення транскутанної оксиметрії відповідних ангіосом у здорових дорослих людей можуть дати орієнтир для майбутніх вимірювань у реальному часі при патології пародонта, сприятимуть правильному оцінюванню параметрів перфузії перед хірургічним втручанням та оптимальному післяопераційному моніторингу протягом періоду загоювання.

Мета роботи

Для кількісного прогнозування та контролю якості лікування при захворюваннях пародонта визначити транскутанне напруження кисню та вуглекислого газу в ангіосомах верхньощелепної та лицевої артерій у здорових дорослих людей.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 17 здорових суб'єктів європейської раси. Серед обстежених – 10 (58 %) чоловіків (вік – 24 (22–27) роки, маса тіла – 66 (62–80) кг, зріст – 175 (169–182) см) та 7 (42 %) жінок (середній вік становив 23 (20–26) роки, маса тіла – 58 (47–72) кг, зріст – 165 (160–178) см.

Усі учасники пройшли загальний фізичний огляд. Критерії залучення до дослідження – відсутність будь-якої серцево-судинної патології та супутніх захворювань з боку інших органів і систем. Під час огляду ротової порожнини клінічних ознак гінгівіту або пародонтиту не виявлено. Усі добровольці дали письмову інформовану згоду на участь в експерименті, протокол якого відповідав усім етичним вимогам, що затверджені Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Вивчали мікроциркуляцію шкіри обличчя, враховуючи ангіосомний підхід, на апараті TCM400 Radiometer (Данія). Черезшкірний тиск кисню ($tcpO_2$) вимірювали за допомогою електрода типу Clark; черезшкірний тиск вуглекислого газу – за допомогою вуглекислого електрода типу Severinhaus. Застосували комбінований транскутанний електрод тиску кисню та вуглекислого газу, який розміщували у відповідних точках. Електрод прикріплювали в ділянці шкіри верхньої та нижньої щелепи клейкою стрічкою. Усі вимірювання виконали за кімнатної температури повітря.

Для досягнення статистично достовірних результатів аналізували не абсолютні значення, а відношення отриманого значення в точці вимірювання на верхній або нижній щелепі до такого ж значення у ділянці грудної клітки. Норма напруження кисню для шкіри грудної клітки – 85 мм рт. ст., для міжпальцевого проміжку – 60 мм рт. ст. Отриманий показник двох величин визначили як індекс регіональної перфузії (ІРП). Надалі ІРП обраховували щодо значення перфузії в досліджуваній ангіосомі до такого ж значення у нормальній точці конкретного пацієнта (ліктьова ямка). Індекс регіональної перфузії використовують для виключення впливу серцево-легеневих порушень і спрощення інтерпретації $tcpO_2$, яке співвідносять зі значеннями, що одержали на грудній клітці.

Також вимірювали частоту серцевих скорочень, систолічний і діастолічний артеріальний тиск на ліктьовій артерії протягом усього дослідження за допомогою автоматичної системи накачування манжетки діаметром 16 см, щоб контролювати загальні гемодинамічні показники суб'єктів дослідження. Всі суб'єкти знаходились у горизонтальному положенні в однакових кліматичних умовах; у всіх обстежених виключено попереднє навантаження.

Результати наведено як середнє значення та квадратичне відхилення. Розподіл є нормальним, згідно з квантиль-квантильними графіками і тестом на нормальність Шапіро–Вілка. Відмінності між парними значеннями аналізували з використанням одновибіркового Т-критерію Стюдента. Значення p обраховано, зважаючи на кількість учасників при кожному тиску; вірогідними результати визначали при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз виконали за допомогою кореляційного критерію Пірсона. Статистичне опрацювання й аналіз результатів виконали за допомогою програм Jamovi та Excel-2019.

Кровопостачання ясен забезпечують здебільшого супраперіостальні кровоносні судини термінальних гілок під'язикової, ментальної, щічної, лицевої, великої піднебінної, нижньоочної та задньої верхньої зубної артерій (рис. 1).

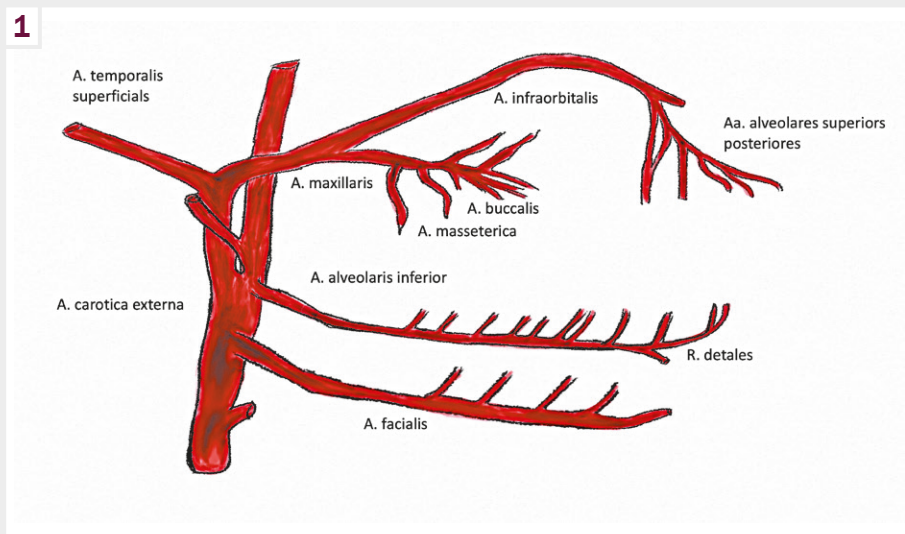


Рис. 1. Схема артеріального кровопостачання верхньої та нижньої щелеп (авторське зображення).

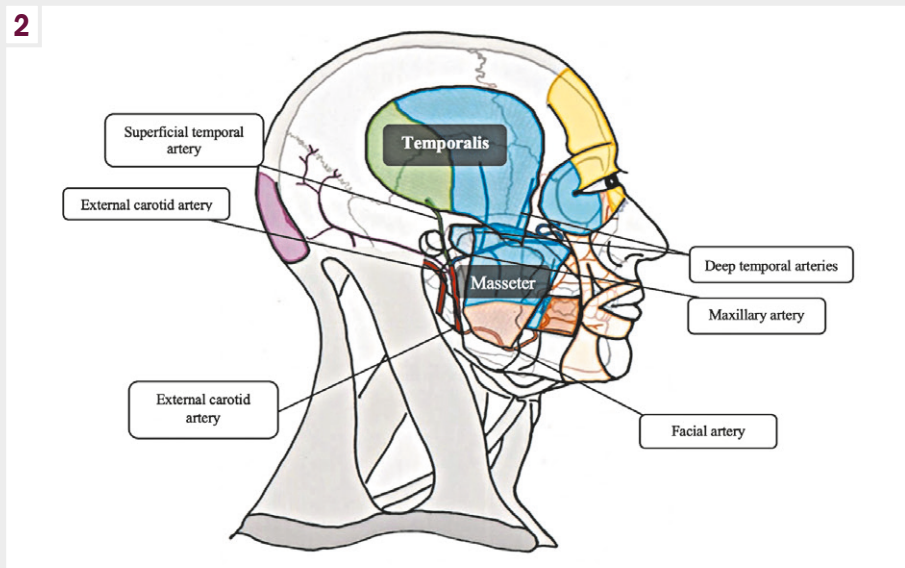


Рис. 2. Спрощена ілюстрація ангіосом обличчя (авторське зображення).

Результати

Для визначення $tcpO_2$ вивчали ангіосомі: верхньощелепної артерії (a. maxillaris), нижньої альвеолярної артерії (a. alveolaris inferior), задньої верхньої альвеолярної артерії (a. alveolaris superior-posterior), щічної артерії (a. buccalis).

Верхньощелепна артерія (a. maxillaris) розташована в підскроневій ямці. Її кінцева частина досягає крило-піднебінної ямки. Топографічно цю артерію можна розділити на три відділи: нижньощелепний, підскроневий і крило-піднебінний. Нижньощелепний відділ артерії огинає скронево-нижньощелепний суглоб із медіального боку та дає три гілки.

Нижня альвеолярна артерія (a. alveolaris inferior) спрямована в нижньощелепний канал, постачає кров'ю нижні зуби, нижню щелепу та ясна. Її кінцева гілка – a. mentalis – виходить через однойменний отвір на підборіддя, де анастомозує з гілками a. facialis.

Кілька гілок задньої верхньої альвеолярної артерії (a. alveolaris superior-posterior) проникають у товщу верхньої щелепи через отвори в tuberositas maxillaris. Ця артерія здійснює кровопостачання великих корінних зубів, ясен і слизової оболонки верхньощелепної пазухи.

Щічна артерія (a. buccalis) постачає кров'ю м'язи та слизову оболонку щоки, анастомозує з гілками лицевої артерії (рис. 2).

Кожен суб'єкт мав стабільну частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний і діастолічний артеріальний тиск (АТ) протягом усього експерименту. Показники істотно не змінювалися, становили в середньому: ЧСС – $62,0 \pm 13,0$ за хв, систолічний АТ – $106,0 \pm 15,0$ мм рт. ст., діастолічний АТ – $60,0 \pm 7,0$ мм рт. ст.

Транскутанне напруження кисню вимірювали на верхній і нижній щелепі в трьох точках з правого боку (рис. 3).

Таблиця 1. Транскутанне напруження кисню (tcpO_2) ангіосом верхньої та нижньої щелепи, $n = 17$

Локалізація	Транскутанне напруження O_2 , мм рт. ст.		ІРП, $M \pm m$	p
	min	max		
Верхня щелепа				
1 точка	181	187	$2,20 \pm 0,02$	<0,0001
2 точка	240	252	$2,90 \pm 0,04$	
3 точка	210	231	$2,60 \pm 0,07$	
Нижня щелепа				
1 точка	105	117	$1,30 \pm 0,04$	<0,0001
2 точка	119	139	$1,50 \pm 0,08$	
3 точка	139	153	$1,70 \pm 0,04$	

На верхній щелепі точки вимірювання відповідали таким локалізаціям: 1 точка – розташована на краю виличної кістки; 2 точка – знаходиться посередині виличної кістки черепа; 3 точка – розташована посередні між верхньою губою та носом.

На нижній щелепі точки вимірювання відповідали таким локалізаціям: 1 точка – розташована в куті нижньої щелепи; 2 точка – знаходиться посередині між 1 і 2 точкою на нижній щелепі; 3 точка – розташована по середній лінії між нижньою губою та підборідним виступом.

Результати вимірювання транскутанного напруження тиску кисню наведено в таблиці 1. Найбільші значення перфузії тканин киснем встановили в ангіосомах верхньої щелепи (181–252 мм рт. ст.) порівняно з ангіосомами нижньої щелепи, де цей показник дорівнював 105–153 мм рт. ст. Максимальне транскутанне напруження O_2 визначили у другій точці вимірювання на верхній щелепі (ІРП $2,90 \pm 0,04$). Водчевидь, це пов'язано з множинними анастомозами артерій а. buccalis та а. masseterica з гілками лицевої артерії та крилоподібними

(аа. pterygoidei), що кровопостачають жувальні м'язи. На нижній щелепі максимальне значення ІРП $1,70 \pm 0,04$ встановили у точці вимірювання, де а. mentalis виходить через однойменний отвір на підборідді, анастомозуючи з гілками а. facialis.

Порівнявши результати, отримані під час дослідження, а саме показник регіональної перфузії кисню (ІРП), виявили: на верхній щелепі він становить від 2,2 до 2,6 ($p < 0,0001$); в ангіосомах нижньої щелепи ІРП дорівнював 1,3–1,7 ($p < 0,0001$). Статистично достовірно дані відрізняються в різних точках вимірювання і на верхній, і на нижній щелепі ($p < 0,0001$) (рис. 4). Це свідчить про наявність особливостей кровопостачання різних ділянок лицевої області черепа.

Зазначимо, що результати дослідження можна логічно співвіднести з анатомічною схемою кровопостачання, де у верхньої щелепи більше притоків, і, відповідно, вищим є перфузійний індекс – ІРП.

Показники вимірювання транскутанного напруження вуглекислого газу наведено в таблиці 2. Найбільші значення перфузії тканин вуглекислим газом зафіксували в ангіосомах нижньої щелепи (28–36 мм рт. ст.) порівняно з ангіосомами верхньої щелепи, де цей показник дорівнював 28–35 мм рт. ст. Найбільші середні значення транскутанного напруження вуглекислого газу встановили в 1 точці на верхній і нижній щелепах; це слабо корелює з найнижчим показником tcpCO_2 ($p < 0,05$).

Середні значення транскутанного напруження вуглекислого газу наведено на рис. 5. Найвищі значення транскутанного напруження tcpCO_2 встановили на 1 точці. На верхній щелепі tcpCO_2 становило $34,00 \pm 1,28$ мм рт. ст., на нижній щелепі – $34,00 \pm 1,46$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Низькі показники напруження вуглекислого газу одержали на 3 точках верхньої та нижньої щелепи – $31,00 \pm 1,38$ мм рт. ст. і $31,00 \pm 1,26$ мм рт. ст. відповідно ($p < 0,0001$).

Обговорення

Захворювання пародонта – одна з найскладніших проблем у стоматології, незважаючи на те, що постійно підвищується рівень надання стоматологічної допомоги.

Пародонт – це комплекс тканин, що оточують зуб і тісно пов'язані одна з одною генетично, морфологічно і функціональ-

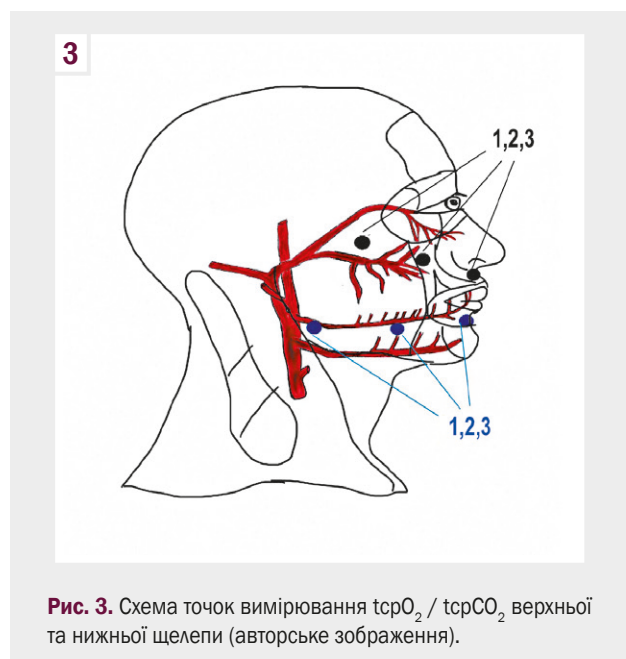
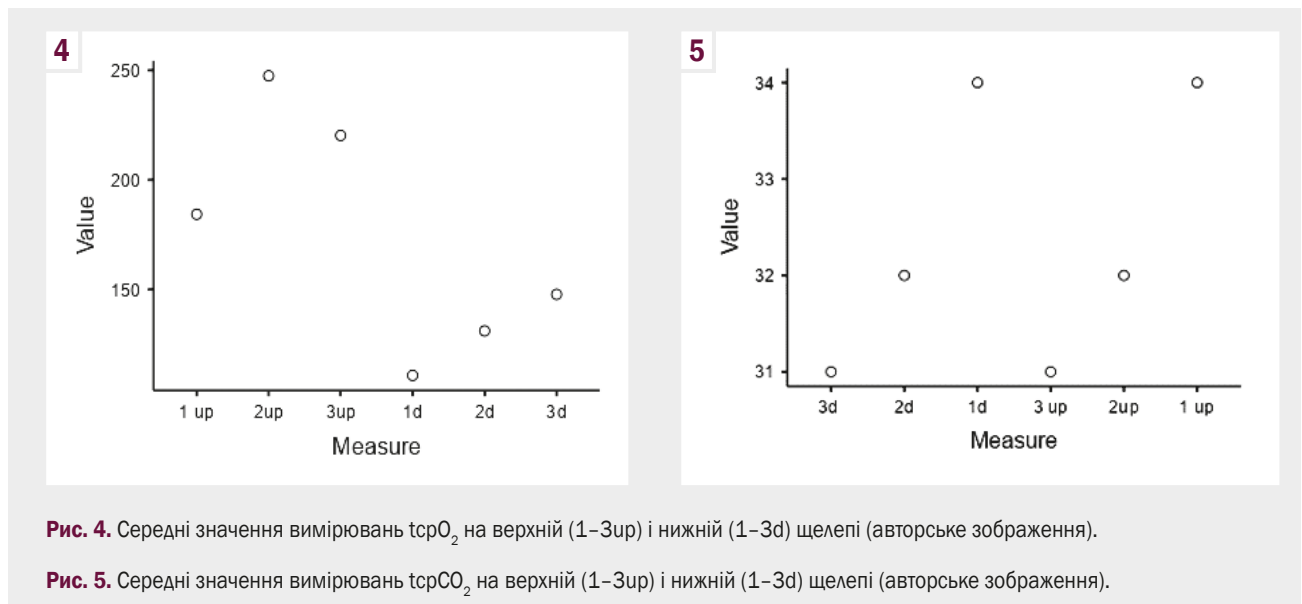


Рис. 3. Схема точок вимірювання tcpO_2 / tcpCO_2 верхньої та нижньої щелепи (авторське зображення).

Таблиця 2. Транскутанне напруження вуглекислого газу $tcrCO_2$ ангіосом верхньої та нижньої щелепи, $n = 17$

Локалізація	Транскутанне напруження CO_2 , мм рт. ст.		$tcrCO_2$, $M \pm m$	p
	min	max		
Верхня щелепа				
1 точка	30	35	$34,00 \pm 1,28$	<0,0001
2 точка	30	33	$32,00 \pm 1,06$	
3 точка	28	33	$31,00 \pm 1,38$	
Нижня щелепа				
1 точка	30	36	$34,00 \pm 1,46$	<0,0001
2 точка	30	34	$32,00 \pm 1,14$	
3 точка	28	33	$31,00 \pm 1,26$	



но. Цей морфофункціональний комплекс включає ясна, кісткову тканину, альвеоли, періодонт і тканини зуба. Ясна складаються з епітелію та слизової оболонки. Вони вкриті багатшаровим пласким епітелієм, що складається з кількох клітинних шарів: базального, шипоподібного та зернистого. Власне слизова оболонка ясен є пухкою сполучною тканиною (сосочковим шаром), розміщена безпосередньо під епітелієм, є щільнішою сполучною тканиною в глибоких ділянках ясен (сітчастий шар). Слизова оболонка складається з базальної (міжклітинної) речовини, волокнистих структур і клітинних елементів, а також із кровоносних і лімфатичних судин і нервових закінчень.

У яснах добре виражена мікроциркуляторна сітка судин: артеріоли, капіляри, посткапіляри, венули. Визначили, що напруження $tcrO_2$ на верхній щелепі більше, ніж на нижній. Це пов'язано, на нашу думку, з більш розгалуженим колатеральним кровотоком на верхній щелепі завдяки анастомозам *m. buccinator* та *m. masseter*. Зазначимо, що $tcrCO_2$ досягає максимуму в зоні найнижчих показників $tcrO_2$ і на верхній, і на нижній щелепі.

У яснах визначають артеріо-венулярні анастомози. Капілярам належить провідна роль у забезпеченні нормального

обміну речовин у тканинах ясен. Будова мікроциркуляторного русла в ділянці щілини ясен і прикріплення епітелію передбачає, що капіляри не мають петель і досягають поверхні епітелію, забезпечуючи підвищену проникність.

Для пародонтозу характерне ураження всіх структур пародонта. Основу морфології патогенезу цього захворювання становлять процеси ексудативного й альтернативного запалення з чітко вираженими та наростаючими явищами деструкції альвеолярної кістки, цементу зуба та періодонта.

Важлива ланка в патогенезі запальних захворювань пародонта – порушення мікроциркуляції. При розвитку запалення виникає гіперемія, набряк, інфільтрація слизової оболонки ясенних сосочків. Після короткочасного рефлекторного звуження просвіту припливних малих артерій розвивається стійке розширення судин, уповільнення виходу плазми крові із судин. Визначають набряк та інфільтрацію судинних стінок периваскулярною сполучною тканиною слизової оболонки ротової порожнини з наступним погіршенням мікроциркуляції.

Мікроциркуляторна функція є передумовою адекватної оксигенації тканин, а отже функції органів. Кров транспортує

кисень і поживні речовини до тканин, забезпечує адекватну імунологічну функцію, а під час хвороби – терапевтичні препарати до клітин-мішеней. Методи, що використовували для вивчення мікроциркуляції (мікроскопія, лазерна доплерографія або платизмографія), могли забезпечити лише глобальне вимірювання мікросудинного кровотоку, тобто встановлення середнього значення будь-якого діаметра або напряму окремих судин.

Останні технологічні розробки дають змогу точніше і безпосередньо досліджувати перфузію тканин. Це передусім неінвазивні вимірювання напруження кисню та вуглекислого газу в тканинах, що дають змогу безпосередньо візуалізувати та контролювати мікроциркуляцію в тканинах відповідних ангіосом.

Висновки

1. Індекс регіонарної перфузії на верхній щелепі в нормі становить від 2,2 до 2,6 ($p < 0,0001$), в ангіосомі нижньої щелепи значення ІРП дорівнює 1,3–1,7 ($p < 0,0001$).

2. Напруження вуглекислого газу в тканинах верхньої та нижньої щелепи в середньому становить 31–34 мм рт. ст. ($p < 0,05$), досягає максимуму в зонах найменшої перфузії tcpO_2 .

3. Неінвазивний спосіб вимірювання напруження кисню і вуглекислого газу в тканинах відповідних ангіосом дає змогу кількісно прогнозувати, контролювати якість лікування при захворюваннях пародонта та відновлювальних втручаннях у щелепно-лицевій хірургії, ортодонтії.

Відомості про авторів:

Лучин І. І., аспірант каф. стоматології післядипломної освіти, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1573-4766

Криванич А. В., інтерн каф. стоматології післядипломної освіти, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1430-4270

Жеро Н. І., канд. мед. наук, доцент каф. стоматології післядипломної освіти, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8083-9310

Павук Ф. М., канд. мед. наук, асистент каф. онкології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6721-9806

Русин В. І., д-р мед. наук, професор каф. хірургічних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений лікар України.

ORCID ID: 0000-0001-5688-9951

Information about the authors:

Luchyn I. I., MD, Postgraduate Student of the Department of Stomatology of Post-Graduate Education, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Kryvanych A. V., MD, Intern of the Department of Stomatology of Post-Graduate Education, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Zhero N. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Stomatology of Post-Graduate Education, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Pavuk F. M., MD, PhD, Assistant of the Department of Oncology, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Rusyn V. I., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgical Diseases, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

References

1. Alsalleeh F, Alhadlaq AS, Althumiri NA, AlMousa N, BinDhim NF. Public Awareness of the Association between Periodontal Disease and Systemic Disease. *Healthcare (Basel)*. 2022;11(1):88. doi: 10.3390/healthcare11010088
2. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>
3. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:766944. doi: 10.3389/fcimb.2021.766944
4. Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Juliana IF. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. *Biomedicine*. 2022;10(10):2659. doi: 10.3390/biomedicine10102659
5. Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, Figueiredo LC, Malheiros Z, Stewart B, et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Braz Oral Res*. 2020;34(suppl 1):e026. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0026
6. Barry O, Wang Y, Wahl G. Determination of baseline alveolar mucosa perfusion parameters using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry in healthy adults. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(1):31-7. doi: 10.1080/00016357.2019.1645353
7. Lashari DM, Aljunaid MA, Ridwan RD, Diyatri I, Lashari Y, Qaid H, et al. The ability of mucoadhesive gingival patch loaded with EGCG on IL-6 and IL-10 expression in periodontitis. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2022;12(5):679-82. doi: 10.1016/j.jobcr.2022.08.007
8. Qi W, Zhuo M, Tian Y, Dawa Z, Bao J, An Y. Application of Intelligent Monitoring of Percutaneous Partial Oxygen Pressure in Evaluating the Evolution of Scar Hyperplasia. *J Healthc Eng*. 2021;2021:8241193. doi: 10.1155/2021/8241193
9. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 2. Art. No.: CD011123. doi: 10.1002/14651858.CD011123.pub2
10. Rother U, Lang W, Horch RE, Ludolph I, Meyer A, Gefeller O, et al. Pilot Assessment of the Angiosome Concept by Intra-operative Fluorescence Angiography After Tibial Bypass Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(2):215-21. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.11.024
11. Alexandrescu VA, Kerzmann A, Boesmans E, Holemans C, Defraigne JO. Angiosome concept for vascular interventions. In: *The Vasculome*. Elsevier; 2022. p. 403-12. doi: 10.1016/B978-0-12-822546-2.00020-4
12. Croo A, Versyck T, Duinlaeger A, Harth C, Vermassen F, Randon C. The impact of an angiosome-targeted revascularization on healing rate, limb salvage and survival in critical limb threatening ischemia. *Acta Chir Belg*. 2022;122(2):107-15. doi: 10.1080/00015458.2021.1881337
13. Charbonnier B, Maillard S, Sayed O, Baradaran A, Mangat H, et al. Biomaterial-Induction of a Transplantable Angiosome. *Adv Funct Mater*. 2020;30(1):1905115. doi: 10.1002/adfm.201905115
14. Stimpson AL, Dilaver N, Bosanquet DC, Ambler GK, Twine CP. Angiosome Specific Revascularisation: Does the Evidence Support It? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(2):311-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.07.027
15. Tovar N, Witek L, Neiva R, Marão HF, Gil LF, Atria P, et al. In vivo evaluation of resorbable supercritical CO₂-treated collagen membranes for class III furcation-guided tissue regeneration. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2019;107(5):1320-8. doi: 10.1002/jbmb.34225
16. Wen-Bo L, Chao Z, Shi J, Huang Q, Jia DD, Gao QM. Choke vessel growth in perforator flaps and the conception of angiosome. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2018;22(8):1261-6. doi: 10.3969/j.issn.2095-4344.0146
17. Taylor GI, Corlett RJ, Ashton MW. The Functional Angiosome: Clinical Implications of the Anatomical Concept. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(4):721-33. doi: 10.1097/PRS.0000000000003694
18. Cai B, Yuan R, Zhu GZ, Zhan WF, Luo CE, Kong XX, et al. Deployment of the Ophthalmic and Facial Angiosomes in the Upper Nose Overlaying the Nasal Bones. *Aesthet Surg J*. 2021;41(12):NP1975-85. doi: 10.1093/asj/sjab003

Місце інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу в лікуванні різних фенотипів хронічної серцевої недостатності

М. Ю. Колесник¹ ID 1,2,A,D,E,F, Я. Ю. Майстрович¹ ID *1,2,A,B,C,D,E

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка Запорізького державного медичного 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:

інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози, хронічна серцева недостатність, лікування.

Keywords:

sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, congestive heart failure, treatment.

Надійшла до редакції / Received: 08.12.2023

Після доопрацювання / Revised: 22.12.2023

Схвалено до друку / Accepted: 03.01.2024

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

***E-mail:** brightglory1@yahoo.com

Кількість пацієнтів із синдромом хронічної серцевої недостатності неухильно зростає в усьому світі, у тому числі в Україні. Майже 50 % хворих на серцеву недостатність мають збережену фракцію викиду лівого шлуночка. Останнім часом відбувся значний прогрес у діагностиці цього фенотипу серцевої недостатності, розроблено чимало діагностичних шкал і практично орієнтованих алгоритмів, проте питання щодо лікування залишається відкритим.

Мета роботи – узагальнити й проаналізувати результати широкомасштабних рандомізованих досліджень і висвітлити можливі патофізіологічні механізми, що лежать в основі «плейотропних» ефектів інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу – перший клас протидіабетичних препаратів, який продемонстрував покращення серцево-судинного прогнозу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка незалежно від наявності цукрового діабету.

Висновки. Доцільність призначення інгібіторів натрій-залежних котранспортерів глюкози 2 типу в когорті пацієнтів із серцевою недостатністю незалежно від фракції викиду лівого шлуночка має найвищий рівень доказовості. Патофізіологічні механізми, що лежать в основі цих ефектів, до кінця не з'ясовані. Подальші випробовування дадуть змогу виділити нові механізми дії, встановити потенційні взаємозв'язки між ними.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 60-67

The role of sodium – glucose cotransporter-2 inhibitors in the treatment of different phenotypes of chronic heart failure

M. Yu. Kolesnyk, Ya. Yu. Maistrovych

The number of patients with chronic heart failure syndrome is steadily increasing worldwide and Ukraine is not an exception. About 50 % of patients with heart failure have preserved ejection fraction of left ventricle. Recently, there has been significant progress in the diagnosis of this phenotype of heart failure, many diagnostic scales and practice-oriented algorithms have been developed, but the issue of treatment of chronic heart failure remains open.

Aim of the study. To summarize and analyze the results of large-scale randomized trials and to discuss the possible pathophysiological mechanisms underlying the “pleiotropic” effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are the first class of antidiabetic drugs that have demonstrated improved cardiovascular prognosis in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction regardless of the presence of diabetes mellitus.

Conclusions. The necessity of prescribing sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in a cohort of patients with heart failure, regardless of left ventricular ejection fraction, has the highest level of evidence. The pathophysiological mechanisms underlying these effects are not fully understood. Further trials will allow us to identify new mechanisms of action and establish potential relationships between them.

Modern medical technology. 2024;(1):60-67

Світовою тенденцією останніх років є прогресивне збільшення кількості пацієнтів із синдромом хронічної серцевої недостатності (ХСН), серед яких майже 50 % мають збережену фракцію викиду лівого шлуночка (ХСН збер. ФВ ЛШ) [1]. Поширеність, що постійно збільшується, значна захворюваність, висока смертність і, як наслідок, неухильне зростання витрат, пов'язаних із серцевою недостатністю

(CH), є величезним тягарем для системи охорони здоров'я в Україні та усьому світі. За останнє десятиліття відбувся значний прогрес у визначенні та методах діагностики ХСН збер. ФВ ЛШ, розроблено практично орієнтовані діагностичні алгоритми, зосереджені на комплексному застосуванні біомаркерів, методів візуалізації та функціонального тестування [2].

У численних дослідженнях підтверджено ефективність низки препаратів у лікуванні хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зниж. ФВ ЛШ) [3]. Проте впродовж тривалого часу жодне з великих рандомізованих клінічних випробувань, проведених серед пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ, не досягло позитивного результату, хоча деякі статистично значущі покращення визначені в окремих підгрупах.

Зокрема, у дослідженні PEP-CHF (The Perindopril in Elderly People With Chronic Heart Failure) низький рівень залучення та низька частота виникнення подій залишили невизначеним результат щодо впливу периндоприлу на захворюваність і смертність серед пацієнтів похилого віку, що мали ХСН збер. ФВ ЛШ [4]. У дослідженні CHARM-Preserved (Candesartan Cilexetil in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) кандесартан чинив лише помірний недостовірний вплив на зниження загальної кількості госпіталізацій з приводу СН серед пацієнтів із цим фенотипом синдрому [5]. У міжнародному багатоцентровому дослідженні III фази TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial) достовірно та суттєво зниження ризику розвитку первинної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин, реанімація після зупинки серця або госпіталізації з приводу СН) було зареєстровано тільки в пацієнтів, що були залучені в групу спіронолактону в центрах Північної та Південної Америки (BP 0,82, 95 % ДІ 0,69–0,98; $p = 0,026$), але не в інших географічних регіонах [3]. У дослідженні PARAGON-HF статистично значуще зниження ризику досягнення первинної кінцевої точки (госпіталізації з приводу загострення серцевої недостатності та кардіоваскулярної смертності) було досягнуто тільки в підгрупі жінок і серед осіб із фракцією викиду (ФВ) 45–57 % [6].

Отже, незважаючи на наявність патогенетично обґрунтованих показань до призначення антагоністів ренін-ангіотензин альдостеронової системи (РААС) при серцевій недостатності зі збереженою фракцією викиду ЛШ, наведені клінічні випробування продемонстрували нейтральні результати [4,5]. Ретроспективний перегляд досліджень дав змогу розрізнити підгрупи пацієнтів у межах синдрому, яким призначення блокаторів РААС може бути рекомендовано. Проте ці висновки залишаються предметом дискусій.

Вивчення ефективності препаратів інших класів, що позитивно зарекомендували себе в лікуванні ХСН зниж. ФВ ЛШ (дигоксин, силденафіл) також не виправдало покладених на них сподівань [7]. Все це спонукало до пошуку принципово нових підходів до лікування пацієнтів із ХСН збер. ФВ ЛШ. Найбільш перспективним класом препаратів, що може впливати на прогноз пацієнтів із цим фенотипом ХСН, є інгібітори натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу (iНЗКТГ–2), або гліфлозини.

Мета роботи

Узагальнити й проаналізувати результати широкомасштабних рандомізованих досліджень і висвітлити можливі патофізіологічні механізми, що лежать в основі «плейотропних»

ефектів інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2 типу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

Історія виникнення цього класу препаратів бере початок у XIX столітті з виділення екстракту кори коріння яблуні – флоризину. Спочатку вважали, що ця сполука має жарознижувальні властивості [8]. Проте пізніше виявили, що флоризин викликає глюкозурию, сприяє зниженню рівня цукру в крові, підвищує чутливість до інсуліну, що загалом позитивно впливає на вуглеводний обмін; це обґрунтувало перспективну концепцію щодо розроблення нових методів лікування цукрового діабету. Ці ефекти препарату зумовлені неселективною блокадою натрій-залежних котранспортерів глюкози.

Натрій-залежні котранспортери глюкози (НЗКТГ) є частиною великого сімейства симпортерів, що відповідають за полегшений транспорт різних розчинених речовин, якому сприяє позитивний градієнт натрію. Нині в організмі виявлено два типи натрій-глюкозних котранспортерів (НЗКТГ-1 та НЗКТГ-2). Котранспортери 2 типу майже виключно експресуються в нирковій тканині (у сегментах S1 та S2 проксимальних звивистих канальців), а котранспортери 1 типу, крім нирок (сегмент S3), переважно представлені в тонкому кишківнику, серці та скелетних м'язах [8,9].

У нирках ці протеїни відповідають за реабсорбцію 100 % відфільтрованої глюкози: на частку НЗКТГ-2 припадає до 90 % навантаження, решта 10 % поглинаються котранспортером 1 типу [10]. Загальна реабсорбція глюкози прямо пропорційна кількості відфільтрованої. Проте ця реабсорбційна здатність має природну межу, при перевищенні якої розвивається глюкозурія. У фізіологічних умовах «нирковий поріг фільтрації» відповідає концентрації глюкози в сироватці крові від 10,0 ммоль/л до 11,1 ммоль/л [10,11]. При хронічній гіперглікемії цей поріг може підвищуватись до 13,3 ммоль/л внаслідок збільшення експресії котранспортерів 2 типу. Це збільшення кількості НЗКТГ-2 викликає дезадаптивну реакцію, погіршуючи гіперглікемію, його вважають центральною ланкою в розвитку діабетичної нефропатії [8].

У доклінічних дослідженнях флоризину та його похідних визначили зниження рівня глюкози крові та глікованого гемоглобіну, зменшення мікроальбумінурії, втрату ваги у піддослідних тварин. Проте ці сполуки не були селективними до котранспортерів 2 типу, і їхня дія на кишковий НЗКТГ-1 викликала значні гастро-інтестинальні побічні ефекти та непереносність; це не дало змоги впровадити препарати в клінічну практику. Тому всі наступні розробки та пошуки були спрямовані на синтез сполук, вибірково до НЗКТГ-2.

Сьогодні чотири селективні інгібітори НЗКТГ-2 схвалені Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA): емпагліфлозин, дапагліфлозин, канагліфлозин та ертугліфлозин [9]. Перші два препарати зареєстровані в Україні. Крім того, ще кілька подібних сполук перебувають на стадії розробки і можуть бути схвалені найближчим часом. З чотирьох препаратів, схвалених FDA та EMA, емпагліфлозин має найбільшу селективність щодо НЗКТГ-2 порівняно з НЗКТГ-1 (5000:1 [12]), а дапагліфлозин, канагліфлозин та ертугліфлозин є менш селективними (>1400:1 [13]; 250:1 та 2200:1 відповідно [14]).

Препарати цього класу покращують глікемічний контроль шляхом підвищення екскреції глюкози нирками. Селективна блокада НЗКТГ-2 призводить до зниження ниркового порога глюкозурії до 4,44–6,67 ммоль/л. Щоб уникнути значних втрат енергії та знизити ризик стрімкого падіння рівня цукру крові котранспортери 1 типу компенсаторно збільшують свою активність з 10 % до 40 %. Це пояснює, чому інгібітори НЗКТГ-2 виводять у середньому близько 50 % відфільтрованої глюкози та в умовах нормоглікемії майже не спричиняють гіпоглікемічні стани [8, 11]. Отже, кількість глюкози, яку виводять нирки, залежить від концентрації глюкози в крові, а також від швидкості клубочкової фільтрації.

У клінічних дослідженнях лікування інгібіторами НЗКТГ-2 і в монотерапії, і в комбінації з іншими гіпоглікемічними препаратами зумовлювало значуще зниження рівня глікованого гемоглобіну (на 0,7–0,8 %), глюкози крові натще та постпрандальної глікемії [10, 11]. Зауважимо, що гіпоглікемічна активність препарату вища в пацієнтів із вищим вихідним рівнем глікованого гемоглобіну.

З 2008 року на вимогу FDA та з 2012 року на вимогу ЕМА всі протидіабетичні препарати мають підтвердити свою кардіометаболічну безпеку під час рандомізованих клінічних досліджень.

Першим дослідженням, що не тільки підтвердило безпеку досліджуваного препарату, але й реально змінило уявлення фахівців про менеджмент цукрового діабету (ЦД) 2 типу, стало EMPA-REG OUTCOME. Це дослідження здійснили в 590 клінічних центрах 42 країн за участю 7020 пацієнтів із ЦД 2 типу та перенесеними серцево-судинними захворюваннями. Учасники дослідження рандомізовані на 3 групи: перша отримувала 25 мг емплагліфлозину 1 раз на добу; друга – 10 мг емплагліфлозину за тією самою схемою; третя – плацебо 1 раз на день. Середня тривалість спостереження становила 3,1 року. За підсумками дослідження продемонстровано достовірне зниження ризику виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смертність, нефатальний інфаркт, нефатальний інсульт) – на 14 %; кардіоваскулярної смертності – на 38 %, частоти госпіталізацій з приводу серцевої недостатності – на 35 %, смертності від усіх причин – на 32 %. При цьому однакові кардіопротекторні властивості виявлено для обох доз (10 і 25 мг) препарату [15].

У програмі CANVAS (CANVAS/CANVAS R) з вивчення кардіоваскулярної безпеки канагліфлозину виявлені позитивні впливи на серцево-судинні результати (зниження ризику виникнення нефатального інфаркту міокарда чи інсульту, серцево-судинної смертності (3P MACE) та госпіталізації з приводу СН) були нівельовані зареєстрованим достовірним підвищенням ризику ампутацій і переломів нижніх кінцівок [16].

Дослідження DECLARE-TIMI 58 (дапагліфлозін) показало достовірне зниження частоти госпіталізацій з приводу серцевої недостатності на 27 % (і в групі пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в анамнезі, і в групі без них), а вплив на інші кінцеві точки (серцево-судинна смертність або смертність від усіх причин) не зафіксований [17].

Незважаючи на низку відмінностей у дизайні та групах пацієнтів, що були залучені, ретроспективний аналіз цих до-

сліджень дав змогу зробити висновок, що кардіопротекторні властивості, зокрема вплив на перебіг серцевої недостатності, є клас-специфічним ефектом, притаманним всім іНЗКТГ-2. Крім того, виявлені «плейотропні» ефекти пов'язані не тільки з гіпоглікемічною активністю препаратів. Все це обґрунтувало необхідність нових рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із розширенням когорти учасників шляхом залучення пацієнтів без встановленого діагнозу цукрового діабету.

DAPA-HF – перше міжнародне РКД, у якому вивчали вплив іНЗКТГ-2 на перебіг та наслідки СН у популяції пацієнтів із цукровим діабетом і без нього. У дослідження залучені 4744 пацієнти із 410 центрів у 20 країнах світу, що мали симптоми СН, які відповідали II–IV функціональному класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) та ФВ менше ніж 40 %. Пацієнтів на етапі рандомізації поділили на 2 групи: перша – крім базисної терапії, отримувала дапагліфлозін 10 мг/добу, друга – плацебо. Медіана спостереження становила 18 місяців. Дапагліфлозін достовірно перевершив плацебо в запобіганні виникненню первинної комбінованої кінцевої точки (госпіталізація з приводу СН, незаплановане звернення до медичного закладу через загострення СН, що потребувало внутрішньовенного введення діуретиків, або серцево-судинна смерть) (відношення ризиків (BP) 0,74; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,65–0,85, $p < 0,0001$) [18].

На тлі лікування дапагліфлозином зменшилась загальна кількість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (первинної та повторної) та серцево-судинної смерті: зареєстровано 567 випадків у групі дапагліфлозину порівняно з 742 випадками в групі плацебо (BP 0,75; ДІ 0,65–0,88, $p = 0,0002$). Особливу увагу привертає те, що результати, отримані в підгрупі пацієнтів із ЦД 2 типу, були аналогічні до результатів, отриманих у підгрупі без ЦД [18].

Рандомізоване подвійне сліпе дослідження III фази EMPEROR-Reduced здійснили у 520 центрах із 20 країн світу. Пацієнтів, що відповідали критеріям залучення (3730 осіб), поділили на 2 групи (у співвідношенні 1:1): перша група ($n = 1863$) – для лікування емплагліфлозином у дозі 10 мг/добу, друга ($n = 1867$) – плацебо. Серед учасників дослідження половина хворих мали цукровий діабет, 73 % – фракцію викиду лівого шлуночка 30 % або менше, 79 % – рівень NT-proBNP щонайменше 1000 пг/мл, 48 % мали розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) менше ніж 60 мл на хвилину на 1,73 м². Всі рандомізовані пацієнти отримували відповідне лікування СН, яке під час дослідження могло змінюватись на клінічний розсуд лікаря відповідно до потреб кожного хворого. Середній термін спостереження становив 16 місяців [19].

У цьому дослідженні емплагліфлозін асоціювався зі зниженням на 25 % комбінованого ризику серцево-судинної смерті або первинної госпіталізації з приводу серцевої недостатності (BP 0,75; 95 % ДІ 0,65–0,86; $p < 0,001$), що насамперед зумовлено зниженням на 31 % ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Оцінений окремо вплив досліджуваного препарату на серцево-судинну смертність був помірним і становив 8 % (BP 0,92; 95 % ДІ 0,75–1,12). Крім того, на фоні терапії емплагліфлозином спостерігали зниження загальної кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (BP 0,70; 95 % ДІ 0,58–0,85; $p < 0,001$) й уповільнення

темів зниження рШКФ – різниця між групами становила 1,73 мл/хв на 1,73 м² на рік (95 % ДІ 1,10–2,37; $p < 0,001$). Останній ефект супроводжувався меншим ризиком складних ниркових наслідків (хронічний діаліз / трансплантація нирки або розвиток термінальної стадії хронічної хвороби нирок). Ці переваги продемонстровано незалежно від супутньої терапії та наявності діабету [19].

Дизайн дослідження й отримані результати є зіставними з даними, що одержали під час DAPA-HF. У дослідженні DAPA-HF брали участь переважно пацієнти з легким або помірним ступенем систолічної дисфункції лівого шлуночка і підвищенням рівня натрійуретичного пептиду. У EMPEROR-Reduced результати застосування емпагліфлозину оцінювали в когорті учасників із тяжчим ступенем систолічної дисфункції лівого шлуночка та рівнем натрійуретичних пептидів. Препарати показали однаковий вплив на кінцеві точки незалежно від вихідного статусу ЦД. Як у цьому дослідженні, так і в DAPA-HF користь інгібітора НЗКТГ-2 для первинного комбінованого результату зумовлена передусім зменшенням кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності.

Одночасно з EMPEROR-Reduced здійснили дослідження EMPEROR-Preserved (рандомізоване плацебо-контрольоване випробування III фази), де вперше оцінювали вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на лікування ХСН збер. ФВ ЛШ. До дослідження залучили 5988 осіб, які мали документально підтверджену ХСН (NYHA II–IV) та збережену ФВ ЛШ ($> 40\%$), рандомізували на 2 групи: перша одержувала емпагліфлозин у дозі 10 мг/добу ($n = 2997$), друга – плацебо ($n = 2991$) як доповнення до базової терапії СН. Середній вік пацієнтів становив 72 роки, 45 % жінок. Дві третини пацієнтів мали ФВ ЛШ $\geq 50\%$, медіана ФВ ЛШ становила 54 %, майже половина пацієнтів мала цукровий діабет та рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² на початковому етапі [20].

Дизайн дослідження передбачав визначення трьох кінцевих точок: I – час до розвитку першого випадку серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності; II – загальна кількість госпіталізацій з приводу СН (первинна та повторні); III – оцінювання впливу на функцію нирок, яку визначали як зміну нахилу рШКФ. Термін спостереження в середньому становив 26,2 місяця [20].

Первинна кінцева подія виникла у 415 пацієнтів (13,8 %) у групі емпагліфлозину та у 511 (17,1 %) у групі плацебо (BP 0,79; 95% ДІ 0,69–0,90; $p < 0,001$). Первинний композитний результат у групі емпагліфлозину зумовлений насамперед зменшенням ризику первинної госпіталізації з приводу серцевої недостатності (відносне зниження ризику на 28 %). NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати) для запобігання одному первинному кінцевому результату в цьому випробуванні становила 31 (95 % ДІ 20–69). Статистична значущість поділу для первинної кінцевої точки між групою емпагліфлозину та групою плацебо визначена вже на 18 день лікування (на 18 день BP 0,41; 95% ДІ 0,17–0,99) [20].

Під час дослідження емпагліфлозин значно знижував загальну кількість госпіталізацій з приводу СН (BP 0,73; 95,04 % ДІ 0,61–0,88; $p < 0,0009$). Крім того, виявлено здатність емпагліфлозину достовірно сповільнювати зниження рШКФ. Під час лікування нахил зниження рШКФ з часом був повільнішим у групі емпагліфлозину порівняно з групою плацебо:

-1,25 мл/хв/1,73 м²/рік та -2,62 мл/хв/1,73 м²/рік відповідно (BP 1,36; 99,9 % ДІ 1,06–1,66; $p < 0,0001$) [20].

Зауважимо, що в пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, спостерігали початкове зниження показника рШКФ у перші тижні лікування, який надалі повернувся до вихідного рівня. Це підтверджує роль гемодинамічних змін у початковому впливі емпагліфлозину на рШКФ.

Аналіз попередньо визначених підгруп пацієнтів, класифікованих за ФВ ЛШ, наявністю цукрового діабету, віком або функцією нирок (до 20 мл/хв/1,73 м²) показав: емпагліфлозин мав подібний клінічний ефект для всієї когорти учасників.

Дослідження DELIVER – друге РКД, у якому отримано позитивні результати щодо впливу іНЗКТГ-2 на перебіг ХСН збер. ФВ ЛШ. До дослідження залучені 6263 пацієнти з серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка понад 40 % для отримання дапагліфлозину у дозі 10 мг один раз на добу ($n = 3131$) або плацебо ($n = 3132$) на додачу до звичайної терапії. Первинний результат – комбінований показник погіршення перебігу СН (яке визначали як незаплановану госпіталізацію з приводу СН або ургентну госпіталізацію з приводу СН) або серцево-судинної смерті. Оцінювали час до розвитку події. Впродовж періоду спостереження (медіана – 2,3 року) первинний кінцевий наслідок настав у 512 пацієнтів (16,4 %) з групи дапагліфлозину і в 610 учасників (19,5 %) у групі плацебо (BP 0,82; 95 % ДІ 0,73–0,92; $p < 0,001$). Головна перевага дапагліфлозину полягала у зменшенні кількості госпіталізацій із приводу СН із незначним впливом на серцево-судинну смертність. Ефект дапагліфлозину зберігався у всіх пацієнтів, включаючи підгрупи, визначені за фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), наявністю чи відсутністю ЦД [21].

Дослідження EMPEROR-Preserved та DELIVER мають багато спільних рис. По-перше, пацієнти, залучені в обидва дослідження, мали зіставний вік, середню ФВ ЛШ і рШКФ; частка пацієнтів із ФВ ЛШ також зіставна ($>60\%$). По-друге, в обох дослідженнях основний вплив на первинну кінцеву точку полягав у зменшенні кількості госпіталізацій з приводу СН, без значущого зниження смертності від ССЗ. По-третє, незважаючи на різні компоненти первинної кінцевої точки, відносне зниження, досягнуте в результатах, було аналогічним: 21 % для EMPEROR-Preserved порівняно з 18 % для DELIVER. Ретроспективний аналіз дослідження EMPEROR-Preserved з використанням подібної до визначеної в DELIVER кінцевої точки показав 24 % зниження відносного ризику.

Ці два дослідження дають переконливі докази переваг від застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю з помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка і ХСН збер. ФВ ЛШ, доповнюють результати, що отримані в пацієнтів із ХСН зі зниженою фракцією викиду. Крім того, у цих дослідженнях підтверджено, що зниження серцево-судинного ризику не залежить тільки від гіпоглікемічної активності гліфлозину і від функції нирок, а існують ще й інші додаткові механізми впливу, які нині остаточно не з'ясовані й потребують продовження вивчення.

Останнім часом опубліковану низку праць із поясненням можливих патофізіологічних механізмів, що лежать в основі «плейотропних» ефектів іНЗКТГ-2 [8,9,22–27]. Найбільш клі-

нічно обґрунтовані гіпотези включають покращення серцевого метаболізму та біоенергетики, діуретичні та нефропротекторні ефекти, зменшення запалення та серцевого фіброзу, вплив на обмін заліза, ремоделювання серця, антиішемічні властивості та метаболічні ефекти (втрата ваги, зниження артеріального тиску та рівня сечової кислоти крові).

Покращення метаболізму міокарда / кетогенна дія. За однією з гіпотез, іНЗКТГ-2 зміцують метаболізм міокарда в бік альтернативних джерел енергії. У фізіологічних умовах як субстрат для вироблення АТФ міокард використовує вільні жирні кислоти (до 70 %), глюкозу (до 20 %), меншою мірою – лактат, амінокислоти та кетонів тіла. При цьому серце здатне швидко «переключатися» з одного джерела енергії на інше залежно від доступності субстрату, навантаження, гормонального фону та рівня перфузії тканин. При розвитку серцевої недостатності ця «метаболічна гнучкість» порушується, тому міокард стає більш залежним від окиснення вільних жирних кислот, підвищене використання яких зумовлює надмірне утворення проміжних продуктів окиснення, надалі це спричиняє ригідність міокарда [28].

На фоні терапії гліфлозинами інсулін-незалежне зниження глікемії призводить до компенсаторного зниження рівня інсуліну в плазмі крові, кінцевим результатом чого є збільшення співвідношення глюкозону до інсуліну, яке зумовлює ліполіз і кетогенез. Крім того, блокада котранспортера глюкози 2 типу, ймовірно, порушує виведення кетонів тіл нирками шляхом зменшення їхньої клубочкової фільтрації одночасно зі стимуляцією каналцевої реабсорбції [29]. Підвищена концентрація кетонів тіл (зокрема β -гідроксибутирату) є альтернативним джерелом енергії для міокарда [28,30,31]. Кардіопротекторні ефекти цього субстрату є багатогранними: він підтримує цілісність мітохондрій, зменшуючи утворення активних форм кисню, стабілізує мембранний потенціал клітин, надаючи кардіоміоцитам антиаритмічний ефект [24].

Вплив іНЗКТГ-2 на нирки та діурез. Кардіоренальний синдром – це комплекс нерозривно пов'язаних патофізіологічних станів із залученням серця та нирок, коли гостре чи хронічне ураження одного органа призводить до порушення функції іншого, незалежно від того, який орган уражений першим. Так, у пацієнтів із СН дисфункція нирок може погіршити перебіг кардіальної патології через збільшення затримки натрію та рідини, нейрогуморальну активацію, анемію. Отже, вплив іНЗКТГ-2 на нирки може відігравати важливу роль в опосередкованні позитивного впливу на СН [22].

«Розумний» діуретичний ефект гліфлозинів зумовлений складними патогенетичними механізмами та не обмежується лише стимуляцією осмотичного діурезу, який має визначальне значення в перші дні лікування [32]. На фоні тривалої терапії іНЗКТГ-2 збільшення доставки натрію у дистальний відділ нефрону призводить до зниження активності РААС, внаслідок чого відбувається розширення аферентної артеріоли клубочка, зниження внутрішньогломерулярного тиску, зменшення гіперфільтрації. У перші тижні лікування клінічно це виявляється зниженням рШКФ у середньому на 2–4 мл/хв/1,73 м² з поступовим відновленням до вихідних значень через 6–12 місяців терапії [8]. У віддаленій перспективі це призводить до зменшення альбумінурії, збереження рШКФ.

Додатковим механізмом діуретичного ефекту гліфлозинів може бути зсув інсулін-глюкагонового співвідношення в бік останнього, що, як відомо, має натрійуретичні властивості, а підвищені концентрації інсуліну призводять до затримки рідини [33]. Підтвердженням цієї гіпотези може бути зниження постпрандіального «антинатрійурезу» з 15 % до 40 % у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу на фоні призначення емпагліфлозину, що виявили у чотиритижневому дослідженні [34]. Цей механізм дії іНЗКТГ-2, ймовірно, робить людей менш чутливими до щоденних коливань у споживанні натрію [32].

Крім того, відносно вища концентрація натрію в каналцях, ймовірно, підвищує ефективність «класичних» діуретиків і посилює дію препаратів, які модулюють тонус РААС. Це пояснює синергічну дію гліфлозинів у разі їх додаткового призначення. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні Matthew Griffin et al. терапія емпагліфлозином у добовій дозі 10 мг у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною стабільною СН призводила до значного посилення натрійурезу при додаванні до петльових діуретиків. Цей адитивний ефект зберігався впродовж 14-денного періоду спостереження, не залежав від ступеня глюкозурії, наявності чи відсутності порушення функції нирок, а також не супроводжувався додатковою активацією РААС [35].

Зменшення запалення та серцевого фіброзу. Запалення є одним із основних факторів розвитку та прогресування ХСН і зі збереженою, і зі зниженою ФВ, а рівень прозапальних цитокінів чітко корелює з тяжкістю захворювання [36,37]. Як відомо, медіатори запалення можуть викликати ендотеліальну дисфункцію та посилювати міокардальний фіброз. Продемонстроване на фоні терапії іНЗКТГ-2 покращення «запального» профілю у пацієнтів із ЦД потенційно може спричинити зниження активності фібротичних змін у міокарді [38,39,40]. Так, у доклінічному дослідженні дапагліфлозин мав виражену антифібротичну дію в постінфарктному серці щурів шляхом пригнічення синтезу колагену [41]. У праці S. Kang et al. показано: емпагліфлозин значно знижував профібротичну активність міофібробластів передсердь [42]. Зниження рівня глюкози може зменшити запальну відповідь макрофагів, оскільки останні використовують глюкозу як основне джерело енергії [43]. Крім того, не виключені глюкозозалежні механізми впливу на запальні шляхи.

NLRP3 (кріопірин) – цитозольний білок, який входить до складу однойменного багатобілкового олігомерного комплексу (інфласоми), що відповідає за активацію запальної відповіді шляхом підвищення секреції інтерлейкіну-1 β та інтерлейкіну-18. Результати нещодавніх доклінічних досліджень свідчать, що емпагліфлозин інгібує активність NLRP3-інфласоми незалежно від ступеня зниження рівня глюкози [44,45,46]. Чи є це прямим або опосередкованим впливом інгібіторів НЗКТГ-2 на NLRP3, достеменно не відомо. β -гідроксибутират є ефективним блокатором NLRP3-інфласоми. Оскільки інгібітори НЗКТГ-2 підвищують рівень циркулюючого β -гідроксибутирату, можливо, деякі з позитивних ефектів блокування НЗКТГ-2 можуть виникати вторинно внаслідок пригнічення кетоном NLRP3-опосередкованого запалення [30].

Вплив на обмін заліза та рівень гемоглобіну. Центральне місце в розвитку та прогресуванні кардіоренального синдрому належить анемії, що може бути і результатом, і причиною захворювання серця та нирок [47].

У численних дослідженнях підтверджено, що застосування іНЗКТГ-2 асоціюється з підвищенням гематокриту та рівня гемоглобіну, механізм якого достовірно не відомий [48]. Початкове зменшення об'єму циркулюючої плазми, зумовлене осмотичним діурезом, є транзиторним, а отже лише частково пояснює цей ефект. У праці Н. Ghanim et al. визначено, що застосування іНЗКТГ-2 (дапагліфлозину) посилює еритропоєз внаслідок пригнічення гепсидину та модуляції інших білків, що регулюють обмін заліза. Крім того, на фоні терапії дапагліфлозином впродовж 12 тижнів спостерігали зниження концентрації феритину та заліза в плазмі крові. Це опосередковано свідчить про збільшення мобілізації та утилізації внутрішньоклітинних запасів феритину для синтезу залізовмісних білків, зокрема гемоглобіну [49].

Отже, підвищення біодоступності, пов'язане з пригніченням гепсидину, а також активація транспортування й утилізації заліза в кровотворенні, напевне, є основними факторами, що зумовлюють підвищення гематокриту на тлі застосування іНЗКТГ-2.

Ремоделювання серця. Позитивний вплив гліфлозинів на ремоделювання ЛШ визначають як один із можливих патофізіологічних механізмів дії при СН. У нещодавно опублікованому метааналізі 13 клінічних досліджень за участю пацієнтів (n = 1437) із цукровим діабетом або СН встановлено, що іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин, дапагліфлозин і тофогліфлозин) достовірно покращують функцію ЛШ [50]. Так, виявили, що гліфлозини збільшують ФВ ЛШ на 2,458 %, зменшують масу міокарда ЛШ на 6,319 г, кінцевий систолічний об'єм ЛШ – на 8,44 мл, кінцевий діастолічний об'єм ЛШ – на 9,134 мл, а також індукують достовірне зменшення індексу об'єму лівого передсердя на 2,791 мл/м². Покращення функцій ЛШ насамперед спостерігали в пацієнтів, які одержували емпагліфлозин [51]. В аналогічному метааналізі, що здійснили Р. Theofilis et al., також підтверджено позитивний вплив інгібування НЗКТГ-2 на ремоделювання серця [52].

У дослідженнях із використанням спекл-трекінг ехокардіографії при всіх фенотипах СН спостерігали достовірне збільшення глобального позадвоного стрейну (GLS), що, як відомо, є маркером доклінічного ураження міокарда [32]. Цікаво, що цей ефект зберігався навіть без збільшення ФВ ЛШ.

Зменшення ішемії / реперфузійного пошкодження. В експериментальній роботі Ven G. Lim et al. виявлено, що тривале застосування блокаторів НЗКТГ-2 у діабетичних і недіабетичних щурів призводить до значного зменшення розміру інфаркту міокарда. Цей протиішемічний ефект гліфлозинів, імовірно, пов'язаний із впливом на кальмодулін-залежні кінази. Наслідком цього є покращення потоку Ca²⁺ в саркоплазматичному ретикулумі та підвищення скоротливості кардіоміоцитів [53,54]. Однак не з'ясовано, чи виникає такий ефект у людей.

Інші метаболічні ефекти

Втрата маси тіла. Застосування іНЗКТГ-2 у монотерапії та у складі комбінованої терапії призводить до втрати маси

тіла в середньому на 2–4 кг впродовж 6–12 місяців лікування [11,31]. Початкові зміни маси тіла пов'язані зі зменшенням об'єму циркулюючої крові, а віддалені ефекти зумовлені втратою енергії на фоні глюкозурії [8]. Так, внаслідок блокади НЗКТГ-2 за добу із сечею виводиться 60–90 г глюкози, що в перерахунок становить 240–360 ккал [9].

Артеріальний тиск. У клінічних дослідженнях із застосуванням іНЗКТГ-2 виявлено достовірне зниження артеріального тиску – і систолічного (від 1,66 до 6,90 мм рт. ст.), і діастолічного (від 0,88 до 3,50 мм рт. ст.) [55]. Вважають, що початкове зниження артеріального тиску зумовлене діуретичним ефектом, але довгострокові механізми можуть бути пов'язані з пригніченням РААС та втратою маси тіла. Зазначимо, що ці ефекти розвиваються незалежно від функції нирок.

Крім того, на фоні терапії іНЗКТГ-2 виявлено незначне, але достовірне **зниження концентрації сечової кислоти** в крові (в середньому на 5,9–17,8 %) [56]. Цей ефект прямо пропорційний ступеню глюкозурії та, ймовірно, зумовлений збільшенням екскреції сечової кислоти в каналцях нирок. Зауважимо, що урікозуричний ефект гліфлозинів не супроводжується підвищеним ризиком нефролітазу [57].

Продемонстроване у клінічних випробуваннях **зниження рівня альбумінурії**, імовірно, є наслідком зменшення внутрішньоклубочкового тиску, нормалізації системного артеріального тиску, покращення функції подоцитів. Цей механізм дії є незалежним і водночас адитивним при додатковому призначенні блокаторів РААС [58,59].

Висновки

1. Результати численних рандомізованих клінічних досліджень підтвердили безсумнівний позитивний вплив інгібіторів НЗКТГ-2 на перебіг і клінічний прогноз ХСН збер. ФВ ЛШ. Каскад змін, індукованих блокуванням котранспортеру глюкози 2 типу, виявився сприятливим у пацієнтів і з цукровим діабетом, і без нього.

2. Доцільність призначення препаратів цього класу у когорті пацієнтів із СН нині є беззаперечною. Однак механізми, що лежать в основі цих ефектів, остаточно не з'ясовано. Нові дослідження у цій галузі дадуть змогу визначити нові ефекти й механізми, а також встановити потенційні взаємозв'язки між ними.

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; ННМЦ «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

Майстрович Я. Ю., очний аспірант каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет; ННМЦ «Університетська клініка Запорізького державного медико-фармацевтичного університету», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9005-2864

Information about the authors:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Medical Educational and Scientific Center "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Maistrovych Ya. Yu., MD, PhD student, Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; Medical Educational and Scientific Center "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

1. Sun Y, Wang N, Li X, Zhang Y, Yang J, Tse G, et al. Predictive value of H2FPEF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2021;8(2):1244-52. doi: [10.1002/ehf2.13187](https://doi.org/10.1002/ehf2.13187)
2. Kolesnyk MY, Maistrovych YY. [Current diagnostic algorithms for chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Zaporozhye medical journal*. 2023;25(1):72-80. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1210.2023.1.270044](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.1.270044)
3. Rosano GM, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the heart failure association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872-81. doi: [10.1002/ehfj.2206](https://doi.org/10.1002/ehfj.2206)
4. Kjeldsen SE, von Lueder TG, Smiseth OA, Wachtell K, Mistry N, Westheim AS, et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2020;75(1):23-32. doi: [10.1161/hypertensionaha.119.14057](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.14057)
5. Kuno T, Ueyama H, Fujisaki T, Briasoulis A, Takagi H, Briasoulis A. Meta-analysis evaluating the effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2020;125(8):1187-93. doi: [10.1016/j.amjcard.2020.01.009](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.009)
6. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, et al. Angiotensin-NEPRILYSIN inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi: [10.1056/nejmoa1908655](https://doi.org/10.1056/nejmoa1908655)
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: [10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368)
8. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors mechanisms of action: A Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:777861. doi: [10.3389/fmed.2021.777861](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.777861)
9. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 inhibitors: A review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(16):2965. doi: [10.3390/ijerph16162965](https://doi.org/10.3390/ijerph16162965)
10. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(2):78-89. doi: [10.1177/1479164114561992](https://doi.org/10.1177/1479164114561992)
11. Rosas-Guzman J, Rosas-Saucedo J, Romero-Garcia A. SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus treatment. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(1):8-18. doi: [10.2174/1574887111666160829145810](https://doi.org/10.2174/1574887111666160829145810)
12. Liki Control [Internet]. JARDIANCE® UA/14980/01/01 [updated 2023 Dec 3; cited 2024 Jan 2]. Available from: <https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?%5B35733%5D>
13. Liki Control [Internet]. FORXIGA® UA/13302/01/01 [updated 2024 Jan 3; cited 2024 Jan 2]. Available from: <https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?%5B28467%5D>
14. Cinti F, Moffa F, Impronta F, Cefalo CM, Sun VA, Sorice GP, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2905-19. doi: [10.2147/DDDT.S114932](https://doi.org/10.2147/DDDT.S114932)
15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi: [10.1056/nejmoa1504720](https://doi.org/10.1056/nejmoa1504720)
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. doi: [10.1056/nejmoa1611925](https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925)

17. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1880-2. doi: [10.1056/nejmc1902837](https://doi.org/10.1056/nejmc1902837)
18. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: [10.1056/nejmoa1911303](https://doi.org/10.1056/nejmoa1911303)
19. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. *New N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi: [10.1056/nejmoa2022190](https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190)
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: [10.1056/nejmoa2107038](https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038)
21. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *New N Engl J Med*. 2022;387(12):1089-98. doi: [10.1056/nejmoa2206286](https://doi.org/10.1056/nejmoa2206286)
22. Lam CSP, Chandramouli C, Ahojva J, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e013389. doi: [10.1161/JAHA.119.013389](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013389)
23. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJ, Boulton DW. Why do sglt2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? a differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;20(3):479-87. doi: [10.1111/dom.13126](https://doi.org/10.1111/dom.13126)
24. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1108-14. doi: [10.2337/dc16-0330](https://doi.org/10.2337/dc16-0330)
25. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure. *JAMA Cardiol*. 2017;2(9):1025. doi: [10.1001/jamacardio.2017.2275](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2275)
26. Patoulias D, Fragakis N, Rizzo M. The therapeutic role of SGLT-2 inhibitors in acute heart failure: From pathophysiological mechanisms to clinical evidence with pooled analysis of relevant studies across safety and efficacy endpoints of interest. *Life*. 2022;12(12):2062. doi: [10.3390/life12122062](https://doi.org/10.3390/life12122062)
27. Brust-Sisti L, Rudawsky N, Gonzalez J, Brunetti L. The role of sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *Pharmacy*. 2022;10(6):166. doi: [10.3390/pharmacy10060166](https://doi.org/10.3390/pharmacy10060166)
28. Verma S, McMurray JJ. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018;61(10):2108-17. doi: [10.1007/s00125-018-4670-7](https://doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7)
29. Sitina M, Lukes M, Sramek V. Empagliflozin-associated postoperative mixed metabolic acidosis. case report and review of pathogenesis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1). doi: [10.1186/s12902-023-01339-w](https://doi.org/10.1186/s12902-023-01339-w)
30. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-44. doi: [10.1016/j.jacbs.2020.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.02.004)
31. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: The pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2016;60(2):215-25. doi: [10.1007/s00125-016-4157-3](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4157-3)
32. Natali A, Nesti L, Tricò D, Ferrannini E. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiac structure and function: A narrative review of clinical evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):196. doi: [10.1186/s12933-021-01385-5](https://doi.org/10.1186/s12933-021-01385-5)
33. Ceriello A, Genovese S, Mannucci E, Gronda E. Glucagon and heart in type 2 diabetes: New perspectives. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):123. doi: [10.1186/s12933-016-0440-3](https://doi.org/10.1186/s12933-016-0440-3)
34. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Barsotti E, Clerico A, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(6):771-6. doi: [10.2337/dc16-2724](https://doi.org/10.2337/dc16-2724)
35. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure. *Circulation*. 2020;142(11):1028-39. doi: [10.1161/circulationaha.120.045691](https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.045691)
36. Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation. *Circ Res*. 2016;119(1):159-76. doi: [10.1161/circresaha.116.308030](https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308030)
37. Mehta JL, Pothineni NV. Inflammation in heart failure. *Hypertension*. 2016;68(1):27-9. doi: [10.1161/hypertensionaha.116.07307](https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.07307)
38. Iannantuoni F, M. de Marañon A, Diaz-Morales N, Falcon R, Bañués C, Abad-Jimenez Z, et al. The SGLT2 inhibitor Empagliflozin ameliorates the inflammatory profile in type 2 diabetic patients and promotes an antioxidant response in leukocytes. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(11):1814. doi: [10.3390/jcm8111814](https://doi.org/10.3390/jcm8111814)

39. Heerspink HJ, Perco P, Mulder S, Leierer J, Hansen MK, Heinezel A, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: A potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia*. 2019;62(7):1154-66. doi: [10.1007/s00125-019-4859-4](https://doi.org/10.1007/s00125-019-4859-4)
40. Leng W, Wu M, Pan H, Lei X, Chen L, Wu Q, et al. The SGLT2 inhibitor Dapagliflozin attenuates the activity of ROS-NLRP3 inflammasome axis in steatohepatitis with diabetes mellitus. *Ann Transl Med*. 2019;7(18):429. doi: [10.21037/atm.2019.09.03](https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.03)
41. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:298-310. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035)
42. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct effects of Empagliflozin on extracellular matrix remodelling in human cardiac myofibroblasts: Novel translational clues to explain Empa-Reg Outcome results. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):543-53. doi: [10.1016/j.cjca.2019.08.033](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.08.033)
43. Grubić Rotkvić P, Cigrovski Berković M, Bulj N, Rotkvić L. Minireview: Are SGLT2 inhibitors heart savers in diabetes? *Heart Fail Rev*. 2019;25(6):899-905. doi: [10.1007/s10741-019-09849-3](https://doi.org/10.1007/s10741-019-09849-3)
44. Lee Y, Kim SR, Han DH, Yu HT, Han YD, Kim JH, et al. Senescent T cells predict the development of hyperglycemia in humans. *Diabetes*. 2018;68(1):156-62. doi: [10.2337/db17-1218](https://doi.org/10.2337/db17-1218)
45. Ye Y, Jia X, Bajaj M, Birnbaum Y. Dapagliflozin attenuates na⁺/h⁺ exchanger-1 in cardiofibroblasts via AMPK activation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(6):553-8. doi: [10.1007/s10557-018-6837-3](https://doi.org/10.1007/s10557-018-6837-3)
46. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, Darwesh AM, et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13(1):e006277. doi: [10.1161/circheartfailure.119.006277](https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006277)
47. Kravchun PH, Ryndina NH. Syndrom kardiorenalnoi anemii [Cardiorenal anemia syndrome]. Kharkiv, Ukraine: FOP Mezina V.V.; 2018.
48. Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2021;54(4):827-41. doi: [10.1007/s11255-021-02943-2](https://doi.org/10.1007/s11255-021-02943-2)
49. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgaa057. doi: [10.1210/clinem/dgaa057](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa057)
50. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1). doi: [10.1186/s12933-018-0775-z](https://doi.org/10.1186/s12933-018-0775-z)
51. Shi FH, Li H, Shen L, Xu L, Ge H, Gu ZC, et al. Beneficial effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on left ventricular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;107(4):1191-203. doi: [10.1210/clinem/dgab834](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab834)
52. Theofilis P, Antonopoulos AS, Katsimichas T, Oikonomou E, Siasos G, Aggeli C, et al. The impact of SGLT2 inhibition on imaging markers of cardiac function: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022;180:106243. doi: [10.1016/j.phrs.2022.106243](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106243)
53. Lim VG, Bell RM, Arjun S, Kolatsi-Joannou M, Long DA, Yellon DM. SGLT2 inhibitor, Canagliflozin, attenuates myocardial infarction in the diabetic and Nondiabetic heart. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):15-26. doi: [10.1016/j.jacbs.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.10.002)
54. Mustroph J, Wagemann O, Lucht CM, Trum M, Hammer KP, Sag CM, et al. Empagliflozin reduces ca/calmodulin-dependent kinase ii activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):642-8. doi: [10.1002/ehf2.12336](https://doi.org/10.1002/ehf2.12336)
55. Dalama B, Mesa J. New oral hypoglycemic agents and cardiovascular risk. crossing the metabolic border. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(11):1088-97. doi: [10.1016/j.rec.2016.07.008](https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.07.008)
56. Epstein B, Rosenwasser R, Sutton D, Choksi R, Sultan. SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2013;453. doi: [10.2147/dmso.s34416](https://doi.org/10.2147/dmso.s34416)
57. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1291-8. doi: [10.1111/dom.13670](https://doi.org/10.1111/dom.13670)
58. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-46. doi: [10.1056/nejmoa2024816](https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816)
59. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, Groop P-H, Cooper ME, Kaspers S, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(9):1860-70. doi: [10.1007/s00125-016-4008-2](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4008-2)

Хантавірусна інфекція у дитини: клінічний випадок

М. Ю. Курочкін¹ ID^{1,A,B,D,F}, А. Г. Давидова¹ ID^{*1,B,C,D,E}, Л. М. Боярська¹ ID^{1,E,F}, В. М. Капуста² ID^{2,B}, С. М. Кошель² ID^{2,B}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, 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:

хантавірусна інфекція, хвороба антитіл до базальних мембран, дитина, діагностика.

Keywords:

Hantavirus infections, anti-glomerular basement membrane disease, child, diagnosis.

Надійшла до редакції / Received: 16.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2024

Схвалено до друку / Accepted: 08.02.2024

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest:

authors have no conflict of interest to declare.

*E-mail:

annadavydova1978@gmail.com

Хантавірусна інфекція – рідкісне зоонозне вірусне захворювання, перебіг якого характеризується гарячкою, інтерстиційною пневмонією, гострою дихальною, нирковою та серцевою недостатністю та розладами травного тракту.

Мета роботи – ознайомити лікарів-практиків із випадком перебігу хантавірусної інфекції в дитини.

Матеріали і методи. Дитина перебувала на лікуванні у КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (м. Запоріжжя). Виконали клінічні та біохімічні аналізи крові, мікробіологічні, рентгенологічні та ультразвукові дослідження на обладнанні лікарні, а також визначили імуноглобуліни M і G до хантавірусу методом імунофлуоресцентного аналізу в умовах референс-лабораторії.

Результати. Дитина у спекотну погоду купалась у стоячій заплаві річки Дніпро. Хвороба розпочалася з підвищення температури тіла. Дитина надійшла зі скаргами на головний біль, підвищення температури, біль в епігастрії, блювоту та випорожнення з домішками крові, задишку, кашель, кров у мокротинні, біль у м'язах, зниження діурезу. Під час огляду стан дитини визначили як тяжкий: тахіпное, періоральний ціаноз, зниження сатурації крові, помірна тахікардія, субфебрильна лихоманка. Лабораторно визначено лейкоцитоз, анемію, тромбоцитопенію, прискорення швидкості зсідання еритроцитів, підвищений рівень прокальцитоніну та креатиніну крові, гіперкоагуляцію. Інструментально діагностовано правобічну інтерстиційну пневмонію та виразку дванадцятипалої кишки. Позитивний результат щодо хантавірусної інфекції підтвердили рівні імуноглобулінів M і G до хантавірусу та зростання їх титрів у динаміці. Комплексна інтенсивна терапія сприяла відносно швидкому одужанню дитини.

Висновки. Критеріями діагностики хантавірусної інфекції з пульмональним і нирковим синдромами є наявність інтерстиційного набряку легень, лихоманки з міалгіями, артралгіями, цефалгією, нудотою, блюванням і головним болем, надалі спостерігають розвиток олігурії. Характерні нейтрофільний лейкоцитоз, анемія, тромбоцитопенія, підвищення гематокриту, протеїнурія, мікрогематурія. Для підтвердження діагнозу ефективним є визначення імуноглобулінів M і G до хантавірусу та їхньої динаміки. Хантавірусна інфекція – досить рідкісна патологія для України. Клінічні описи захворювань, що нечасто трапляються в практичній діяльності, корисні для лікарів і сприятимуть швидшому діагностичному пошуку.

Сучасні медичні технології. 2024. № 1(60). С. 68-72

Hantavirus infection in a child: clinical case

M. Yu. Kurochkin, A. H. Davydova, L. M. Boiarska, V. M. Kapusta, S. M. Koshel

Hantavirus infection is a rare zoonotic viral disease characterized by fever, interstitial pneumonia, acute respiratory failure, respiratory distress syndrome, acute heart failure, renal failure and digestive tract disorders.

The aim of the work is to acquaint practitioners with the case of hantavirus infection in a child.

Materials and methods. The child was treated at Zaporizhzhia City Pediatric Hospital No. 5. He underwent clinical and biochemical blood tests, microbiological, radiological and ultrasound examinations using hospital equipment. Determination of immunoglobulins M and G to hantavirus by immunofluorescence analysis was conducted in a reference laboratory.

Results. The child was admitted with complaints of headache, fever, epigastric pain, vomiting and stools with blood, shortness of breath, cough, blood in sputum, muscle pain, decreased diuresis. Laboratory findings included leukocytosis, anemia, thrombocytopenia, elevated ESR, elevated procalcitonin and creatinine levels, and hypercoagulability. Instrumentally, right-sided interstitial pneumonia and duodenal ulcer were diagnosed. The positive result for hantavirus infection was confirmed by the levels of immunoglobulins M and G to hantavirus and the increase in their titers in the dynamics. Comprehensive intensive care resulted in relatively rapid recovery of the child.

Conclusions. The criteria for the diagnosis of hantavirus infection with pulmonary and renal syndromes are: the presence of interstitial pulmonary edema, fever with myalgias, arthralgias, cephalgia, nausea, vomiting and

headache, followed by oliguria. Neutrophilic leukocytosis, anemia, thrombocytopenia, increased hematocrit, proteinuria, and microhematuria are characteristic. Determination of IgM and G to hantavirus and their dynamics is effective for confirming the diagnosis. Hantavirus infection is rather rare in Ukraine. Clinical discussions of diseases that are rarely occurring in practice are useful for physicians and will facilitate a faster diagnostic search.

Modern medical technology. 2024;(1):68-72

Хантавірусна інфекція – зоонозне вірусне захворювання, спричинене *Hantavirus Hantaan, Seoul, Dobrava* (Belgrade), *Saaremaa, Amur* або *Puumala*, що належать до РНК-вірусів. Вірус здобув назву від річки Хантаан, де під час Корейської війни в 1950-х роках був описаний перший великий спалах цієї інфекції [1].

Щороку реєструють від 60 000 до 150 000 випадків захворювання, поширеність становить від 0,4 до 1,0 випадку на 100 000 населення [2]. За статистичними даними, захворювання частіше діагностують у дорослих, і лише 10–15 % припадає на дитячий вік, але, ймовірно, такі дані пов'язані з гіподіагностикою та недостатністю знань щодо захворювання [1].

Інфікування хантавірусом насамперед пов'язують із контактом із гризунами, через потрапляння частинок їхньої сечі або слини, що містять вірус, всередину людського організму. Втім, описано також поодинокі випадки передачі вірусу від людини до людини. Інкубаційний період хантавірусної інфекції становить від 2–3 тижнів до 45–50 днів у деяких випадках [1,3,4].

У патогенезі захворювання провідну роль відіграє реплікація вірусу в ендотеліальних клітинах, що викликає «синдром капілярного витоку», а також розвиток «цитокінового шторму» за участю IL-6, IL-8, IL-10, TNF і IFN- γ , що спрямований на знищення інфікованих клітин. Це призводить передусім до ураження капілярів легень і клубочків нирок, викликає набряк легень, протеїнурію, анемію та тромбоцитопенію як наслідок мікротромбозу та внутрішньосудинної гіперкоагуляції [1,4,5].

Клінічний перебіг хантавірусної інфекції характеризується гарячкою, двобічною інтерстиційною пневмонією, гострою дихальною недостатністю, респіраторним дистрес-синдромом, гострою серцевою недостатністю та розладами травного тракту. Інфікована людина може відчувати на ранніх стадіях втому, лихоманку та болі у м'язах. Пізніше з'являється кашель і задишка. Цей варіант перебігу захворювання називають хантавірусним пульмональним або кардіопульмональним синдромом [2,6].

Ще одним проявом тяжкого перебігу хвороби є геморагічна лихоманка з нирковим синдромом [5,7]. Її симптомами є сильні головні болі, біль у спині та животі, лихоманка, озноб, нудота та помутніння зору, а також порушення роботи нирок, зокрема протеїнурія, порушення водно-електролітного балансу, гіповолемія та артеріальна гіпотензія [1,8].

Летальність при ускладненнях хантавірусної інфекції може становити від 1–3 % при геморагічній лихоманці з нирковим синдромом і до 50 % у випадках фульмінантного розвитку дихальної недостатності при хантавірусному кардіопульмональному синдромі [4,6].

До діагностичних критеріїв при хантавірусному кардіопульмональному синдромі належить наявність інтер-

стиційного або альвеолярного некардіогенного набряку легень із підтвердженням за допомогою рентгенографії та ультразвукового дослідження грудної клітки. Для клінічного аналізу крові характерні помірний нейтрофільний лейкоцитоз і тромбоцитопенія, підвищення гематокриту. У біохімічному аналізі при цьому синдромі можливе помірне підвищення АЛТ, АСТ, лактатдегідрогенази, а також гіпоальбумінемія. В аналізі сечі при цьому варіанті перебігу реєструють мінімальні зміни. При варіанті перебігу у формі геморагічної лихоманки з нирковим синдромом діагностичним критерієм є початок захворювання з лихоманки, що супроводжується міалгіями, артралгіями, цефалгією, нудотою, блюванням і головним болем, надалі визначають розвиток олігурії. Для лабораторних показників характерні тромбоцитопенія, протеїнурія, мікрогематурія, а також анемія та гіпоальбумінемія. Для підтвердження діагнозу в обох випадках використовують серологічні тести та/або полімеразну ланцюгову реакцію. Біопсія нирок не є обов'язковим діагностичним тестом [1,5].

У лікуванні хантавірусної інфекції використовують препарат рибавірин, у тяжких випадках кардіопульмонального синдрому проводять штучну вентиляцію легень та екстракорпоральну мембранну оксигенацію, в тяжких випадках геморагічної лихоманки з нирковим синдромом необхідним є тривалий гемодіаліз [4]. Розробляють терапію за допомогою моноклональних антитіл та сироватки. У комплексній терапії застосовують кортикостероїди, антикоагулянти та обов'язкову корекцію водно-електролітного балансу для запобігання шоку та гіпотензії [5].

Мета роботи

Ознайомити лікарів-практиків із випадком перебігу хантавірусної інфекції в дитини.

Матеріали і методи дослідження

Дитина перебувала на лікуванні у відділенні анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу (ВАІТ та ХД) Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради. Дитині виконали клінічні та біохімічні аналізи крові, здійснили мікробіологічні, рентгенологічні й ультразвукові дослідження на обладнанні лікарні. Діагноз хантавірусної інфекції підтверджено визначенням імуноглобулінів класів М і G до хантавірусу методами імунофлуоресцентного аналізу та імуноблотингу в умовах референс-лабораторії з діагностики ВІЛ/СНІДу, вірусних та особливо небезпечних патогенів (м. Київ).

Від батьків дитини отримали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

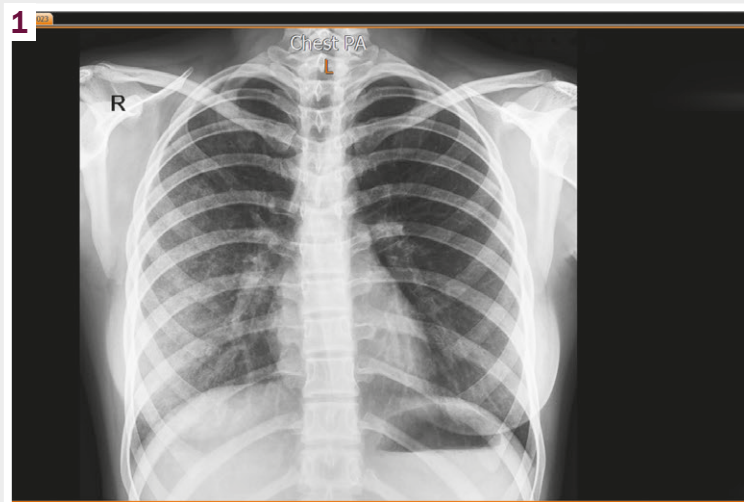


Рис. 1. Рентгенограма грудної клітки при надходженні дитини до ВАІТ та ХД.

Результати

Дитина К. (14 років) надійшла до ВАІТ та ХД з такими скаргами: головний біль, підвищення Т до 38,5 °С, біль в епігастральній ділянці, блювота з домішками крові; задишка, нечастий кашель з домішками крові у мокротинні, неможливість глибокого вдиху; рідкі випорожнення з домішками крові до 5 разів на добу, біль у м'язах ніг (гомілки) і рук.

З анамнезу хвороби відомо, що дитина двічі (за 2 тижні і за 2 дні) до клінічних проявів хвороби у спекотну погоду купалась у стоячій заправі річки Дніпро. Хвороба розпочалась з підвищення температури до 38,6 °С, дитина приймала жарознижувальні та протизапальні препарати парацетамол і німесулід, проте стан погіршувався. Анамнез життя без значущих особливостей, зрідка хворіла на ГРВІ, росла і розвивалась відповідно до віку.

Об'єктивно під час огляду у ВАІТ та ХД стан дитини визначили як тяжкий внаслідок наявності симптомів гострої дихальної недостатності II ступеня. Привернуло увагу тахіпноє – 28–30 за хвилину, зниження сатурації крові до 90–92 %, помірна тахікардія (частота серцевих скорочень – 100–120 за хвилину), субфебрильна лихоманка. Шкіра та слизові оболонки блідо-рожевого кольору, визначили періоральний ціаноз. Під час аускультатії в легенях вислуховували помірне ослаблення дихання у нижніх відділах, хрипів не було. Функції кровообігу визначено як напружено компенсовані: тахікардія до 120 ударів за хвилину, помірна артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск 145–150/80 мм рт. ст.). Під час пальпації живіт помірно болючий в епігастральній ділянці. При подальшому спостереженні привернуло увагу зниження погодинного діурезу до 0,7–0,5 мл/кг/год.

У загальному аналізі крові виявили помірний лейкоцитоз із нейтрофільним зсувом лейкоформули до 34 % паличкоядерних форм, прискорення швидкості зсідання еритроцитів до 38 мм/год, тромбоцитопенію $80 \times 10^3/\text{л}$ та помірну гіпохромну анемію (еритроцити – $3,3 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – 85 г/л). У загальному аналізі сечі виявлено ознаки гломерулонефриту:

протеїнурія – 0,2 г/л, циліндрурія, еритроцитурія до 300 клітин у полі зору. Біохімічні показники електролітів не відрізнялись від нормальних, але визначили гіперазотемію (креатинін – 326 мкмоль/л), а рівень калію – у межах норми. Це свідчило про початкові прояви гострої ниркової недостатності, що не потребували негайного гемодіалізу. Дані коагулограми свідчили про розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) у стадії гіперкоагуляції: фібриноген А – 7 г/л (при нормі 2–4 г/л); розчинні фібрин-мономерні комплекси – 10 ум. од. (норма – до 4 ум. од.). Рівень прокальцитоніну як маркера бактеріального навантаження підвищений – 2,97 нг/мл; суттєво підвищеними виявились також маркери активності гострого запалення: С-реактивний протеїн і серомукоїди. Зазначимо, що протягом перших п'яти діб інтенсивної терапії більшість наведених показників повернулись до значень, близьких до референтних.

За результатами рентгенографії грудної клітки підтверджено правобічну інтерстиційну полісегментарну пневмонію (рис. 1). При ультразвуковому дослідженні виявлено невиражену гепатоспленомегалію, непрямі ехографічні ознаки інтерстиційного набряку легень (інтерстиційна інфільтрація). На фіброгастроуденоскопії виявлено еритематозну гастропатію, гостру виразку позацибулінного відділу 12-палої кишки.

Проведено консилиум у складі професора – дитячого інфекціоніста, професора – дитячого анестезіолога, завідувача ВАІТ та ХД, педіатра, епідеміолога. За висновком консилиуму, імовірно, наявна геморагічна лихоманка з нирковим синдромом (хантавірусна інфекція), тяжкий перебіг.

Оскільки в дитини були симптоми водночас і легеневого, і ниркового синдрому, необхідно було у вкрай стислий термін здійснити диференційну діагностику між хантавірусною інфекцією, COVID-19 і його ускладненнями [9, 10] та пневморенальним синдромом Гудпасчера (геморагічний легенево-нирковий синдром, або хвороба антитіл до базальних мембран). Синдром Гудпасчера – прогресивне аутоімунне захворювання, що виявляють за поєднанням легеневої і ниркової геморагій, призводить до інтерстиційної пневмонії з гострою дихальною

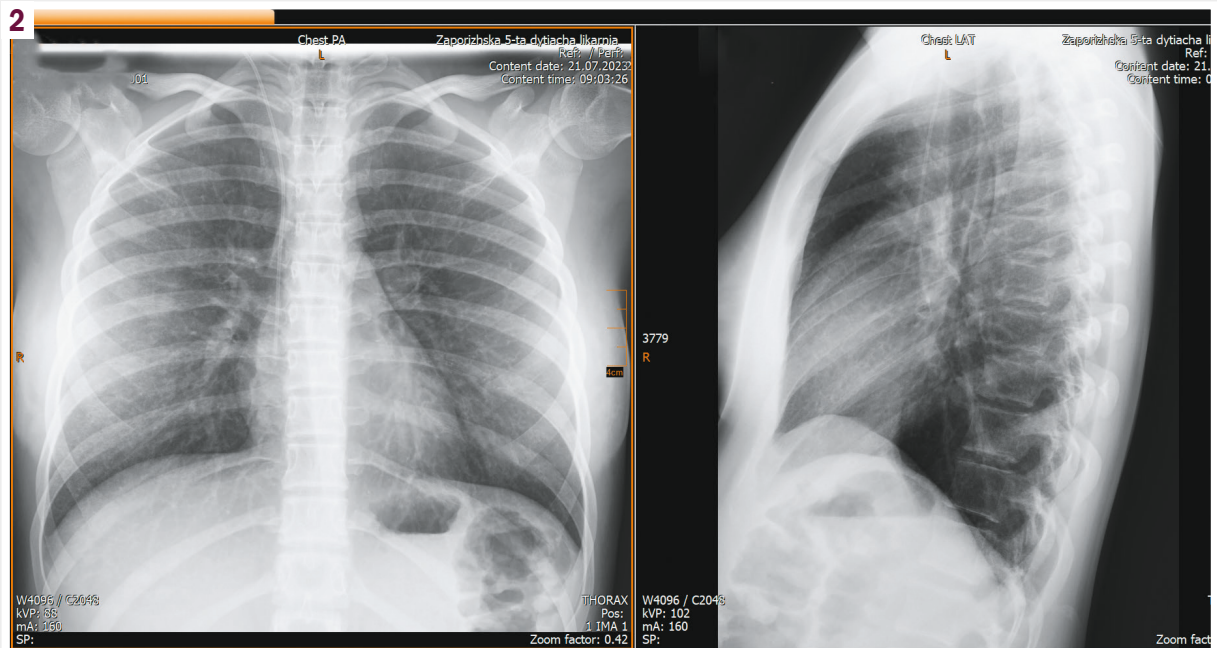


Рис. 2. Рентгенограма грудної клітки в динаміці (через 7 діб).

недостатністю та до ниркової недостатності [11, 12, 13]. Головна лабораторна ознака синдрому Гудпасчера – виявлення антитіл до базальної мембрани клубочків нирок, а також антитіл до базальної мембрани альвеол [13, 14].

У результаті серологічного дослідження виявили, що IgG до COVID-19 позитивні (+); IgM до COVID-19 негативні (-); антитіла до базальної мембрани капілярів клубочків нирок IgG (anti-GBM) негативні. Відтак зробили висновок, що, імовірно, дитина раніше безсимптомно переохворіла на COVID-19, про що свідчили позитивні IgG-антитіла; пневморенальний синдром Гудпасчера не підтверджено. Отже, у результаті диференційної діагностики визначено ймовірність саме хантавірусної інфекції.

Надалі позитивний результат щодо наявності хантавірусної інфекції підтверджено визначенням імуноглобулінів класів M та G до хантавірусу: титр IgM становив 1:160, IgG – 1:80. У динаміці (при повторенні через тиждень) титр антитіл до хантавірусу підвищився: IgM – 1:320, IgG – 1:320. Таке зростання титрів свідчило про активний період перебігу хантавірусної інфекції в дитини.

Отже, встановили остаточний клінічний діагноз: геморагічна лихоманка з нирковим синдромом – хантавірусна інфекція, тяжкий перебіг – гострий тубулоінтерстиційний нефрит із порушенням функції нирок (гостре ураження нирок), гостра виразка позацибулінового відділу 12-палої кишки, правобічна полісегментарна пневмонія.

Дитина одержала таку інтенсивну терапію: дотацію кисню через назальні канюлі, кортикостероїди (преднізолон 3 мг/кг), антибактеріальну терапію, гемостатики коротким курсом, враховуючи геморагічні прояви хвороби, сечогінні препарати (фуросемід 0,5–1,0 мг/кг/добу), нативну одногрупну плазму з замісною метою (як джерело факторів згортання крові й

антитромбіну-III, який є коферментом гепарину). Зважаючи на суттєве зниження тромбоцитів, призначення гепарину (для усунення гіперкоагуляції та покращення капілярної перфузії) відкладено на 3 доби, тільки після зростання рівня тромбоцитів у периферичній крові гепарин призначено у дозі 100 Од/кг/добу.

Надалі клініко-лабораторні прояви дихальної та ниркової недостатності, ДВЗ-синдрому регресували. При проведенні рентген-контролю органів грудної клітки на 7 добу лікування у ВАІТ та ХД виявили позитивну динаміку – регрес пневмонічної інфільтрації (рис. 2). Стан дитини значно покращився, вона переведена до профільного відділення, згодом виписана додому в задовільному стані.

Обговорення

Найбільша небезпека у перебігу захворювання, на наш погляд, полягала у можливості аутоімунного ураження нирок і легень, коли симптом «кровохаркання» є патогномічним у 50–70 % випадків. Складність діагностики полягала передусім у відносно низькій частоті хантавірусної інфекції в минулі роки та відсутності в співробітників лікарні досвіду з діагностики й лікування цієї патології. Крім цього, у місті немає лабораторій, що мають можливості для діагностики такої патології. Однак клінічна симптоматика була характерною та відповідала діагностичним критеріям і пульмонального синдрому, і геморагічної лихоманки з нирковим синдромом, що є характерними для хантавірусної інфекції. Лабораторні дослідження зрештою підтвердили діагноз.

Спершу увагу клініцистів привернула схожість симптоматики при хантавірусній інфекції в дитини та при синдромі Гудпасчера, а саме розвиток інтерстиційної пневмонії та

гломерулонефриту. Втім інтенсивна терапія при цих двох станах кардинально відрізняється (плазмаферез при синдромі Гудпасчера для видалення з організму аутоантитіл і наступне призначення цитостатиків) [15]. Швидка диференційна діагностика виключила COVID-19 і пневморенальний синдром Гудпасчера, дала змогу зосередитись на лікуванні основного захворювання.

Комплексна консервативна інтенсивна терапія без застосування екстракорпоральних методів детоксикації – плазмаферезу та гемодіалізу – сприяла відносно швидкому одужанню дитини. Важливу роль відіграли ефективна антибактеріальна терапія, застосування сечогінних препаратів, кортикостероїдів, прямих антикоагулянтів, а також оксигенотерапія. Дитина перебувала на лікуванні у ВАІТ та ХД протягом 10 днів, загальний курс лікування в стаціонарі до повного одужання становив 27 днів.

Висновки

1. Критеріями діагностики хантавірусної інфекції з пульмональним і нирковим синдромами є наявність інтерстиційного набряку легень, лихоманки з міалгіями, артралгіями, цефалгією, нудотою, блюванням і головним болем, надалі спостерігають розвиток олігурії. Характерні нейтрофільний лейкоцитоз, анемія, тромбоцитопенія, підвищення гематокриту, протеїнурія, мікрогематурія. Для підтвердження діагнозу ефективним є визначення імуноглобулінів М і G до хантавірусу та їхньої динаміки.

2. Хантавірусна інфекція – досить рідкісна патологія для України. Клінічні описи захворювань, що нечасто трапляються в практичній діяльності, корисні для лікарів і сприятимуть швидшому діагностичному пошуку.

Перспективи подальших досліджень. Практичне значення наведеного клінічного випадку полягає в інформуванні лікарів щодо сучасних можливостей діагностики та диференційної діагностики рідкісної патології дитячого віку.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку», держреєстрація № 0120U101143 (2019–2024).

Подяки

Завідувачу кафедри дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, д-ру мед. наук, професору Олені Усачовій.

Відомості про авторів:

Курочкін М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-3536-9775

Давидова А. Г., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6689-5121

Боярська Л. М., канд. мед. наук, професор, зав. каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2297-7635

Капуста В. М., зав. відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу, Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-4138-7207

Кошель С. М., лікар-епідеміолог, Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-5779-2959

Information about the authors:

Kurochkin M. Yu., MD, PhD, Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Davydova A. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Boiarska L. M., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Kapusta V. M., Head of the Anesthesiology and Intensive Care and Chronic Dialysis Unit, Communal Non-commercial Enterprise "City Children's Hospital No. 5" Zaporizhzhia City Council, Ukraine.
Koshel S. M., MD, Epidemiologist Communal Non-commercial Enterprise "City Children's Hospital No. 5" Zaporizhzhia City Council, Ukraine.

References

- Mocanu A, Cajvan AM, Lazaruc TI, Lupu VV, Florescu L, Lupu A, et al. Hantavirus Infection in Children-A Pilot Study of Single Regional Center. *Viruses*. 2023;15(4):872. doi: 10.3390/v15040872
- Faisal S, Badshah SL, Sharaf M, Abdalla M. Insight into the Hantaan virus RNA-dependent RNA polymerase inhibition using in-silico approaches. *Mol Divers*. 2023;27(6):2505-22. doi: 10.1007/s11030-022-10567-6
- Milholland MT, Castro-Arellano I, Suzán G, Garcia-Peña GE, Lee TE Jr, Rohde RE, et al. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts. *Ecohealth*. 2018;15(1):163-208. doi: 10.1007/s10393-017-1305-2
- Yang B, Yang KD. Immunopathogenesis of Different Emerging Viral Infections: Evasion, Fatal Mechanism, and Prevention. *Front Immunol*. 2021;12:690976. doi: 10.3389/fimmu.2021.690976
- Lupuşoru G, Lupuşoru M, Ailincăi I, Bernea L, Berechet A, Spătaru R, et al. Hanta hemorrhagic fever with renal syndrome: A pathology in whose diagnosis kidney biopsy plays a major role (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(3):984. doi: 10.3892/etm.2021.10416
- Llah ST, Mir S, Sharif S, Khan S, Mir MA. Hantavirus induced cardiopulmonary syndrome: A public health concern. *J Med Virol*. 2018;90(6):1003-9. doi: 10.1002/jmv.25054
- Flórez-Álvarez L, de Souza EE, Botosso VF, de Oliveira DBL, Ho PL, Taborda CP, et al. Hemorrhagic fever viruses: Pathogenesis, therapeutics, and emerging and re-emerging potential. *Front Microbiol*. 2022;13:1040093. doi: 10.3389/fmicb.2022.1040093
- Lu S, Zhu N, Guo W, Wang X, Li K, Yan J, et al. RNA-Seq Revealed a Circular RNA-microRNA-mRNA Regulatory Network in Hantaan Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:97. doi: 10.3389/fcimb.2020.00097
- Riabokon OV, Furyk OO, Kalashnyk KV. A case of severe COVID-19 and influenza co-infection. *Zaporozhye medical journal*. 2023;25(5):477-82. doi: 10.14739/2310-1210.2023.5.277452
- Mammas IN, Drysdale SB, Charalampous C, Koletsis P, Papatheodoropoulou A, Koutsafiki C, et al. Navigating paediatric virology through the COVID19 era (Review). *Int J Mol Med*. 2023;52(3):83. doi: 10.3892/ijmm.2023.5286
- Dowsett T, Oni L. Anti-glomerular basement membrane disease in children: a brief overview. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(8):1713-9. doi: 10.1007/s00467-021-05333-z
- Naylor RW, Morais MRPT, Lennon R. Complexities of the glomerular basement membrane. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(2):112-27. doi: 10.1038/s41581-020-0329-y
- Rohm CL, Acree S, Shrivastava A, Saberi AA, Lovett L. Antibody-Negative Relapse of Goodpasture Syndrome with Pulmonary Hemorrhage. *Case Reports in Medicine*, 2019;2019:2975131. doi: 10.1155/2019/2975131
- Saha BK. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: A state of the art review. *Respiratory Medicine*, 2021;176:106234. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106234
- Menzi CP, Bucher BS, Bianchetti MG, Ardissino G, Simonetti GD. Management and outcomes of childhood Goodpasture's disease. *Pediatric Research*, 2018;83(4):813-7. doi: 10.1038/pr.2017.315