

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar (США), Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, "Джерело"

ТОМ 28, № 2 (110)

2024

Редакційна колегія:

головний редактор Геруш І.В.,
Беліков О.Б., Боднар О.Б., Бойчук Т.М., Ванчуляк О.Я.,
Гринчук Ф.В., Давиденко І.С., Іващук О.І., Ілащук Т.О.,
Коваль Г.Д., Колоскова О.К.,
Кривецький В.В. (заступник головного редактора),
Максим'юк В.В., Пашковська Н.В.,
Проняєв Д.В. (відповідальний секретар), Сидорчук Л.П.,
Сокольник С.В., Ташук В.К., Ткачук С.С.,
Федів О.І., Цигикало О.В., Шкварковський І.В.

Чернівці: БДМУ, 2024

Редакційна рада:
К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),
Герхард Дамман (Швейцарія),
Збігнев Копанські (Польща),
Дірк Брутцерт (Бельгія),
Раду Крістіан Дабіша (Румунія),
Віктор Ботнару (Молдова), І.М. Катеренюк (Молдова),
Наталія Мельник (Чехія)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради
Буковинського державного медичного університету
(протокол № 15 від 25.06.2024 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник)
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald) – науково-практичний
журнал, що рецензується заснований у лютому
1997 р. Видається 4 рази на рік.
Мова видання: українська, англійська.
Сфера розповсюдження загальнодержавна,
зарубіжна. Свідectво про державну
реєстрацію: серія КВ №15684-4156 ПР
від 21.09.2009. Наказом Міністерства освіти і
науки України від 17 березня 2020 року № 409
журнал “Буковинський медичний вісник”
включено до категорії "Б" (медичні
спеціальності – 222) переліку наукових
фахових видань України

Витяг з реєстру суб’єктів у сфері медіа –
реєстрантів, виданий Буковинському
державному медичному університету,
м. Чернівці, код ЕДРОПУ 02010971.
Ідентифікатор медіа R30-03255. Назва
медіа «Буковинський медичний вісник»
«Bukovinian Medical Herald». Рішення
Національної ради України з питань
телебачення і радіомовлення про
реєстрацію від 28.03.2024 № 1037.
Адреса редакції: 58002, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2
Тел.: (0372) 55-37-54, 52-39-63
Факс: (0372) 55-37-54
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua
Адреса електронної версії журналу в
Internet: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/>

АНАЛІЗ КОНФЛІКТІВ У МЕДИЧНІЙ ГАЛУЗІ: АКТУАЛЬНІСТЬ СЬОГОДЕННЯ

А.С. Бідучак, В.В. Горачук, Аль Салама Мухамед Васек Обейд, М.Б. Миронюк, Ж.А. Чорненко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: конфлікти в медицині, медичні працівники, частота виникнення, вирішення конфліктів.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 3-7.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.1

E-mail:

biduchak.anzhela@bsmu.edu.ua

gorachuk@ukr.net

avasekobejd@gmail.com

mmyroniuk777@gmail.com

chornenka.zhanetta@bsmu.edu.ua

Резюме. З урахуванням надзвичайної важливості медичної допомоги для громадського здоров'я, вирішення конфліктних ситуацій у медичних установах стає невідкладною потребою. Важливою складовою стратегії управління конфліктами в медичній галузі є не лише врегулювання вже виниклих конфліктів, але і їхнє передбачення та їм запобігання. Для досягнення цієї мети необхідно впровадження системи раннього виявлення конфліктів, підвищення рівня комунікаційних навичок у медичному персоналі, а також вдосконалення системи управління персоналом та розподілу ресурсів у медичних установах.

Мета дослідження – вивчити думку керівників закладів охорони здоров'я Чернівецької області щодо частоти виникнення конфліктів у медичних колективах та участь керівника в конфліктній ситуації.

Матеріал і методи. З використанням статистичних та медико-епідеміологічних методів проведено аналіз анонімних анкет 48 медичних керівників та 1146 пацієнтів з метою вивчення кореляційного взаємозв'язку (коефіцієнт Крамера) конфліктних ситуацій з ефективністю роботи закладів охорони здоров'я.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що конфлікти періодично виникають серед медичних працівників, за даними 47,2% - 60,6% опитаних усіх вікових категорій, а дуже часто – за даними 15,2% осіб 36-55 років, 17,7% відповідей осіб 18-35 років та 22,85 осіб віком 56 років і старше. Найбільш активно брали участь у конфлікті особи вікових категорій 36-55 років та 56 років і старше (52,8-58,3% відповідей), а особи вікової категорії 18-35 років доволі часто є пасивними спостерігачами (37,5%) та не беруть участі у конфліктах (25,0%).

Отримані результати підтвердили необхідність розробки та впровадження науково обґрунтованих профілактичних методів з метою вдосконалення організації процесу запобігання та управління медичними конфліктами на регіональному рівні, і подальшої їх імплементації в роботу медичних установ.

Висновки. Отже, у сучасному світі, де ставлення до медичної допомоги та вимоги до неї неперервно зростають, вирішення конфліктів у медичних установах є невідкладною потребою. Актуальність проблеми конфліктів у медичній галузі необхідно розуміти та приділяти їй відповідну увагу та ресурси для забезпечення ефективного функціонування медичних установ і забезпечення високої якості медичної допомоги.

ANALYSIS OF CONFLICTS IN THE MEDICAL INDUSTRY: TODAY'S RELEVANCE

A.S. Biduchak, V.V. Gorachuk, Al Salama Muhamed Vasek Obeid, M.B. Myroniuk, Zha.A. Chornenka

Key words: conflicts in medicine, medical workers, frequency of occurrence, resolution of conflicts.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 3-7.

Resume. Given the extreme importance of medical care for public health, resolving conflict situations in medical institutions becomes an urgent need. An important component of the conflict management strategy in the medical field is not only the resolution of conflicts that have already arisen but also their anticipation and prevention. To achieve this goal, it is necessary to implement a system for early detection of conflicts, improve the communication skills of medical staff, as well as improve the system of personnel management and allocation of resources in medical institutions.

The purpose of the research is to study the opinion of the heads of health care institutions of the Chernivtsi region regarding the frequency of conflicts in medical teams and the participation of the head in a conflict situation.

Material and methods. With the use of statistical and medical-epidemiological

Оригінальні дослідження

methods, an analysis of anonymous questionnaires of 48 medical managers and 1146 patients was carried out in order to study the correlation relationship (Kramer coefficient) of conflict situations with the efficiency of the work of health care institutions.

Results and discussion. It was established that conflicts periodically arise among medical workers, according to 47.2% - 60.6% of respondents of all age categories, and very often - according to 15.2% of people aged 36-55, 17.7% of responses of people 18- 35 years old and 22.85 people aged 56 years and older. Persons aged 36-55 years and 56 years and older take the most active part in the conflict (52.8-58.3% of responses), while persons aged 18-35 years are quite often passive observers (37.5%) and do not participate in conflicts (25.0%).

The obtained results confirmed the need to develop and implement scientifically based preventive methods in order to improve the organization of the process of prevention and management of medical conflicts at the regional level, and their further implementation in the work of medical institutions.

Conclusions. Therefore, in today's world, where attitudes towards medical care and demands for it are constantly growing, conflict resolution in medical institutions is an urgent need. The urgency of the problem of conflicts in the medical field must be understood and appropriate attention and resources must be given to it to ensure the effective functioning of medical institutions and high quality of medical care.

Вступ. Медична галузь, безсумнівно, є однією з найбільш вимогливих та складних сфер людської діяльності. Її особливості, які включають високий рівень відповідальності, постійний стрес та необхідність швидких і точних рішень, створюють середовище, де конфлікти можуть виникати на всіх рівнях. Актуальність проблеми конфліктів у медичній галузі набуває особливого значення в сучасному світі, де вимоги до якості медичної допомоги постійно зростають, а ресурси та час стають дедалі більш обмеженими [1].

Однією з ключових причин виникнення конфліктів у медичних установах є різноманітність інтересів та цінностей між учасниками медичного процесу. Лікарі, медичні сестри, адміністратори, пацієнти та їхні родичі мають різні очікування щодо якості та обсягу наданої медичної допомоги, що може призводити до конфліктів у робочому середовищі. Крім того, нерідко конфлікти виникають у зв'язку з нестачею ресурсів, перевантаженням персоналу, а також через відсутність чіткої комунікації та недоліки в системі управління персоналом [2].

Мета дослідження – вивчити думку керівників закладів охорони здоров'я Чернівецької області щодо частоти виникнення конфліктів у медичних колективах та участь керівника в конфліктній ситуації.

Матеріал і методи. З використанням статистичних та медико-епідеміологічних методів проведено аналіз анонімних анкет 48 медичних керівників та 1146 пацієнтів з метою вивчення кореляційного взаємозв'язку (коефіцієнт Крамера) конфліктних ситуацій з ефективністю роботи закладів охорони здоров'я.

Результати дослідження та їх обговорення

Медична сфера відома своєю складністю та високим рівнем відповідальності. Конфлікти в медичній галузі можуть виникати з різних причин і мати різноманітні наслідки для учасників та сторін,

залучених до медичного процесу. Аналіз конфліктних ситуацій у медицині є важливим завданням для розуміння причин їх виникнення та розвитку, а також для виявлення шляхів їх вирішення та запобігання їм у майбутньому [3,4].

З метою виявлення конфліктної поведінки в закладі охорони здоров'я, відповідно до чергового завдання дослідження, проведено соціологічне опитування серед обраних цільових груп населення (керівники, медичні директори, завідувачі відділень, лікарі), які висловили свою думку (анонімне анкетування) із зазначеної проблеми [5].

Відповіді щодо частоти виникнення конфліктів у розрізі вікових категорій були такими (рис. 1):

- у віковій категорії 18-35 років: дуже часто – 17,7%; періодично – 48,1%; іноді – 29,4%; майже ніколи – 9,5%;

- у віковій категорії 36-55 років: дуже часто – 15,2%; періодично – 60,6%; іноді – 17,8%; майже ніколи – 6,4%;

- у віковій категорії 56 років і старше: дуже часто – 22,8%; періодично – 47,2%; іноді – 26,0%; майже ніколи – 3,9%.

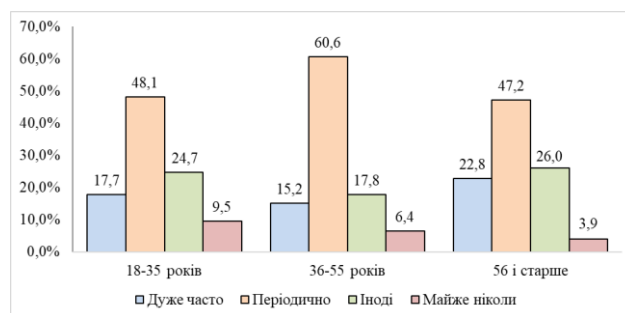


Рис. 1. Частота виникнення конфліктів у медичному колективі, за відповідями респондентів різних вікових груп (у відсотках)

Тобто, конфлікти періодично виникають серед медичних працівників, за даними 47,2% -60,6% опитаних усіх вікових категорій, а дуже часто – за даними 15,2% осіб 36-55 років, 17,7% відповідей осіб 18-35 років та 22,85 осіб віком 56 років і старше.

Відповіді на запитання «Чи брали Ви участь у конфліктній ситуації?» відповіді респондентів розподілились так:

- 18-35 років: активно брали участь – 37,5%; не брали участі – 25,0%; пасивно спостерігали – 37,5%;
- 36-55 років: активно брали участь – 58,3%; не брали участі – 25,0%; пасивно спостерігали – 16,7%;
- 56 років і старше: активно брали участь – 52,8%; не брали участі – 22,%; пасивно спостерігали – 25,0% (рис. 2).

Результати відповідей доводять, що найбільш активно брали участь у конфлікті особи вікових категорій 36-55 років та 56 років і старше (52,8-58,3% відповідей), а особи вікової категорії 18-35 років доволі часто є пасивними спостерігачами (37,5%) та не брали участі в конфліктах (25,0%).

Також нас цікавила поведінка, як керівників медичних установ, так і пацієнтів у різних конфліктних ситуаціях, та методи їх вирішення. Для аналізу зв'язку між групами запитань використовували коефіцієнт спряженості Крамера (коли зміна однієї змінної

відображається у зміні іншої, і він стає очевидним, коли на певне явище впливає не один, а кілька факторів).

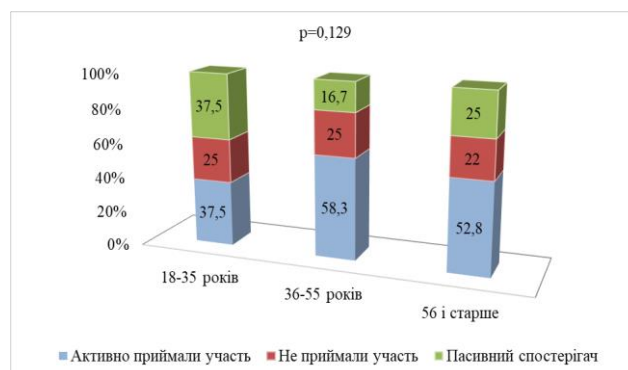


Рис. 2. Розподіл відповідей респондентів на запитання «Чи брали Ви участь у конфліктній ситуації?» (у відсотках)

Група питань для лікарів-керівників «Як часто виникають конфлікти у Вашому колективі?» та «Чи брали ви участь у конфліктній ситуації?» встановила середній зв'язок при розрахунку коефіцієнта кореляції Крамера $C=0,457$ (при $p=0,002$) (табл. 1).

Таблиця 1

Оцінка кореляційного зв'язку між групами запитань: «Як часто виникають конфлікти у Вашому колективі?» та «Чи брали ви участь у конфліктній ситуації?»

Запитання		Як часто виникають конфлікти у Вашому колективі? $C=0,457$ ($p=0,002$)		
Чи брали ви участь у конфліктній ситуації?	Варіанти відповіді	активно	не брав+спостерігач	Усього
	часто+постійно	17	3	20
	іноді+рідко	11	17	28
	Усього	28	20	48

Це свідчить про те, що опитувані вважають, що конфлікти в колективі виникають часто й активно беруть у них участь.

Метою останнього запитання анкети було з'ясування «Чи потрібно медичним працівникам навчатися вирішувати конфліктні ситуації?». Варіанти відповідей наступні: 100,0% респондентів вікової категорії 18-35 років зазначила, що «так»; 83,3% опитаних у вікових категоріях 36-55 років та 56 років і старше відповіли «так» та 16,7% – «ні» (рис. 3).

Таким чином, результати опитування працівників і керівників закладів охорони здоров'я довели наявність проблем в управлінні конфліктами в колективах, які негативно впливають на психоемоційний мікроклімат, організаційну культуру та комунікації з пацієнтами. Є необхідність мобілізувати управлінські резерви щодо удосконалення цієї складової менеджменту з метою посилення захисту прав пацієнтів, створення сприятливих умов для взаєморозуміння між пацієнтом і закладом охорони здоров'я, підвищення довіри пацієнта до системи охорони здоров'я й авторитету

надавачів медичних послуг.

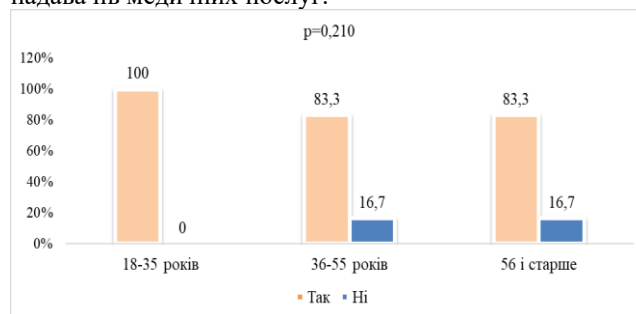


Рис. 3. Розподіл відповідей респондентів на запитання «Чи потрібно медичним працівникам навчатися вирішувати конфліктні ситуації?» (у відсотках)

Метою наступного запитання було з'ясувати у респондентів «Чи можливо, на Вашу думку, вирішити конфлікт, не обмежуючи права і почуття гідності всіх учасників конфлікту?».

Оригінальні дослідження

Варіанти відповідей респондентами розподілилися таким чином: 18-35 років: «так» – 12,5%; «ні» – 87,5%; 36-55 років: «так» – 41,7%; «ні» – 58,3%; 56 років і старше: «так» – 33,3%; «ні» – 66,7% (рис. 4).

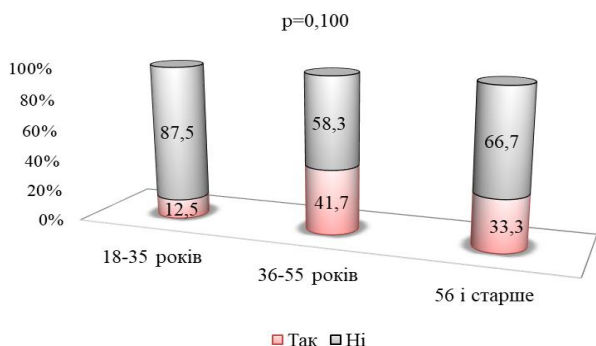


Рис. 4. Розподіл відповідей респондентів на запитання «Чи можливо, на Вашу думку, вирішити конфлікт, не обмежуючи права і почуття гідності всіх учасників конфлікту?» (у відсотках)

Аналіз результатів показує, що від 58,0% до 88,0% вважають, що неможливо вирішити конфлікт, не обмежуючи права і почуття гідності всіх учасників конфлікту, а від 13,0% до 42,0% вважають, що це цілком можливо.

Отже, коли в медичній комунікації порушується право на гідність, що може призвести в деяких випадках до комунікативних збоїв між лікарем-пацієнтом чи лікарем-лікарем, то керівнику медичного закладу, де сталася така ситуація, необхідно ухвалювати відповідні управлінські рішення та заходи щодо запобігання виникненню конфліктів з метою збереження медичної репутації серед колег та пацієнтів.

Не встановлено кореляційного зв'язку для групи питань «Чи потрібно медичним працівникам навчатися вирішувати конфліктні ситуації?» та «Чи можливо вирішити конфлікт, не обмежуючи права і почуття гідності всіх людей, задіяних у конфлікті?» – коефіцієнт кореляції Крамера $C=0,151$ (при $p=0,295$) (табл. 2).

Таблиця 2

Оцінка кореляційного зв'язку між групами запитань: «Чи потрібно медичним працівникам навчатися вирішувати конфліктні ситуації?» та «Чи можливо вирішити конфлікт, не обмежуючи права і почуття гідності всіх людей, задіяних у конфлікті?»

Запитання	Варіанти відповіді	Чи потрібно медичним працівникам навчатися вирішувати конфліктні ситуації?		
		$C=0,151$ ($p=0,295$)		
Чи можливо вирішити конфлікт, не обмежуючи права і почуття гідності всіх людей, задіяних у конфлікті?	Так	18	2	20
	Ні	22	6	28
	Усього	40	8	48
	Усього	40	8	48

Це свідчить про те, що обидві групи респондентів (і ті, які вважають, що можливо вирішити конфлікт, не обмежуючи права і почуття гідності всіх людей, задіяних в конфлікті, та ті, які вважають, що це неможливо) вважають, що медичним працівникам (особливо керівникам) потрібно навчатися вирішувати конфліктні ситуації.

Отже, аналіз конфліктних ситуацій у медицині є необхідним для розуміння та ефективного вирішення проблем, що виникають у медичній практиці. Шляхи запобігання та управління конфліктами в медичних установах сприяють забезпеченню якості медичної допомоги та покращенню співпраці між медичним персоналом та пацієнтами.

Висновок. Отже, оцінка кореляційного зв'язку серед груп питань серед керівників показала, що в колективі конфлікти виникають часто й керівники активно беруть у них участь, а серед пацієнтів встановлено, що зазвичай конфліктують ті пацієнти, які не задоволені результатами надання медичної допомоги.

Перспективи подальших досліджень. Становить інтерес подальшого спостереження за моніторингом конфліктних ситуацій у закладах охорони здоров'я з розробкою функціонально-організаційної моделі управління конфліктами та корекції дій медичних працівників на випадок подання на них скарг від пацієнтів (родичів пацієнтів).

Список літератури

1. Войлісовська В. Конфлікт та його причини. Електронний журнал «Держслужбовець». 2016;9. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://i.factor.ua/ukr/journals/ds/2016/september/issue-9/article-21398.html>.
2. Дудкін ПД, Мосій ОБ, Владимир ОМ. Організаційна поведінка. Аспекти ефективного підприємництва. Тернопіль: ФОП Паляниця В.А.; 2015. 252 с.
3. Лехан ВМ, Крячкова ЛВ, Борвінко ЕВ. Яким повинен бути сучасний управлінець у сфері охорони здоров'я. Україна. Здоров'я нації. 2016;4:139-45.
4. Позднякова ЛЮ, Гриценко НВ. Управління конфліктами: конспект лекцій. Харків: УкрДУЗТ; 2018. 74 с.
5. Чубова П. Аналіз наукових підходів до вивчення стилю управління сучасного керівника. Науковий вісник Херсонського

державного університету. Серія: Психологічні науки. 2017;1(2):166-70.

References

1. Voilisovs'ka V. Konflikt ta yoho prychny [Conflict and its causes]. Elektronnyi zhurnal «Derzhsluzhbovets'». 2016;9. [Internet]. Available from: <https://i.factor.ua/ukr/journals/ds/2016/september/issue-9/article-21398.html>. (in Ukrainian).
2. Dudkin PD, Mosii OB, Vladymyr OM. Orhanizatsiina povedinka. Aspekty efektyvnoho pidpriemnytstva [Organizational behavior. Aspects of effective entrepreneurship]. Ternopil: FOP Palianytsia V.A.; 2015. 252 p. (in Ukrainian).
3. Lekhan VM, Kriachkova LV, Borvinko EV. Yakym povynen buty suchasnyi upravlinets' u sferi okhorony zdorov'ia [What should a modern manager in the field of health care be like]. Ukraina. Zdorov'ia natsii. 2016;4:139-45. (in Ukrainian).
4. Pozdniakova LO, Hrytsenko NV. Upravlinnia konfliktamy: konspekt leksii [Conflict management: lecture notes]. Kharkiv: UkrDUZT; 2018. 74 p. (in Ukrainian).
5. Chubova II. Analiz naukovykh pidkhodiv do vuvchennia styliu upravlinnia suchasnoho kerivnyka [Analysis of scientific approaches to the study of the management style of a modern manager]. Naukovyi visnyk Khersons'koho derzhavnoho universytetu. Serii: Psykholohichni nauky. 2017;1(2):166-70. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Бідучак А.С. – канд.мед.наук, доцент кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3475-1497>

Горачук В.В. – д-р мед.наук, професор, заступник директора з освітньо-наукової роботи Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3592-5479>

Аль Салама Мухамед Васек Обейд – канд.мед.наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9333-6982>

Миронюк М.Б. – асистент кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна; заступник генерального директора з організації епідеміологічного нагляду Державної установи «Чернівецький обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України», м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2251-1672>

Чорненька Ж.А. – канд.мед.наук, доцент кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2314-1976>

Information about the authors

Biduchak A.S. – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Social Medicine and Public Health, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3475-1497>

Gorachuk V.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Educational and Scientific Work of the State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administration Department, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3592-5479>

Al Salama Muhamed Vasek Obeid – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9333-6982>

Myroniuk M.B. – Assistant Professor at the Department of Social Medicine and Public Health, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; Deputy General Director for the Organization of Epidemiological Surveillance State institution «Chernivtsi Oblast Center for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine», Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-2251-1672>

Chornenka Zh.A. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Social Medicine and Public Health, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2314-1976>

Надійшла до редакції 21.05.24

Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.

© А.С. Бідучак, В.В. Горачук, Аль Салама Мухамед Васек Обейд, М.Б. Миронюк, Ж.А. Чорненька, 2024

ПРОЯВИ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО АКТИВНОСТІ ЗА РІВНЕМ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ

О.Й. Комариця, М.О. Кондратюк, О.М. Радченко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова: синдром ендогенної інтоксикації, молекули середньої маси, стеатогепатоз, гепатостеатозний індекс, нітрити сечі, лептин, аргінін.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 8-14.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.3

E-mail: komar_or@ukr.net
marta_kondratjuk@ukr.net

Резюме. Речовини синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ), які відносяться до молекул середньої маси (МММ), мають кардіоваскулярну токсичність. Їх вміст підвищений за умов хронічної серцевої недостатності, зумовлюють кардіометаболічні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок, однак їх вплив вивчений недостатньо, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета дослідження – порівняти лабораторно-інструментальні особливості перебігу метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП), за умов вираженої та незначної активності СЕІ. Обстежено 19 пацієнтів (10 чол., 9 жін.; середній вік 61,8 р.) з ішемічною хворобою серця (ІХС), атеросклеротичним кардіосклерозом, СН I-II ФК та сонографічно діагностованим МАСП. Залежно від рівня МММ пацієнти розподілені на групи з вираженим СЕІ (МММ >0,6 од.) та помірною активністю (МММ <0,6 од.), що були тотожні за гендерно-віковим складом, показниками гемодинаміки, індексом маси тіла та площею поверхні тіла. Проведено фотометричне визначення МММ загальних та на хвилях довжин 238, 254, 266, 282 нм у крові та сечі; визначення L-аргініну крові та нітритів сечі, лептину; розраховано коефіцієнт ароматичності 238/282, гепатостеатозний індекс; відношення АСТ/тромбоцити; ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ); відношення лімфоцитів та нейтрофілів до моноцитів. Результати опрацьовані статистично, поріг істотності $p < 0,05$.

Результати. Серед амбулаторних пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та МАСП 36,8% мали високу активність СЕІ (2-3-го ступеня), а 63,2% - помірну (1-го ступеня). Пацієнти з вираженою активністю СЕІ характеризувались гіпоальбумінемією, дисліпідемією, низьким вмістом лептину та вищим аргініном, лімфопенією периферичної крові, формуванням адаптаційної реакції стресу та відносним стоншенням стінок серця. Вміст МММ_{254,266,282} крові істотно корелював з розміром лівого шлуночка в діастолу, МММ_{266,282} сечі - із загальним холестерином, часточками низької та дуже низької щільності та тригліцидами, коефіцієнт ароматичності – з нітритами сечі. Інтегральний гематологічний ЯІІ був прямо пропорційний діастолічному тиску, а відношення лімфоцити/моноцити - систолічному. Відношення нейтрофілів до моноцитів та АСТ/тромбоцити корелювали з вмістом загального білірубіну; а гепатостеатозний індекс - з ліпопротеїдами високої густини та коефіцієнтом атерогенності.

Висновок. Пацієнти із супутнім метаболічно-асоційованим стеатозом печінки та високим рівнем СЕІ характеризувались метаболічними порушенням, а специфічні показники СЕІ корелювали з параметрами ліпідного обміну та гемодинаміки.

MANIFESTATIONS OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME DEPENDING ON ITS ACTIVITY ACCORDING THE LEVEL OF MEDIUM-MASS MOLECULES

O.Y. Komarytsia, M.O. Kondratyuk, O.M. Radchenko

Key words: endogenous intoxication syndrome, medium mass molecules, steatohepatosis, hepato-steatosis index, urinary nitrites, leptin, arginine.

Resume. Substances of endogenous intoxication syndrome (EIS), which belong to medium-mass molecules (MMM), have cardiovascular toxicity; their content is increased in conditions of chronic heart failure. However, the influence of EIS activity has been studied not enough, which determined the relevance and expediency of our study.

Aim. In order to compare the laboratory-instrumental features of the course of

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 8-14.

metabolically associated liver steatosis (LS) under the conditions of pronounced and insignificant activity of EIS, 19 patients (10 men, 9 women; average age 61,8 years) with coronary artery disease (CAD), atherosclerotic cardiosclerosis, HF of I-II FC and sonographically diagnosed LS were examined. Depending on the level of MMM, patients were divided into two groups with pronounced EIS ($MMM > 0,6$ units) and moderate activity ($MMM < 0,6$ units), which were identical in gender and age composition, hemodynamic indicators, body mass index and area body surface. Photometric determination of MMM total and at wave lengths of 238, 254, 266, 282 nm in blood and urine was carried out; determination of blood L-arginine and urine nitrites, leptin were provided; aromaticity coefficient 238/282, hepato-steatosis index, AST/platelet ratio, nuclear intoxication index (NII), the ratio of lymphocytes and neutrophils to monocytes were calculated. All results were calculated statistically, the level of significance was taken as $p < 0,05$.

The results. Among the examined patients, 36.8% had high EIS activity (grades 2-3), and in 63.2% it was moderate (grade 1). Patients with pronounced EIS activity were characterized by hypoalbuminemia, dyslipidemia, low leptin content and higher arginine level, peripheral blood lymphopenia, and relative thinning of the heart walls. The content of $MMM_{254,266,282}$ in blood was correlated with the size of the left ventricle in diastole, $MMM_{266,282}$ in urine - with total cholesterol, low and very low density its particles and triglycerides, the aromaticity coefficient - with urinary nitrites. Integral hematological NII was directly proportional to diastolic pressure, and the lymphocyte/monocyte ratio - to systolic pressure. The ratio of neutrophils to monocytes and AST/platelets were correlated with the content of total bilirubin; and the hepato-steatosis index - with high-density lipoproteins and the coefficient of atherogenicity.

Conclusion. Patients with concomitant metabolic-associated steatosis of the liver and a high level of EIS were characterized by metabolic disorders. Specific indicators of EIS correlated with parameters of lipid metabolism and hemodynamics.

Вступ. Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) зумовлений підвищенням вмісту звичайних чи новосинтезованих сполук запалення, окиснення, ендотеліальної, імунної та ендокринної дисфункцій, метаболізму усіх речовин [1]. Описано понад 500 молекул середньої маси (middle mass molecules, MMM) (46 натуральних продуктів та 359 їх похідних, 76 ненатуральних продуктів та 27 їх похідних), які включають пептиди, депсипептиди, макроліди, ліганди, цитокіни, адипокіни, гормони, ліпополісахариди бактерій, нуклеїнові кислоти, аденозинтрифосфат, мітохондріальні компоненти, малоновий альдегід, індоксилу сульфат, р-крезилу сульфат, гіпурова кислота, фактор некрозу пухлин – α та прозапальні інтерлейкіни [2, 3, 4, 5]. Є повідомлення, що пасивне чи стимульоване вивільнення речовин СЕІ викликає асептичне запалення печінки з апоптозом чи навіть некрозом паренхімальних її клітин [6]. Речовини СЕІ мають кардіоваскулярну токсичність [5]. Їх вміст підвищений за умов хронічної серцевої недостатності, вони зумовлюють кардіометаболічні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок [1,7]. Однак ефекти активації СЕІ вивчені недостатньо, що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета дослідження - порівняти лабораторно-інструментальні особливості перебігу метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП) за умов вираженої та незначної активності СЕІ.

Матеріал і методи. В амбулаторних умовах обстежено 19 пацієнтів (10 чол., 9 жін.; середній вік

61,8 р.) з ішемічною хворобою серця (ІХС), атеросклеротичним кардіосклерозом, СН I-II ФК та сонографічно діагностованим МАСП, які лікувались та обстежувались відповідно до Наказу МОЗ №152 від 2.6.2016 (УКПМД «Стабільна ішемічна хвороба серця») та Гельсінкської декларації прав людини. Залежно від рівня MMM пацієнти розподілені на групи з вираженим СЕІ ($MMM > 0,6$ од.) та помірною активністю ($MMM < 0,6$ од.), оскільки середнє значення у всіх пацієнтів становило $0,63 \pm 0,06$ од. Групи були тотожні за гендерно-віковим складом, показниками гемодинаміки, індексом маси тіла та площею поверхні тіла (табл. 1).

Крім стандартних обстежень, проведено фотометричне визначення MMM загальних та на хвилях довжин 238, 254, 266, 282 нм у крові, та в сечі на хвилях 238, 254, 266, 282, 288, 310 нм; визначення L-аргініну крові в реакції з α -нафтолом (норма 19,4-20,2 мкг/мл) та нітритів сечі (норма 0,75-0,95 мкмоль/л). Розраховано індексовані показники: індекс маси тіла (ІМТ) та площа поверхні; співвідношення молекул СЕІ на різних хвилях - коефіцієнт ароматичності 238/282 (норма 2,00-2,85), пептидно-нуклеотидний коефіцієнт 238/266 нм (норма 3,0-3,8), розподільний коефіцієнт 282/254 (норма 1,0-1,65); гепато-стеатозний індекс ($GSI = 8 \times (ALP/ACT) + IMT + (2, \text{ якщо є гіперглікемія}) + (2 \text{ для жінок})$) [8]; відношення АСТ/тромбоцити [9]; коефіцієнт атерогенності; інтегральні гематологічні індекси – індекс реактивної відповіді нейтрофілів ($IPBH = (Mi + IO + 1) \times PxC / (Li + B + M) \times E$, де Mi – мієлоцити,

Оригінальні дослідження

Ю-юні, П-паличкоядерні, С-сегментоядерні, Лі-лімфоцити, Б-базофіли, М-моноцити, Е-еозинофіли; лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛПІ=(4Мі+3Ю+2П+С)х (Плазмоцити+1)/(М+Лі)(Е+1); ядерний індекс інтоксикації (ЯПІ=(М+Ю+П)/С); показник інтоксикації (ПІ=(ЛПІ х Лейкоцити х

ШОЕ)/1000) [10]; індекс адаптації (ІА=Лі/С), відношення лімфоцитів та нейтрофілів до моноцитів (Лі/М; Н/М) [11]. Результати опрацьовані за допомогою програми Statistica 6.0, за поріг істотності прийнято $p < 0,05$.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та стеатозом печінки залежно від рівня молекул середньої маси

Ознака, одиниці	МММ >0,6; n=7	МММ <0,6; n=12	p
Стать (чол./жін.,%)	43/67	58/42	>0,05
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	35,57±4,75	40,47±4,99	>0,05
Площа поверхні тіла, м ²	2,30±0,21	2,67±0,19	>0,05
Вік, років	64,00±6,30	60,58±4,91	>0,05
Артеріальний тиск сист., мм рт.ст.	146,43±14,00	154,58±8,52	>0,05
Артеріальний тиск діаст., мм рт.ст.	85,71±5,17	92,50±5,52	>0,05
Частота серцевих ударів/хв	83,00±5,13	78,67±2,83	>0,05

Результати. Серед амбулаторних пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та МАСП 36,8% мали високу активність СЕІ (2-3-го ступеня), а 63,2% - помірну (1-го ступеня). Хоча пацієнти були розподілені за вмістом МММ загальних, істотність різниці також збереглась за ступенем тяжкості СЕІ та

за вмістом молекул крові на усіх довжинах хвиль, тоді як у сечі спостерігалась вища екскреція лише МММ на найдовших хвилях (табл. 2), до яких відносяться ароматичні амінокислоти та продукти органічного походження.

Таблиця 2

Активність специфічних показників ендogenous інтоксикації залежно від величини молекул середньої маси

Показник, одиниці	МММ >0,6; n=7	МММ <0,6; n=12	p
МММ, од.екс.	0,93±0,09	0,45±0,03	<0,01
Важкість СЕІ, ступені	2,29±0,18	1,00±0,00	<0,01
238/282	2,12±0,36	2,15±0,32	>0,05
238/266	2,25±0,44	3,00±0,58	>0,05
280/250	0,90±0,05	0,88±0,11	>0,05
МММ 238 крові, од.екс.	1,95±0,48	0,65±0,24	<0,05
МММ 254 крові, од.екс.	0,94±0,11	0,26±0,05	<0,05
МММ 266 крові, од.екс.	0,82±0,10	0,23±0,05	<0,05
МММ 282 крові, од.екс.	0,87±0,12	0,26±0,07	<0,05
МММ 238 сечі, од.екс.	1,62±0,36	2,16±0,08	>0,05
МММ 254 сечі, од.екс.	1,53±0,34	2,02±0,06	>0,05
МММ 266 сечі, од.екс.	1,02±0,16	1,22±0,23	>0,05
МММ 282 сечі, од.екс.	0,63±0,08	1,08±0,29	>0,05
МММ 288 сечі, од.екс.	0,55±0,05	0,93±0,28	>0,05
МММ 310 сечі, од.екс.	0,32±0,09	0,13±0,04	=0,07

Проведено порівняння значень основних біохімічних (білковий, ліпідний, вуглеводний, пуриновий метаболізм, електроліти, розрахункові співвідношення тощо), специфічних (лептин, аргінін, нітрити сечі), гематологічних (загальний аналіз крові та інтегральні гематологічні індекси) та структурно-функціональних показників серця в осіб із високим та початковим ступенями СЕІ. Встановлено, що пацієнти з високою активністю СЕІ відрізнялись істотно нижчим вмістом альбумінів крові (39,99±1,70 проти 47,42±3,05 г/л, $p < 0,05$), меншою кількістю антиатерогенного холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) (0,94±0,10 проти 1,23±0,12 ммоль/л, $p < 0,05$), низьким вмістом лептину (4,84±3,0

проти 27,57±11,50 нг/мл, $p = 0,07$) та вищим рівнем аргініну (15,05±3,42 проти 9,42±1,89 мкг/мл, $p < 0,05$). Це супроводжувалось дизрегуляторними зсувами клітин периферичної крові (вища кількість сегментоядерних нейтрофілів та менший вміст еозинофілів, лімфопенія), що відобразилось у зменшенні індексу адаптації (Лі/С), зменшення якого <0,3 є критерієм несприятливої адаптаційної реакції стресу [11]. Структурно-функціональні відмінності серця стосувались не абсолютних, а розрахункових величин: у пацієнтів з високою активністю СЕІ спостерігалось стоншення відносних значень стінок лівого шлуночка та міжшлуночкової перегородки (табл. 3). Отже, пацієнти з ІХС, атеросклеротичним

кардіосклерозом та МАСП з вираженою активністю СЕІ характеризувались гіпоальбумінемією, дисліпідемією, низьким вмістом лептину та високим аргініном, лімфопенією периферичної крові,

формуванням адаптаційної реакції стресу та відносним стоншенням стінок серця, що можна вважати проявом гепатостеатоз-асоційованої кардіоміопатії [12].

Таблиця 3

Істотні відмінності лабораторно-інструментальних та розрахункових показників залежно від активності синдрому ендогенної інтоксикації

Показник, одиниці	МММ >60, n=7	МММ <60, n=12	p
Біохімічні параметри			
Альбумін, г/л	39,99±1,70	47,42±3,05	<0,05
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	0,94±0,10	1,23±0,12	<0,05
Специфічні показники			
Аргінін, мкг/мл	15,05±3,42	9,42±1,89	<0,05
Лептин, нг/мл	4,84±3,07	27,57±11,50	=0,07
Периферична кров			
Сегментоядерні, %	70,85±2,12	65,32±1,71	<0,05
Еозинофіли, %	1,00±0,41	2,43±0,54	<0,05
Лімфоцити, %	18,25±1,72	23,56±1,61	<0,05
Індекси клітин крові			
Лімф/сегментоядерні (ІА)	0,24±0,02	0,36±0,05	<0,05
Структура серця			
ВТСЛШ	0,50±0,03	0,63±0,03	<0,01
ВТМШП	0,51±0,00	0,60±0,04	<0,05

У пацієнтів з вираженим СЕІ проведений кореляційний аналіз між усіма вивченими показниками. Встановлено, що вміст МММ крові на хвилях 254, 266, 282 нм прямо істотно корелював з розміром лівого шлуночка в діастолу (табл. 4), тобто, збільшення СЕІ асоціювалося не лише зі стоншенням стінок, а й з розтягненням порожнини. Цікаво, що критерії виведення продуктів ендогенної інтоксикації на довгих хвилях (266 та 282 нм) корелювали з параметрами ліпідного метаболізму – загальним холестерином (ЗХС), часточками низької (ХС-ЛПНЩ)

та дуже низької (ХС-ЛПДНЩ) щільності та тригліцеридами (табл. 4), тобто, можна думати, що ліпіди виявляються у складі МММ довгих хвиль. Коефіцієнт ароматичності (238/282) був обернено пропорційним кількості нітритів сечі, тобто зсув співвідношення у бік довгохвильових ароматичних складових, які, як ми тільки показали, містять і продукти ліпідного метаболізму, буде супроводжуватись зменшенням коефіцієнта та збільшенням нітритів сечі.

Таблиця 4

Істотні кореляції показників інтоксикації та розрахункових і біохімічних параметрів у пацієнтів з високою активністю ендогенної інтоксикації

Група	Складова	Складова	t	r	p
Специфічні параметри інтоксикації	МММ ₂₅₄ крові	КДР ЛШ	2,52	0,99	<0,05
	МММ ₂₆₆ крові	КДР ЛШ	2,08	0,97	<0,05
	МММ ₂₈₂ крові	КДР ЛШ	2,04	0,97	<0,05
	238/282	Нітрити сечі	-2,18	-0,98	<0,05
	МММ ₂₆₆ сечі	ЗХС	4,75	0,99	<0,01
	МММ ₂₆₆ сечі	ХС-ЛПНЩ	2,44	0,97	<0,05
	МММ ₂₈₂ сечі	ХС-ЛПДНЩ	2,11	0,97	<0,05
Інтегральні гематологічні індекси	Лімфоцити/моноцити	Систол. артер. тиск	-2,02	-0,82	<0,05
	ЯП	Діастол. артер. тиск	2,28	0,98	<0,05
	Нейтрофіли/моноцити	Білірубін загальний	2,46	0,98	<0,05
	ЛШ	АСТ	3,60	0,99	<0,01
Індекси стеатозу	ГСІ	ХС-ЛПВЩ	-2,61	-0,86	<0,05
	ГСІ	Коеф. Атерогенності	2,49	0,85	<0,05
	АСТ/Тромб	Лімфоцити крові	2,69	0,96	<0,05
	АСТ/Тромб	Загальний фібриноген	2,04	0,89	<0,05
	АСТ/Тромб	Білірубін загальний	2,15	0,91	<0,05
Біохімічні показники	АСТ	Гемоглобін	2,54	0,85	<0,05
	Тригліцериди	Альбумін	2,11	0,78	<0,05

Оригінальні дослідження

Інтегральний гематологічний інтоксикаційний ЯП був прямо пропорційний діастолічному тиску, а відношення клітин крові Лі/М зменшувалось за умов систолічної гіпертензії. Відношення нейтрофілів до моноцитів прямо корелювало з вмістом загального білірубину, як і індекс стеатозу печінки (АСТ/тромбоцити), який також був прямо пропорційним кількості лімфоцитів крові, загальному фібриногену та загальному білірубину. Інший критерій МАСП – збільшений гепатостеатозний індекс (ГСІ) – істотно асоціювався зі зменшенням антиатерогенного холестерину ліпопротеїдів високої щільності та збільшенням коефіцієнта атерогенності (табл. 4).

Обговорення. Отже, пацієнти з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та МАСП з вираженою активністю СЕІ характеризувались гіпоальбумінемією, дисліпідемією, низьким вмістом лептину (при відсутності різниці за індексом маси тіла) та вищим у межах норми L-аргініном крові, лімфопенією периферичної крові, формуванням несприятливої реакції стресу та відносним стоншенням стінок серця і розтягненням лівого шлуночка. Такі зміни структури серця можна розцінювати як прояви гепатостеатоз-асоційованої кардіоміопатії. У літературі описана експериментальна стеатогепатит-асоційована кардіоміопатія, яка проявлялась відкладеннями холестерину в міокарді та концентричною гіпертрофією [12]. Її механізми спільні з механізмами жирової хвороби печінки: хронічне запалення, гіперліпідемія, інсулінорезистентність, окисний стрес, дисбіоз кишок та генетична схильність [13]. На нашу думку, МАСП як перша стадія жирової хвороби печінки, також зумовлений тими ж механізмами, тому за умов високої активності СЕІ при ньому розвивається гепатостеатоз-асоційована кардіоміопатія зі схильністю до дилатації як прояв міжорганної взаємодії.

Про низький вміст лептину даних в літературі є небагато. Вміст лептину менше 5 нг/мл був істотним предиктором синдрому нічного апное в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, а також предиктором поганого 3-місячного прогнозу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу після ішемічного інсульту [14,15]. Крім того, в експерименті лептин покращував гемодинаміку у щурів при

кардіальній ішемії-реперфузії, зменшував вивільнення та кількість серцевих та сироваткових прозапальних факторів, підвищував експресію *PI3k*, *AKT* та *NFκB* та зменшував вираженість запалення, тому таку малу кількість лептину в пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом, за умов МАСП, вираженого СЕІ та ожиріння (ІМТ 35,57 кг/м²) можна вважати несприятливим фактором [16].

Як функціональна амінокислота, аргінін бере участь не лише в синтезі білків, а й у продукції вазорелаксанту оксиду азоту, креатиніну, пригнічує протеоліз та автофагію, збільшує клітинну міграцію [17], однак його зростання може мати нейротоксичний ефект [18]. У пацієнтів з вираженим СЕІ його кількість відповідала нормі.

До критеріїв ендогенної інтоксикації відноситься також збільшення загального білірубину крові, що в нашому дослідженні асоціювалось із маркером гепатозу АСТ/тромбоцити та співвідношенням нейтрофілів та моноцитів. У літературі описана пряма асоціація збільшення білірубину крові та підвищення вмісту нітритів сечі, які вказують на ендогенну інтоксикацію, окисний стрес, ендотеліальну дисфункцію та погіршення перебігу будь-якої патології [19,20].

Висновки. 1) Серед амбулаторних пацієнтів з ІХС, атеросклеротичним кардіосклерозом та МАСП 36,8% мали високу активність СЕІ (2-3-го ступеня), а 63,2% – помірну (1-го ступеня). 2) Пацієнти з вираженою активністю СЕІ характеризувались гіпоальбумінемією, дисліпідемією, низьким вмістом лептину та вищим аргініном, лімфопенією периферичної крові, формуванням адаптаційної реакції стресу та відносним стоншенням стінок серця. 3) Вміст МММ_{254,266,282} крові істотно корелював з розміром лівого шлуночка в діастолу, МММ_{266,282} сечі – із загальним холестерином, часточками низької та дуже низької щільності та тригліцидами, коефіцієнт ароматичності – з нітритами сечі. Інтегральний гематологічний ЯП був прямо пропорційний діастолічному тиску, а відношення Лі/М – систолічному. Відношення нейтрофілів до моноцитів та АСТ/тромбоцити корелювали з вмістом загального білірубину; а гепатостеатозний індекс – із ліпопротеїдами високої густини та коефіцієнтом атерогенності.

Список літератури

1. Kondratyuk MO, Sorokopud OO, Stril'chuk LM, Zhakun IB, Slaba OR, Besh OM, et al. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome. *Wiad Lek.* 2019;72(4):527-31.
2. Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya F, Kobayashi M, Zhang XH, Kemmotsu O, et al. Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H₁- and H₂-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2002;366(6):513-21.
3. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5):805-14. DOI: 10.2215/CJN.10110917.
4. Miyachi H, Kanamitsu K, Ishii M, Watanabe E, Katsuyama A, Otsuguro S, et al. Structure, solubility, and permeability relationships in a diverse middle molecule library. *Bioorg Med Chem Lett.* 2021;37:127847. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.127847.
5. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel).* 2021;13(2):142. DOI: 10.3390/toxins13020142.
6. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3104. DOI: 10.3390/ijms19103104.
7. Chmielewski M, Cohen G, Wiecek A, Jesús Carrero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin Nephrol.* 2014;34(2):118-34. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.005.

8. Lee J, Kim D, Kim H, Lee C, Yang J, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42(7):503-8.
9. De Matteis C, Cariello M, Graziano G, Battaglia S, Suppressa P, Piazzolla G, et al. AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects. *Sci Rep.* 2021 Jul 21;11(1):14834. DOI: 10.1038/s41598-021-94277-3.
10. Стрільчук ЛМ, Кондратюк МО. Активність синдрому ендогенної інтоксикації при біліарній автономній вісцеро-вісцеральній кардіонейропатії. *Східноукраїнський медичний журнал.* 2021;9(2):151-56.
11. Радченко ОМ, Філіпюк АЛ, Комариця ОЙ, Пилипів ЛІ, Гута РР. Інтегральні гематологічні індекси у діагностиці та прогнозуванні перебігу внутрішніх хвороб. Львів: Простір-М; 2021. 127 с.
12. Kanno K, Koseki M, Chang J, Saga A, Inui H, Okada T, et al. Pemafibrate suppresses NLRP3 inflammasome activation in the liver and heart in a novel mouse model of steatohepatitis-related cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2022;12(1):2996. DOI: 10.1038/s41598-022-06542-8.
13. Njoku DB, Schilling JD, Finck BN. Mechanisms of nonalcoholic steatohepatitis-associated cardiomyopathy: key roles for liver-heart crosstalk. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(5):295-99. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000845.
14. Cundrle I Jr, Somers VK, Singh P, Johnson BD, Scott CG, Olson LJ. Low leptin concentration may identify heart failure patients with central sleep apnea. *J Sleep Res.* 2018;27(2):240-43. DOI: 10.1111/jsr.12574.
15. Zou Y, Hu L, Zou W, Li H. Association of Low Leptin with Poor 3-Month Prognosis in Ischemic Stroke Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Interv Aging.* 2020;15:2353-61. DOI: 10.2147/CIA.S27953.
16. Xu S, Tao D. Leptin Alleviates Inflammatory Response in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury Dis Markers. 2022;2022:8707061. DOI: 10.1155/2022/8707061.
17. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1332:167-87. DOI: 10.1007/978-3-030-74180-8_10.
18. Ijomone OM, Aluko OM, Okoh COA, Ebokaiwe AP. N ω -nitro-L-arginine, a nitric oxide synthase inhibitor, attenuates nickel-induced neurotoxicity. *Drug Chem Toxicol.* 2022;45(5):2202-11. DOI: 10.1080/01480545.2021.1917382.
19. Watts S, Bryan D, Marill K. Is there a link between hyperbilirubinemia and elevated urine nitrite. *Am J Emerg Med.* 2007;25(1):10-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.07.002.
20. Ellis G, Adatia I, Yazdanpanah M, Makela SK. Nitrite and nitrate analyses: a clinical biochemistry perspective. *Clin Biochem.* 1998;31(4):195-220. DOI: 10.1016/s0009-9120(98)00015-0.

References

1. Kondratyuk MO, Sorokopud OO, Stril'chuk LM, Zhakun IB, Slaba OR, Besh OM, et al. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome. *Wiad Lek.* 2019;72(4):527-31.
2. Matsuda N, Hattori Y, Sakuraya F, Kobayashi M, Zhang XH, Kemmotsu O, et al. Hemodynamic significance of histamine synthesis and histamine H₁- and H₂-receptor gene expression during endotoxemia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2002;366(6):513-21. doi: 10.1007/s00210-002-0651-x.
3. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(5):805-14. DOI: 10.2215/CJN.10110917.
4. Miyachi H, Kanamitsu K, Ishii M, Watanabe E, Katsuyama A, Otsuguro S, et al. Structure, solubility, and permeability relationships in a diverse middle molecule library. *Bioorg Med Chem Lett.* 2021;37:127847. DOI: 10.1016/j.bmcl.2021.127847.
5. Lim YJ, Sidor NA, Toniai NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel).* 2021;13(2):142. DOI 10.3390/toxins13020142.
6. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3104. DOI: 10.3390/ijms19103104.
7. Chmielewski M, Cohen G, Wiecek A, Jesús Carrero J. The peptidic middle molecules: is molecular weight doing the trick? *Semin Nephrol.* 2014;34(2):118-34. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.005.
8. Lee J, Kim D, Kim H, Lee C, Yang J, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42(7):503-8. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
9. De Matteis C, Cariello M, Graziano G, Battaglia S, Suppressa P, Piazzolla G, et al. AST to Platelet Ratio Index (APRI) is an easy-to-use predictor score for cardiovascular risk in metabolic subjects. *Sci Rep.* 2021 Jul 21;11(1):14834. DOI: 10.1038/s41598-021-94277-3.
10. Stril'chuk LM, Kondratiuk MO. Aktyvnist' syndromu endohennoi intoksykatsii pry biliarnii avtonomnii vistsero-vistseral'nii kardioneiropatii [Activity of endogenous intoxication syndrome in biliary autonomic viscerovisceral cardioneuropathy]. *Shkhdnoukrains'kyi medychnyi zhurnal.* 2021;9(2):151-56. (in Ukrainian).
11. Radchenko OM, Filipiuk AL, Komarytsia OI, Pylypiv LI, Huta RR. Intehral'ni hematolohichni indeksy u diahnostytsi ta prohnozuvanni perebihu vnutrishnikh khvorob [Integral hematological indices in the diagnosis and prognosis of the course of internal diseases]. *Lviv: Prostir-M;* 2021. 127 p. (in Ukrainian).
12. Kanno K, Koseki M, Chang J, Saga A, Inui H, Okada T, et al. Pemafibrate suppresses NLRP3 inflammasome activation in the liver and heart in a novel mouse model of steatohepatitis-related cardiomyopathy *Sci Rep.* 2022;12(1):2996. DOI: 10.1038/s41598-022-06542-8.
13. Njoku DB, Schilling JD, Finck BN. Mechanisms of nonalcoholic steatohepatitis-associated cardiomyopathy: key roles for liver-heart crosstalk. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(5):295-99. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000845.
14. Cundrle I Jr, Somers VK, Singh P, Johnson BD, Scott CG, Olson LJ. Low leptin concentration may identify heart failure patients with central sleep apnea *J Sleep Res.* 2018;27(2):240-43. DOI: 10.1111/jsr.12574.
15. Zou Y, Hu L, Zou W, Li H. Association of Low Leptin with Poor 3-Month Prognosis in Ischemic Stroke Patients with Type 2 Diabetes *Clin Interv Aging.* 2020;15:2353-61. DOI: 10.2147/CIA.S27953.
16. Xu S, Tao D. Leptin Alleviates Inflammatory Response in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Dis Markers.*

Оригінальні дослідження

2022;2022:8707061. DOI: 10.1155/2022/8707061.

17. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1332:167-87. DOI: 10.1007/978-3-030-74180-8_10.

18. Ijomone OM, Aluko OM, Okoh COA, Ebokaiwe AP. N ω -nitro-L-arginine, a nitric oxide synthase inhibitor, attenuates nickel-induced neurotoxicity. *Drug Chem Toxicol.* 2022;45(5):2202-11. DOI: 10.1080/01480545.2021.1917382.

19. Watts S, Bryan D, Marill K. Is there a link between hyperbilirubinemia and elevated urine nitrite. *Am J Emerg Med.* 2007;25(1):10-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2006.07.002.

Ellis G, Adatia I, Yazdanpanah M, Makela SK. Nitrite and nitrate analyses: a clinical biochemistry perspective. *Clin Biochem.* 1998;31(4):195-220. DOI: 10.1016/s0009-9120(98)00015-0.

Відомості про авторів

Комариця О.Й. – канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: 0000-0002-5822-8281

Кондратюк М.О. - канд. мед. наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2, ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: 0000-0001-6707-4029

Радченко О.М. – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини №2, ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: 0000-0003-1108-963X

Information about the authors

Komarytsia O.Y. – Candidate of Medical Sciences, Associated Professor, Head of the Department of Internal Medicine №2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-5822-8281

Kondratyuk M.O. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine №2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-6707-4029

Radchenko O.M. - PhD, Prof., Department of Internal Medicine №2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-1108-963X

Надійшла до редакції 11.05.24

Рецензент – проф. Федів О.І.

© О.Й. Комариця, М.О. Кондратюк, О.М. Радченко, 2024

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ БІОМАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ**Н.М. Кулаєць**

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: серцева недостатність, фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, повторна госпіталізація, біомаркери.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 15-22.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.3

E-mail:
nadezdakulaec@gmail.com

Резюме. Сучасні клінічні рекомендації медичних асоціацій надають великого значення вдосконаленню методів ранньої діагностики, профілактики й індивідуалізованого лікування серцевої недостатності (СН). Передбачається, що біологічні маркери, які відображають різні патофізіологічні стадії СН, зберігають своє значення як потужний інструмент діагностики гострої та хронічної СН, стратифікації пацієнтів у групи високого ризику виникнення та прогресування зазначеної патології, а також як імовірного предиктора ефективності лікування. Поряд із цим, залишаються не чітко детермінованими рівні та прогностична цінність сироваткових біомаркерів у хворих на СН різної етіології на різних етапах лікування.

Мета дослідження - вивчити прогностичну цінність біомаркерів у хворих на СН ішемічного генезу.

Матеріал і методи. Обстежено 398 хворих на СН європеїдної раси віком 45-65 років (54,3±7,2 року). Усі 398 хворих на СН були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 219 (55 %) пацієнтів, які не мали повторної госпіталізації (ПГ) у зв'язку з декомпенсацією СН протягом року спостереження. II групу склали 179 (45 %) хворих із ПГ. 226 (56,8 %) хворих мали постійну форму фібриляції передсердь (ФП), 102 (25,6 %) - ЦД 2-го типу. Серед обстежених - 198 (49,7%) жінок і 200 (50,2%) чоловіків.

Проводили стандартизоване Ехо-кардіографічне дослідження із визначенням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та розмірами ЛШ під час госпіталізації. Визначали рівні тиреотропного гормону, вільного Т3, вільного Т4, глюкози крові, глікованого гемоглобіну, галектин-3, ST-2, BNP, NT-proBNP. Розраховували співвідношення: ST-2 / Галектин-3 (УО), NT-proBNP / BNP (УО), NT-proBNP / ST-2 (УО) та NT-proBNP / Галектин-3 (УО). Протягом 1 року проводили спостереження за хворими, враховуючи наявність повторної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН, смертності.

Результати. У хворих на СН ішемічного генезу, які мали ПГ протягом року спостереження, порівняно з пацієнтами зі сприятливим короткотерміновим перебігом захворювання, частіше реєструється СН III та IV ФК за NYHA, цукровий діабет та постійна форма ФП; вищі показники ЧСС, сироваткові рівні галектину-3 (на 11,1 %), NT-proBNP (на 31,8 %), більші значення співвідношень NT-proBNP / BNP (на 40,6 %) та NT-proBNP / ST-2 (на 21,1 %), але менша величина співвідношення ST-2 / Галектин-3 (на 9,3 %), а також вищий ризик смерті протягом першого року (ВШ = 3,81). Ризик ПГ зростає при досягненні рівня NT-proBNP > 652,6 нг/мл та співвідношень: ST-2/Галектин-3 ≤ 17,95 УО, NT-proBNP / BNP > 10,17 УО і NT-proBNP / ST-2 > 13,79 УО. Рівень ST-2 > 41,37 нг/мл є прогностично-значущим, щодо однорічної смерті хворих протягом року. Площа під ROC-кривою співвідношення NT-proBNP / BNP є найбільшою, порівнюючи до таких у NT-proBNP та NT-proBNP / ST-2 (0,608, проти 0,596 та 0,588, відповідно; p = 0,0008 та 0,0009, відповідно).

Висновки. У хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу співвідношення NT-proBNP / BNP має більш прогностичну значущість, щодо ризику повторної госпіталізації, порівняно з NT-proBNP та NT-proBNP / ST-2.

PROGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE**N.M. Kulaiets**

Оригінальні дослідження

Key words: heart failure, atrial fibrillation coronary arterial disease, re-hospitalisation, biomarkers.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 15-22.

Resume. Modern clinical recommendations of medical associations attach great importance to the improvement of methods of early diagnosis, prevention and individualized treatment of heart failure (HF). It is assumed that biological markers that reflect different pathophysiological stages of HF retain their value as a powerful tool for diagnosing acute and chronic HF, stratifying patients into high-risk groups for the occurrence and progression of the specified pathology, and as a probable predictor of treatment effectiveness. Along with this, the levels and prognostic value of serum biomarkers in patients with HF of different etiologies at different stages of treatment remain unclear.

The purpose. To study the prognostic value of biomarkers in patients with HF of ischemic origin.

Material and methods. 398 were examined with HF aged 45-65 years (54.3 ± 7.2 years). All 398 patients with HF were divided into two groups. The I st group included 219 (55%) patients who did not have re-hospitalization (RG) due to HF decompensation during the year of observation. The II group consisted of 179 (45%) patients with PG. 226 (56.8%) patients had a permanent form of atrial fibrillation (AF), 102 (25.6%) had type 2 diabetes. Among the examined - 198 (49.7%) women and 200 (50.2%) men. A standardized echocardiographic study was performed to determine the left ventricular ejection fraction (LV EF) and LV dimensions during hospitalization. The levels of thyroid-stimulating hormone, free T3, free T4, blood glucose, glycated hemoglobin, galectin-3, ST-2, BNP, NT-proBNP were determined. The ratios: ST-2 / Galectin-3 (UO), NT-proBNP / BNP (UO), NT-proBNP / ST-2 (UO) and NT-proBNP / Galectin-3 (UO) were calculated. During 1 year, patients were observed, taking into account the presence of repeated hospitalization (RG) due to HF decompensation, mortality. Patients were divided into two groups. The 1st group included 219 (55%) of patients who did not have re-hospitalization (PG) due to HF decompensation. II group - 179 (45%) patients with PG.

Results. Compared to patients with a favorable short-term course of the disease, patients with HF of ischemic genesis, who had PG during the year of observation, have HF III and IV PK according to NYHA, diabetes mellitus, and a permanent form of AF more often; higher heart rate, serum levels of galectin-3 (by 11.1%), NT-proBNP (by 31.8%), higher values of NT-proBNP / BNP (by 40.6%) and NT-proBNP / ST-2 (by 21.1%), but a smaller value of the ST-2 / Galectin-3 ratio (by 9.3%), as well as a higher risk of death during the first year (OR = 3.81). The risk of PG increases when the level of NT-proBNP > 652.6 pg/ml is reached and the ratios: ST-2/Galectin-3 ≤ 17.95 IU, NT-proBNP / BNP > 10.17 IU and NT-proBNP / ST-2 > 13.79 UO. The level of ST-2 > 41.37 ng/ml is prognostically significant for the one-year death of patients within a year.

Conclusions. In patients with HF of ischemic genesis, the ratio of NT-proBNP / BNP has a greater prognostic significance regarding the risk of re-hospitalization, compared to NT-proBNP and NT-proBNP / ST-2.

Вступ. Серцева недостатність (СН) – одна із найважливіших причин передчасної смерті у пацієнтів зі встановленим кардіоваскулярним захворюванням [18]. Поширеність СН проявляє стійку тенденцію до зростання в усьому світі, незважаючи на серйозний прогрес у сфері профілактики та лікування патології серця протягом останніх десятиліть. Крім того, формування хронічної СН характеризується високим рівнем ургентної госпіталізації, пов'язаної із серйозними фінансовими витратами для системи охорони здоров'я. Сучасні клінічні рекомендації більшості медичних асоціацій надають великого значення вдосконаленню методів ранньої діагностики, профілактики й індивідуалізованого лікування СН [20]. Передбачається, що біологічні маркери, які відображають різні патофізіологічні стадії СН,

зберігають своє значення як потужний інструмент діагностики гострої та хронічної СН, стратифікації пацієнтів у групи високого ризику виникнення та прогресування зазначеної патології, а також як імовірний предиктор ефективності лікування.

Поряд із цим, залишаються не чітко детермінованими рівні та прогностична цінність сироваткових біомаркерів у хворих на СН різної етіології, на етапах курації хворих та на тлі застосування блокаторів непрілізину й інгібіторів глюкозо-натрієвого ко-транспортеру глюкози 2-го типу [5, 7].

Мета роботи – вивчити прогностичну цінність біомаркерів у хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу.

Матеріал і методи. Протокол дослідження

затверджено локальним Комітетом із питань етики та деонтології Івано-Франківського національного медичного університету. Усі проведені методи дослідження за участю пацієнтів виконано відповідно до етичних норм Гельсінської декларації. Хворі були залучені до дослідження на момент госпіталізації до кардіологічного відділення у зв'язку з декомпенсацією СН. Обстежено 398 хворих на СН європеїдної раси віком 45-65 років ($54,3 \pm 7,2$ року). Усі 398 хворих на СН були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 219 (55%) пацієнтів, які не мали повторної госпіталізації (ПГ) у зв'язку з декомпенсацією СН протягом року спостереження. II групу склали 179 (45%) пацієнтів із ПГ. 226 (56,8%) хворих мали постійну форму ФП, 102 (25,6%) - ЦД 2-го типу. Серед обстежених - 198 (49,7%) жінок і 200 (50,2%) чоловіків.

Критерії включення: підписання інформованої згоди, інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі, верифікований діагноз СН стадії С, II-IV ФК за NYHA. Критерії виключення: не підписання інформованої згоди, гемодинамічно значущі клапанні вади серця, СН іншої етіології, тиреосупресивне лікування, клінічний гіпотиреоз, тиреотоксикоз, запальні захворювання, декомпенсація цукрового діабету, ХХН IV ст.

Діагностику ФП, СН здійснювали згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим із фібриляцією передсердь, серцевою недостатністю затвердженими наказом МОЗ України від 03.07.2006 №436 та згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2021 року [17].

Для визначення сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) (діапазон норми - 0,3-4,0 мМО/л), вільного T_3 ($T_{3в}$) (діапазон норми - 2,5-5,8 пмоль/л) та вільного T_4 ($T_{4в}$) (діапазон норми - 10-25 пмоль/л), глюкози крові (діапазон норми - 4 -5,5 ммоль/л), глікованого гемоглобіну (норма - до 5,6%) використовували набори реактивів («ТТГ-ИФА», «св T_4 -ИФА» та «св T_3 -ИФА» компанії «Хема», Україна).

Для визначення сироваткового рівня Галектину-3 (діапазон визначення (0,156 - 10,0) нг/мл), ST-2 (діапазон визначення (12,5 - 250,0) нг/мл), BNP (діапазон норми - (30 - 2500) пг/мл), NT-proBNP (діапазон визначення (10 - 35000) пг/мл), використовували набори реактивів («Human Gal3(Galectin-3) ELISA Kit» (FineTest®), «ST2 Rapid Test» (Aspect-PLUS®), «BNP Rapid test» (NanoEnTek) та «IF1002» (GP Getein®), відповідно). Імуноферментні дослідження виконали на приладі «Напівавтоматичний імуноферментний аналізатор «Immunochem-2100» (High technology, США). Розраховували співвідношення: ST-2 / Галектин-3 (УО), NT-proBNP / BNP (УО), NT-proBNP / ST-2 (УО) та NT-proBNP / Галектин-3 (УО).

Інструментальні методи включали електрокардіографію (ЕКГ), добове моніторування ЕКГ, ехокардіографію (ЕхоКГ).

ЕКГ у стані спокою рестрували у 12 стандартних

відведеннях за допомогою електрокардіографа «Electrokardiograph, ECG 8820G» (Німеччина).

Доплер-ехокардіоскопічне дослідження виконали за допомогою ультразвукової діагностичної системи «CARIS-PLUS» («Biomedice», Італія). Визначали кінцево-діастолічний і кінцево-систоличний розміри (КДР та КСР відповідно) лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ) та інші параметри. Розраховували кінцево-діастолічний об'єм ЛШ (КДО), кінцево-систоличний об'єм ЛШ (КСО), кінцево-діастолічний індекс (КДІ) ЛШ, кінцево-систоличний індекс (КСІ) ЛШ, фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) та її індекс (ІММ ЛШ).

Протягом 1 року проводили спостереження за хворими, враховували наявність ПГ з приводу декомпенсації СН (чи внутрішньовенне застосування петльових діуретиків за призначенням кардіолога). Враховували смертність.

Статистичний аналіз. Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Дані наведені як медіана (Me) й інтерквартильний діапазон [25-75] (розподіл даних відрізнявся від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непараметричного критерію - Манна-Уїтні. При необхідності порівняння значень показника одночасно у трьох і більше групах використовувався дисперсійний аналіз з визначенням коефіцієнта Фішера (F). Різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона (з поправкою Йейтса при кількості ознак менше ніж 10). Розраховували відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ), а також достовірності частотного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію значущості $p < 0,05$. Для визначення прогностичних рівнів сироваткових біомаркерів та їх співвідношень, використовували ROC-аналіз. Здійснювали парне порівняння параметрів ROC-аналізу для різних величин. Статистичну обробку проводили за допомогою програм «Statistica for Windows Release 10.0» та MedCalc® (Statistical Software version 22.020 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024) SN: CN1WY-V5Q8-CQZC-MSKR-11HM-GVQ1D).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз даних продемонстрував, що пацієнти із несприятливим перебігом СН (повторна госпіталізація), порівняно з хворими II групи, частіше мали III ФК за NYHA (у 85,5%) та IV ФК (у 14,5%), проти 33,3% та 4,1%, відповідно ($p = 0,0001$); вищу ЧСС ($107,0 [98,0 - 123,5]$ хв⁻¹, проти $101,4 [90,0 - 117,0]$ хв⁻¹, при $p = 0,041$). Хворі на СН із ПГ протягом року, порівняно з групою пацієнтів із сприятливим перебігом патології, мали вищі рівні: галектину-3 (на 11,1%, при $p = 0,0001$), NT-proBNP (на 31,8%, при $p = 0,001$), більші значення співвідношень NT-proBNP / BNP (на 40,6%, при $p = 0,0001$) та NT-proBNP / ST-2

Оригінальні дослідження

(на 21,1 %, при $p = 0,002$), але меншу величину співвідношення ST-2/Галектин-3 (на 9,3 %, при $p = 0,0001$). Більша частка хворих із СН і ПГ мали супутній ЦД (45,3 %, проти 9,6 %, при $\chi^2 = 65,72$; $p = 0,0001$) та ФП (на 21,6 %, при $\chi^2 = 5,34$; $p = 0,021$), порівняно з

пацієнтами без ПГ. Імовірно великим відсотком хворих із ЦД, можливо пояснити й вищий рівень глікемії натще у хворих із ПГ (6,5 [5,5 – 7,0] ммоль/л, проти 5,7 [5,4 – 6,2] ммоль/л, при $p = 0,001$) (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика груп хворих із несприятливим перебігом СН

Показник, вимірювання	одиниці	Групи хворих на СН (n = 398)		χ^2 ; p
		Без ПГ (n = 219)	Із ПГ (n = 179)	
1		2	3	4
Вік, роки		58,0 [54,0 – 67,0]	58,0 [53,0 – 68,0]	> 0,05
Стать: - жінки, n (%)		114 (46,9)	84 (46,9)	1,04
- чоловіки, n (%)		105 (47,9)	95 (53,1)	> 0,05
ФК NYHA: II, n (%)		137 (62,6)	0	171,29
III, n (%)		73 (33,3)	153 (85,5)	0,0001
IV, n (%)		9 (4,1)	26 (14,5)	
САТ, мм рт. ст.		140,0 [125,0 – 150,0]	135,0 [120,0 – 147,0]	> 0,05
ДАТ, мм рт. ст.		80,0 [75,0 – 80,0]	80,0 [75,0 – 80,0]	> 0,05
ЧСС, хв ⁻¹		101,4 [90,0 – 117,0]	107,0 [98,0 – 123,5]	0,041
ІМТ, кг/м ²		29,0 [26,1 – 30,4]	28,0 [26,1 – 30,4]	> 0,05
K ⁺ , ммоль/л		3,5 [3,4 – 3,8]	3,5 [3,4 – 3,8]	> 0,05
Na ⁺ , ммоль/л		139,1 [136,5 – 144,4]	140,5 [137,2 – 144,5]	> 0,05
T _{зв} , пмоль/л		2,7 [2,4 – 3,5]	2,7 [2,4 – 3,4]	> 0,05
T _{зв} , пмоль/л		14,5 [11,0 – 16,5]	14,4 [11,2 – 16,5]	> 0,05
ТТГ, мМО/л		1,4 [0,9 – 2,3]	1,6 [1,0 – 2,6]	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л		5,7 [5,4 – 6,2]	6,5 [5,5 – 7,0]	0,001
Глікований гемоглобін, %		5,5 [5,0 – 6,0]	5,5 [5,2 – 6,0]	> 0,05
Креатинін крові, кмоль/л		97,5 [77,5 – 123,7]	98,7 [68,7 – 123,5]	> 0,05
Галектин-3, нг/мл		1,8 [1,2 – 2,1]	2,0 [1,5 – 2,8]	0,0001
ST-2, нг/мл		41,8 [38,2 – 47,2]	42,9 [37,0 – 47,3]	> 0,05
ST-2/Галектин-3, УО		23,6 [19,7 – 36,1]	21,4 [14,4 – 28,1]	0,0001
BNP, пг/мл		90,5 [81,5 – 92,5]	90,5 [80,6 – 90,8]	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл		724,0 [227,5 – 1664,0]	941,2 [436,0 – 2180,1]	0,001
NT-proBNP / BNP, УО		7,43 [2,78 – 18,35]	10,45 [4,86 – 23,66]	0,0001
NT-proBNP / ST-2, УО		17,35 [4,86 – 33,16]	21,87 [9,77 – 48,38]	0,002
NT-proBNP / Галектин-3, УО		422,80 [119,89 – 1123,94]	386,00 [238,87 – 890,75]	> 0,05
ШЕ, компл/доба		500,0 [300,0 – 1970,0]	550,0 [200,0 – 2000,0]	> 0,05
Спарені ШЕ, пар/доба		10,0 [6,0 – 25,0]	15,0 [6,0 – 25,0]	> 0,05
КДР, см		6,2 [5,9 – 6,3]	6,3 [5,8 – 6,4]	> 0,05
КДІ, мл/м ²		62,8 [58,4 – 66,5]	61,9 [58,4 – 65,8]	> 0,05
КСР, см		4,8 [4,0 – 5,0]	4,8 [4,2 – 5,0]	> 0,05
КСІ, мл/м ²		36,1 [28,7 – 40,0]	34,2 [58,4 – 65,8]	> 0,05
ФВ, %		41,1 [37,1 – 49,7]	46,5 [39,9 – 51,5]	> 0,05
ІММ, г/м ²		111,1 [109,5 – 136,4]	116,2 [109,6 – 130,8]	> 0,05
ЛП, см		4,2 [4,0 – 4,3]	4,2 [4,0 – 4,3]	> 0,05
ПШ, см		2,8 [2,7 – 3,9]	2,8 [2,7 – 3,0]	> 0,05
ПП, см		4,8 [4,7 – 5,2]	4,8 [5,0 – 5,2]	> 0,05
ФВ _{<40%} , n (%)		100 (45,7)	67 (37,4)	2,7;> 0,05
ФВ _{41-49%} , n (%)		66 (30,1)	67 (37,4)	2,36;> 0,05
ФВ _{≥50%} , n (%)		53 (24,2)	45 (25,1)	0,047;> 0,05
Ожиріння, n (%)		84 (38,4)	57 (31,8)	1,83;> 0,05
Передожиріння, n (%)		110 (50,2)	107 (59,8)	3,62; 0,057
ЦД 2-й тип, n (%)		21 (9,6)	81 (45,3)	65,72; 0,0001
ФП, n (%)		113 (51,6)	113 (63,1)	5,34; 0,021
Смерть, n (%)		7 (3,2)	20 (11,2)	9,91; 0,002

У пацієнтів із СН та ПГ був вищим ризик смерті протягом року (ВШ = 3,81 (1,57–9,23), $\chi^2 = 9,91$; $p = 0,002$).

ROC-аналіз продемонстрував, що ризик ПГ хворих на СН із приводу декомпенсації зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для сироваткового рівня NT-proBNP > 652,6 пг/мл (чутливість – 68,72 %, специфічність – 49,32 %, $p = 0,0008$) та співвідношень: ST-2/Галектин-3 $\leq 17,95$ УО (чутливість – 45,81 %, специфічність – 85,84 %, $p = 0,0001$); NT-proBNP / BNP > 10,17 УО (чутливість – 55,31 %, специфічність – 67,12 %, $p = 0,0001$) й NT-proBNP / ST-2 > 13,79 УО (чутливість – 70,95 %, специфічність – 47,95 %, $p = 0,002$) (табл. 2).

Проведено порівняння площ ROC кривих, щодо статистичної значущості різниці між NT-proBNP, ST-2/Галектин-3, NT-proBNP / BNP та NT-proBNP / ST-2, у прогнозуванні ПГ хворих на СН протягом року спостереження.

Аналіз продемонстрував, що площа під ROC-кривою співвідношення NT-proBNP / BNP є найбільшою, порівнюючи до таких у NT-proBNP та NT-proBNP / ST-2 (0,608, проти 0,596 та 0,588, відповідно; $p = 0,0008$ та 0,0009, відповідно). Площа під ROC-кривими співвідношень NT-proBNP / ST-2 та значення NT-proBNP вірогідно не відрізнялися поміж собою (табл. 3).

Таблиця 2

Прогностична цінність сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих на СН, щодо повторної госпіталізації (ROC-аналіз)

Показник, вимірювання	одиниці	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95 % ДІ	Чутливість, %	Специфічність, %	p
BNP, пг/мл		> 92,8	0,546	0,495 – 0,592	89,94	22,37	> 0,05
NT-proBNP, г/мл		> 652,6	0,596	0,546 – 0,644	68,72	49,32	0,0008
ST-2, нг/мл		> 43,04	0,521	0,470 – 0,571	46,93	62,10	> 0,05
Галектин-3, нг/мл		> 0,98	0,505	0,455 – 0,556	47,49	65,75	> 0,05
ST-2 / Галектин-3, УО		$\leq 17,95$	0,643	0,594 – 0,690	45,81	85,84	0,0001
NT-proBNP / BNP, УО		> 10,17	0,608	0,558 – 0,656	55,31	67,12	0,0001
NT-proBNP / ST-2, УО		> 13,79	0,588	0,538 – 0,637	70,95	47,95	0,002
NT-proBNP / Галектин-3, УО		>149,07	0,515	0,465 – 0,565	87,15	30,14	> 0,05

Таблиця 3

Порівняння прогностичної цінності сироваткових рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих на СН, щодо ПГ (ROC-криві)

Показник, одиниці вимірювання	Площа під кривою (AUC)	Різниця площ	z	P
NT-proBNP, пг/мл	0,596 [0,546 – 0,644]	0,047 [0,025 – 0,120]	1,28	> 0,05
ST-2 / Галектин-3, УО	0,643 [0,594 – 0,690]			
NT-proBNP, пг/мл	0,596 [0,546 – 0,644]	0,013 [0,005 – 0,020]	3,34	0,0008
NT-proBNP / BNP, УО	0,608 [0,558 – 0,656]			
NT-proBNP, пг/мл	0,596 [0,546 – 0,644]	0,007 [0,002 – 0,016]	1,59	> 0,05
NT-proBNP / ST-2, УО	0,588 [0,538 – 0,637]			
NT-proBNP / BNP, УО	0,608 [0,558 – 0,656]	0,035 [0,038 – 0,108]	0,93	> 0,05
ST-2 / Галектин-3, УО	0,643 [0,594 – 0,690]			
NT-proBNP / ST-2, УО	0,588 [0,538 – 0,637]	0,037 [0,019 – 0,128]	1,46	> 0,05
ST-2 / Галектин-3, УО	0,643 [0,594 – 0,690]			
NT-proBNP / ST-2, УО	0,588 [0,538 – 0,637]	0,020 [0,009 – 0,032]	3,34	0,0009
NT-proBNP / BNP, УО	0,608 [0,558 – 0,656]			
NT-proBNP / ST-2, УО	0,588 [0,538 – 0,637]	0,047 [0,026 – 0,121]	1,26	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	0,596 [0,546 – 0,644]			

Таким чином, найбільше прогностичне значення, щодо ПГ протягом 1 року у хворих на СН має рівень NT-proBNP / BNP > 10,17 УО (чутливість - 55,31 %, специфічність - 67,12 %, при $p = 0,0001$).

Рівень ST-2 > 41,37 нг/мл є прогностично-значущим, щодо однорічної смерті хворих на СН (чутливість - 77,78 %, специфічність - 48,25 %, при $p = 0,044$) (табл. 4).

Дотепер чинні клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ECS) [17] й об'єднані рекомендації Американських коледжів кардіологів, Американської асоціації серця, Асоціації фахівців з серцевої недостатності (ACC/AHA/HFSA) [9] припускають можливість використання у рутинній клінічній практиці досить обмежену кількість біологічних маркерів, які позитивно

Оригінальні дослідження

Таблиця 4

Прогностична цінність рівнів біомаркерів та їх співвідношень у хворих на СН, щодо однорічної смерті (ROC-аналіз)

Показник, одиниці вимірювання	Точка поділу (cut-off value)	Площа під кривою (AUC)	95 % ДІ	Чутливість, %	Специфічність, %	P
BNP, пг/мл	> 90,5	0,559	0,509 – 0,609	74,07	43,67	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	> 2732	0,556	0,506 – 0,606	29,63	92,99	> 0,05
ST-2, нг/мл	> 41,37	0,605	0,555 – 0,654	77,78	48,25	0,044
Галектин-3, нг/мл	> 2,90	0,595	0,545 – 0,644	25,93	92,72	> 0,05
ST-2 /Галектин-3, УО	≤ 30,68	0,580	0,530 – 0,629	92,59	27,22	> 0,05
NT-proBNP /BNP, УО	> 33,90	0,571	0,521 – 0,620	29,63	92,99	> 0,05
NT-proBNP /ST-2, УО	> 58,66	0,541	0,491 – 0,591	29,63	88,41	> 0,05
NT-proBNP / Галектин-3, УО	≤311,46	0,530	0,480 – 0,580	51,85	61,73	> 0,05

зарекомендували себе при проведенні великих рандомізованих контрольованих досліджень у пацієнтів із СН або високим ризиком її маніфестації.

Існують докази поліпшення рівня первинної діагностики гострої та хронічної СН, стратифікації ризику виникнення і/або прогресування патології та поліпшення прогнозу пацієнтів при врахуванні рівнів маркерів біомеханічного стресу (натрійуретичні пептиди), міокардіального фіброзу (галектин-3, ST2) [9].

У дослідженні ValHeFT therapeutic trial (Valsartan Heart Failure Trial) вміст BNP і NT-proBNP залишалися незалежними предикторами загальної смерті, кардіоваскулярної смерті та невідкладної госпіталізації хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ після корекції за віком, статтю, коморбідними станами та біохімічними показниками [16]. У дослідженні I-PRESERVE підвищення циркулюючого вмісту NT-proBNP у хворих на СН зі збереженою ФВ ЛШ було предиктором смертельних клінічних наслідків і повторної госпіталізації [4]. У субдослідженні PARADIGM trial (A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) встановлено, що у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ вхідним рівнем NT-proBNP понад 1000 пг/мл (n=51292) падіння концентрації NT-proBNP нижче 1000 пг/мл внаслідок лікування призводило до 59% зменшення смертності та ПГ, порівняно з пацієнтами, у яких вміст NT-proBNP залишався стабільним [20].

Дослідження, у яких вивчався ефект терапії СН, що була контрольована рівнем BNP, зазвичай давали нейтральні результати, але значне зниження плазмового вмісту NT-proBNP (20% та більше) супроводжувалось поліпшенням клінічного стану, зниженням ризику ПГ і поліпшенням прогнозу [3]. У дослідженнях PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease) та STOP-HF

(The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) продемонстровано, що визначення ініціального рівня BNP сприяє ефективній превенції виникнення дисфункції ЛШ або маніфестної СН [15, 11].

Підвищення експресії галектину-3 виявляється при гострій/гостро декомпенсованій СН незалежно від її фенотипу й етіології [9]. Разом із тим, у загальній популяції надмірний рівень галектину-3 зазвичай детектується у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями та високим ризиком маніфестації СН [8].

Дослідження продемонстрували, що при СН концентрація галектину-3 в периферичній крові позитивно корелює із рівнем NT-proBNP, сироватковими маркерами екстрацелюлярного ремоделювання (амінотермінальний пропептид проколагену типу I і III типу, матриксна металопротеїназа (ММП)-2, тканинний інгібітор ММП-1) і негативно – зі швидкістю клубочкової фільтрації [8]. Однак взаємозв'язок між галектином-3, віком пацієнтів і циркулюючим пулом кардіальних тропонінів не виявлено [6].

Інші дослідники припускають, що хоча експресія галектину-3 зростає пропорційно важкості СН, діагностична цінність NTpro-BNP виявилася кращою за таку, що встановлено для галектину-3 [14]. Навпаки, прогностична цінність короткострокового прогнозу з урахуванням всіх випадків ПГ внаслідок прогресування СН, величини загальної та кардіоваскулярної смерті для галектину-3 виявилася вищою порівняно з такою у NTpro-BNP [1]. Припускається, що комбіноване визначення BNP та галектину-3 у хворих на СН може точніше відображати ризик смерті, ніж кожен із цих біомаркерів окремо [2].

Важливо, що в порівнянні з іншими біологічними маркерами, включаючи BNP, галектин-3, фактор росту та диференціювання-15, ST2 відрізняється найменшою біологічною варіабельністю [13]. Вміст sST2, вищий за 35 нг/мл, зберігає своє прогностичне значення щодо загальної смерті, кардіоваскулярної смерті та ризику госпіталізації внаслідок СН незалежно від етіології та

фенотипу СН [19]. Разом із тим, рівень ST2 при виписці пацієнтів із СН зі стаціонару (після досягнення еуволемічного стану та клінічної стабілізації) має вищий предикторний потенціал для ПГ, ніж концентрація ST2 у день госпіталізації [12]. Хоча обидва біологічні маркери фіброзу (галектин-3 і ST2) є предикторами клінічних подій, пов'язаними зі СН (повторні госпіталізації, декомпенсація та смерть), пряме зіставлення ST2 та галектину-3 показує переваги ST2 перед останнім [13].

Висновки

1. У хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу, які мали повторну госпіталізацію протягом року спостереження, порівняно з пацієнтами зі сприятливим короткотерміновим перебігом патології серця, частіше реєструється III та IV ФК за NYHA, цукровий діабет та постійна форма фібриляції

передсердь; вищі ЧСС, сироваткові рівні галектину-3 (на 11,1 %), NT-proBNP (на 31,8 %), більші значення співвідношень NT-proBNP / BNP (на 40,6 %) та NT-proBNP / ST-2 (на 21,1 %), але менша величина співвідношення ST-2 / Галектин-3 (на 9,3 %), а також вищий ризик смерті протягом одного року (ВШ = 3,81).

2. Ризик повторної госпіталізації зростає при досягненні рівня NT-proBNP > 652,6 пг/мл та співвідношень: ST-2/Галектин-3 ≤ 17,95 УО, NT-proBNP / BNP > 10,17 УО й NT-proBNP / ST-2 > 13,79 УО. Рівень ST-2 > 41,37 нг/мл є прогностично-значущим, щодо однорічної смерті хворих протягом року.

3. Співвідношення NT-proBNP / BNP має більшу прогностичну значущість, порівняно з NT-proBNP та NT-proBNP / ST-2

References

1. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014;2(3):260-68. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.004.
2. Ahmad T, Fiuzat M, Pencina MJ, Geller NL, Zannad F, Cleland JG, et al. Charting a roadmap for heart failure biomarker studies. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):477-88. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.02.005.
3. Allen LA, Matlock DD, Shetterly SM, Xu S, Levy WC, Portalupi LB, et al. Use of risk models to predict death in the next year among individual ambulatory patients with heart failure. *JAMA Cardiol.* 2017;2(4):435-41.
4. Anand IS, Rector TS, Cleland JG, Kuskowski M, McKelvie RS, Persson H, et al. Prognostic value of baseline plasma aminoterminal pro-brain Natriuretic peptide and its interactions with Irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE Trial. *Circ Heart Fail.* 2011;4:569-77. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962654.
5. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A test in context. Nephilysin: function, inhibition and biomarker. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(6):639-53. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.060.
6. Berezin A, Kremzer A, Samura T, Martovitskaya YV, Berezina TA, Zulli A, et al. The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2015;36(1):509-47.
7. Berezin AE. Up-to-date clinical approaches of biomarkers' use in heart failure. *Biomed Res Ther.* 2017;4(6):1341-70.
8. Billebeau G, Vodovar N, Sadoune M, Launay J-M, Beauvais F, Cohen-Solal A, et al. Effects of a cardiac rehabilitation programme on plasma cardiac biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(11):1127-35. DOI: 10.1177/2047487317705488.
9. Boulogne M, Sadoune M, Launay JM, Baudet M, Cohen-Solal A, Logeart D, et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;226:53-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.038.
10. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019;140(7):294-324. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691.
11. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(15):1365-72. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.069.
12. Januzzi JL, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):26-31. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.037.
13. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(7):607-13. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.014.
14. Karayannis G, Triposkiadis F, Skoularigis J, Georgoulis P, Butler J, Giamouzis G. The emerging role of Galectin-3 and ST2 in heart failure: practical considerations and pitfalls using novel biomarkers. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):441-49. DOI: 10.1007/s11897-013-0169-1.
15. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA.* 2013;310(1):66-74. DOI: 10.1001/jama.2013.7588.
16. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and aminoterminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clin Chem.* 2006;52(8):1528-38. DOI: 10.1373/clinchem.2006.069575.
17. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
18. Pyvovar S, Rudyk IS, Medentseva OO. Influence of low triiodothyronine syndrome on the course of heart failure in patients with a history of myocardial infarction. *European Journal of Heart Failure.* 2020;22(1):55-6. DOI: 10.1002/ejhf.1963.

Оригінальні дослідження

19. Tang WH, Wu Y, Grodin JL, Hsu AP, Hernandez AF, Butler J, et al. Prognostic Value of Baseline and Changes in Circulating Soluble ST2 Levels and the Effects of Nesiritide in Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):68-77. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.07.015.

20. Wettersten N, Maisel AS. Biomarkers for Heart Failure: An Update for Practitioners of Internal Medicine. *Am J Med.* 2016;129(6):560-67. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.01.013.

21. Zile MR, Claggert BL, Prescott MF, McMurray JGV, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2425-36. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.931.

Відомості про авторів

Кулаєць Н.М. – докторант кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна, ORCID ID: 0000-0003-1778-8431.

Information about the author

Kulaiets N.M. – Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Internal Medicine № 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-1778-8431.

Надійшла до редакції 20.05.24

Рецензент – проф. Федів О.І.

© Н.М. Кулаєць, 2024

СОЛЕЧУТЛИВІСТЬ ТА ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ: КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ

Б.А. Литвин

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ХХН, солечутливість, клініка.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 23-27.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.4

E-mail: dr.bogdan@ukr.net

Резюме. Мета дослідження – оцінити частоту солечутливості і хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) та окремі клінічні симптоми з урахуванням солечутливості/солерезистентності та ХХН.

Матеріал і методи. У дослідженні взяло участь 100 хворих на ЕАГ II стадії, яким провели комплекс клінічно-лабораторних обстежень. Солечутливість / солерезистентність визначали за методикою Weinberger M.H. ХХН встановлювали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕПІ з урахуванням рівнів креатиніну і цистатину-С крові (KDIGO, 2024).

Результати. Хворі на ЕАГ із ХХН (ШКФ_{цис} ≤60 мл/хв/1,73м², ≥3 місяців), а також солечутливі пацієнти частіше скаржаться на задуху, кардіалгії – на 17,5-18,8% (p≤0,05-0,022), периферійні набряки – на 41,7-52,1% (p<0,001), головний біль і погіршення сну – на 24,2-32,0% (p≤0,016-0,001), порушення ритму і провідності – на 28,8-34,1% (p≤0,004-0,001), проявляють ознаки депресії – на 17,4-33,7% (p≤0,039-0,001). Ризик кардіалгії, аритмії / блокади, ознаки депресії, задухи, погіршення сну, головного болю у хворих на ЕАГ зростає за солечутливості у 2,4-4,2 рази (OR95%CI:1,0-10,33; p≤0,044), за ХХН – у 2,3-3,8 рази (OR95%CI:1,04-8,86; p≤0,031). Ймовірність периферійних набряків збільшується удвічі сильніше у солечутливих хворих – майже у 14 разів (OR95%CI:4,73-41,06; p<0,001), аніж за ХХН – у 6,3 рази (OR95%CI:2,60-15,37; p<0,001). У солечутливих осіб зростає ризик шлунково-кишкових розладів – майже утричі (p=0,03), а наявність ХХН збільшує шанси на втомлюваність, загальну слабкість – майже у 4 рази (p=0,001).

Висновок. Солечутливість та поява ХХН погіршують клінічний перебіг ЕАГ.

SALT SENSITIVITY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: CLINICAL SYMPTOMS

В.А. Lytvyn

Key words: arterial hypertension, CKD, salt sensitivity, clinical symptoms.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 23-27.

Resume. The purpose of the research to assess the frequency of salt sensitivity and chronic kidney disease (CKD) in population of essential arterial hypertension (EAH) patients and some clinical symptoms based on salt sensitivity/salt resistance and CKD appearance.

Material and methods. 100 patients with EAH II stage participated in the study. All participant underwent a complex of clinical and laboratory examinations. Salt sensitivity / salt resistance was determined by Weinberger M.H. based method. CKD was defined by glomerular filtration rate (GFR) according to the CKD-EPI equation taking into account creatinine and Cystatin-C blood level (KDIGO, 2024).

Results. EAH patients with CKD (GFR ≤60 ml/min/1.73m², for ≥3 months), as well as salt-sensitive patients, more often complain of breath' shortness, cardiac pain - by 17.5-18.8% (p≤0.05-0.022), peripheral edema - by 41.7-52.1% (p<0.001), headache and sleep impairment – by 24.2-32.0% (p≤0.016-0.001), rhythm and conduction disturbances – by 28.8- 34.1% (p≤0.004-0.001), show signs of depression – by 17.4-33.7% (p≤0.039-0.001). The risk of cardialgia, arrhythmias/blockades, signs of depression, suffocation, impaired sleep, headaches in EAH patients increases 2.4-4.2 times in salt-sensitive subjects (OR95%CI:1.0-10.33; p≤0.044), for CKD – 2.3-3.8 times (OR95%CI:1.04-8.86; p≤0.031). The probability of peripheral edema increases twice as much in salt-sensitive patients – almost 14 times (OR95%CI:4.73-41.06; p<0.001), than in CKD patients – 6.3 times (OR95%CI:2.60-15.37; p<0.001). The risk of gastrointestinal disorders increases

Оригінальні дослідження

almost three times ($p=0.03$) in salt-sensitive individuals and the CKD presence elevates the chances of fatigue and general weakness almost 4 times ($p=0.001$).

Conclusion. *Salt sensitivity and CKD appearance worsen the EAH clinical course.*

Вступ. Артеріальна гіпертензія є провідним модифікованим фактором ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і передчасної смерті в більшості країн світу [6, 13]. За даними чисельних епідеміологічних та клінічних досліджень, експериментальних робіт, задокументовано причинно-наслідковий зв'язок між високим споживанням кухонної солі з їжею та підвищеним артеріальним тиском (АТ) [5, 15, 16].

Newberry SJ et al. виконали мета-аналіз 48 рандомізованих клінічних досліджень і довели, що зниження натрію в їжі в середньому на 42 ммоль/день знижує систолічний АТ (САТ) на 3,23 мм рт.ст. (95% довірчий інтервал [ДІ]: 2,41–4,06) і діастолічний АТ (ДАТ) на 2,24 мм рт.ст. [95% ДІ: 1,61–2,96] [15]. Проте реакція АТ на споживання натрію значно відрізняється в окремих людей, це явище відоме як "солечутливість" [4, 9, 10]. Результати мета-аналізу встановили, що темношкірі особи, жінки, люди літнього віку та хворі на АГ, ожиріння, чи хронічну хворобу нирок (ХХН) є більш чутливі до натрію у спожитій їжі [4, 7, 9, 10, 22]. Кілька перехресних досліджень підтвердили, що висока чутливість до натрію є більш поширеною серед хворих на АГ, ніж у тих, хто має нормальний АТ [4, 7, 10, 22]. Окрім того, окремі роботи доводять наявність передбачуваного зв'язку між солечутливістю і розвитком АГ [1, 14]. Однак досі не зовсім зрозуміло, що є причиною, а що наслідком: солечутливість, чи АГ [4, 7, 9], чи зовсім інші чинники [23].

У зв'язку з цим вважали за необхідне дослідити солечутливість у популяції хворих на есенційну АГ (ЕАГ) та особливості її клінічних проявів.

Мета роботи - оцінити частоту солечутливості і ХХН у хворих на ЕАГ та окремі клінічні симптоми з урахуванням солечутливості / солерезистентності та ХХН.

Матеріал і методи. Дослідження носило проспективний характер за участі 100 пацієнтів із ЕАГ II стадії (за об'єктивними ознаками гіпертензивно-опосередкованого ураження органів-мішеней – гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), хронічна хвороба нирок (ХХН)), помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику (ESC, ESH 2018, 2023, ISH 2023) [2, 3, 12]. Протокол дослідження схвалено комісією з біоетики при Буковинському державному медичному університеті. Всі учасники підписали інформовану згоду на участь. Відповідність вимогам відбору наведена в попередніх публікаціях [11, 17, 18, 19, 20]. Середній вік пацієнтів становив $(59,87 \pm 7,98)$ років (від 45 до 70 років), чоловіків – 21,0%, жінок – 79,0%. Виконали комплексне обстеження хворих із використанням загальноклінічних, лабораторних (загальні аналізи крові і сечі, білок/альбумін сечі, біохімічні аналізи, у т.ч. глюкоза і ліпідний спектр) та інструментальних досліджень (офісне вимірювання АТ, ЕКГ у 12 відведеннях, ЕхоКГ, УЗД нирок за

потреби), консультації невролога і офтальмолога за потреби.

У 43 осіб із ЕАГ діагностовано ХХН відповідно до рекомендацій Національної спілки Нирок, США (KDIGO 2024) [8]. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) вираховували за формулою СКД-ЕРІ за цистатином-С і креатиніном (залежно від статі). Серед пацієнтів із ХХН було 35 жінок (44,30%) і 8 чоловіків (38,10%). За зниження ШКФ приймали показник ≤ 60 мл/хв/1,73м², упродовж ≥ 3 місяців із, чи без інших ознак ураження нирок, згідно з рекомендаціями KDIGO (2024) [8].

Контрольну групу склали 60 практично здорових осіб (чоловіків 22 (36,67%), жінок – 38 (63,33%)), віком $(44,39 \pm 5,92)$ років. За статевим розподілом групи не відрізнялись, однак у групі хворих люди були старші, у середньому, на 7,48 року ($p < 0,001$). У зв'язку з цим контрольну групу використовували як порівняння (референтних значень показників) за окремими даними.

Солечутливість / солечутливість (солерезистентність) у хворих на ЕАГ визначали за методикою Weinberger M.H. (1996) [21], що полягає в призначенні високосолевої дієти (15 г кухонної солі /день - 249 ммоль натрію / день), упродовж 5 днів. Відтак обмеженим споживанням кухонної солі (2 г/день – 50 ммоль натрію / день) ще 5 днів. Упродовж цього періоду контролювали АТ (офісне вимірювання АТ в останній день високосолевої дієти і останній день низькосолевої дієти). Осіб, які демонстрували $\geq 10\%$ різницю в середніх показниках офісного АТ за високого та низького сольових навантажень, вважали "солечутливими", а також таких, у котрих при переході з високосолевої на низькосолеву дієту АТ знижувався на ≥ 10 мм рт.ст. (при порівнянні двох вимірювань АТ – на 5-й і 10-й дні різносолевих дієт). Осіб зі зниженням АТ ≤ 5 мм рт.ст. – відносили до групи "солерезистентних", а проміжне зниження АТ 6–9 мм рт.ст. трактували як "невизначені" (такі, що не продемонстрували чіткої солечутливості). У нашому дослідженні 54% хворих на ЕАГ виявились солечутливими, 30% осіб – солерезистентними, решта (16%) – "невизначені" (однак чітко не солечутливі).

Опрацювання отриманих результатів проводили за методами варіаційної статистики за допомогою програми StatSoft Statistica v.7.0 software (StatSoft Inc., USA). Відмінності показників вважали вірогідними за $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Окремі клінічні симптоми та скарги з урахуванням солечутливості та солерезистентності у хворих на ЕАГ наведені на рисунку 1-2. Виявлено, що в солечутливих пацієнтів частіше спостерігаються ознаки депресії, такі як зниження задоволення від життя або від подій, які раніше викликали радість – на 17,40% ($p=0,06$), зниження оптимізму та частоти позитивних думок – на

33,73% ($p < 0,001$), зменшення бадьорості – на 21,10% ($p = 0,034$).

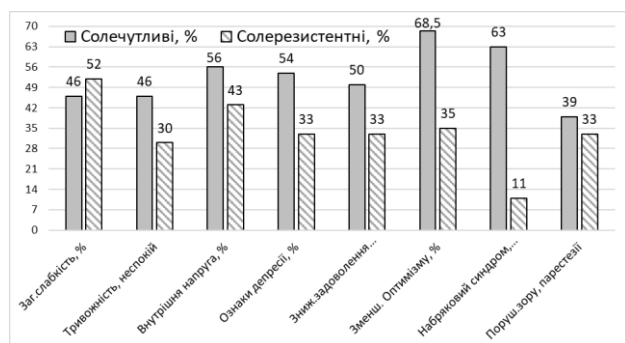


Рис. 1. Частота окремих клінічних симптомів та скарг з урахуванням солечутливості та солерезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію

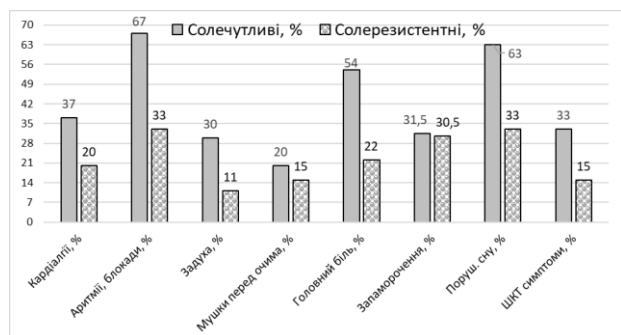


Рис. 2. Частота серцево-судинних, судинно-мозкових і шлунково-кишкових симптомів та скарг залежно від солечутливості / солерезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію

Окрім того, солечутливі пацієнти частіше скаржились на біль у серці – на 17,46% ($p = 0,05$), задуху – на 18,76% ($p = 0,022$), головний біль – на 31,97% ($p = 0,001$), порушення сну – на 30,36% ($p = 0,002$), порушення роботи шлунково-кишкового тракту (розлади травлення, моторики, больовий синдром тощо) – на 18,12% ($p = 0,037$), периферійні набряки (параорбітальні, на гомілках, щиколотках) – на 52,10% ($p < 0,001$), на ЕКГ частіше реєстрували аритмії і блокади – на 34,07% ($p < 0,001$).

Епідеміологічний аналіз підтвердив, що солечутливість у хворих на ЕАГ підвищує шанси на виникнення кардіалгій у 2,41 раза ($OR_{95\%CI}: 1,0-6,02$; $p = 0,044$), порушення провідності і ритму – у 4,13 раза ($OR_{95\%CI}: 1,78-9,53$; $p < 0,001$), периферійних набряків – у 13,94 раза ($OR_{95\%CI}: 4,73-41,06$; $p < 0,001$), задуху – у 3,45 раза ($OR_{95\%CI}: 1,14-10,33$; $p = 0,019$), появу ознак депресії (за зменшенням оптимізму і бадьорості) – у 4,08 ($OR_{95\%CI}: 1,76-9,40$; $p < 0,001$) і 2,41 раза ($OR_{95\%CI}: 1,05-5,42$; $p = 0,027$), головний біль і погіршення сну – у 4,18 ($OR_{95\%CI}: 1,72-10,08$; $p < 0,001$) та 3,51 раза ($OR_{95\%CI}: 1,53-8,03$; $p = 0,002$), шлунково-кишкових розладів – у 2,79 раза

($OR_{95\%CI}: 1,04-7,45$; $p = 0,031$), відповідно.

Пацієнти з ЕАГ та ХХН (з показником ШКФцис ≤ 60 мл/хв/1,73м²) частіше, ніж такі без ХХН, скаржилися на нездужання, загальну слабкість на 32,35% ($p = 0,001$), зниження бадьорості та оптимізму – на 20,72% ($p = 0,039$) та 25,34% ($p = 0,012$) відповідно, задуху – на 17,95% ($p = 0,026$), порушення сну – на 24,19% ($p = 0,016$), головний біль – на 25,42% ($p = 0,009$), периферійні набряки – на 41,74% ($p < 0,001$) (рис. 3, 4). Також у цих пацієнтів частіше виявляли на ЕКГ порушення ритму та провідності – на 28,84% ($p = 0,004$).

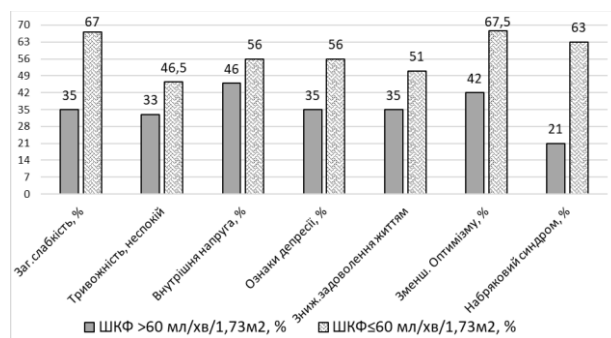


Рис. 3. Частота окремих клінічних симптомів та скарг з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації у хворих на артеріальну гіпертензію

За зменшення ШКФцис (≤ 60 мл/хв/1,73м²) у пацієнтів із ЕАГ зростає ризик загальної слабкості, задухи, порушення ритму та провідності у понад 3 рази ($OR_{95\%CI}: 1,11-8,86$; $p \leq 0,025-0,001$), депресивного стану (зниження оптимізму і бадьорості) – у 2,85 рази ($OR_{95\%CI}: 1,25-6,51$; $p = 0,015$) і 2,34 рази ($OR_{95\%CI}: 1,04-5,26$; $p = 0,031$) відповідно, периферійних набряків – у 6,3 рази ($OR_{95\%CI}: 2,60-15,37$; $p < 0,001$), порушення сну і головного болю – майже утричі ($OR_{95\%CI}: 1,19-6,77$; $p \leq 0,014-0,008$).

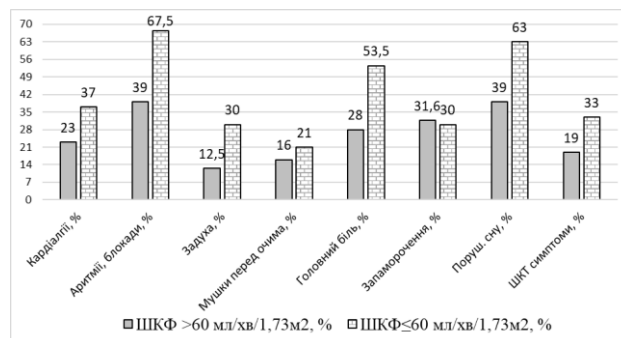


Рис. 4. Частота серцево-судинних, судинно-мозкових і шлунково-кишкових симптомів та скарг з урахуванням швидкості клубочкової фільтрації у хворих на артеріальну гіпертензію

Висновки. Перебіг есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) за хронічної хвороби нирок (ХХН), а також у солечутливих пацієнтів характеризується частішими скаргами на задуху, кардіалгії – на 17,5-18,8%, периферійні набряки – на 41,7-52,1%, головний

Оригінальні дослідження

біль і погіршення сну – на 24,2-32,0%, ЕКГ-ознаками порушення ритму і провідності – на 28,8-34,1%, частішими проявами ознак депресії – на 17,4-33,7%.

У хворих на ЕАГ ймовірність кардіалгій, порушення ритму / провідності, ознак депресії, задухи, погіршення сну, головного болю) зростає за солечутливості у 2,4-4,2 раза, а за ХХН – у 2,3-3,8 раза. Ризик периферійних набряків збільшується удвічі

сильніше в солечутливих хворих (майже у 14 разів), аніж за ХХН (у 6,3 раза). У солечутливих осіб зростає ризик шлунково-кишкових розладів – майже утричі, а наявність ХХН збільшує шанси на втомлюваність, загальну слабкість, нездужання – майже у 4 рази.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку генетичних детермінант розвитку солечутливості та ХХН у хворих на ЕАГ.

References

1. Barba G, Galletti F, Cappuccio FP, Siani A, Venezia A, Versiero M, et al. Incidence of hypertension in individuals with different blood pressure salt-sensitivity: results of a 15-year follow-up study. *J Hypertens.* 2007;25(7):1465-71. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281139ebd.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Charchar FJ, Prestes PR, Mills C, Ching SM, Neupane D, Marques FZ, et al. Lifestyle management of hypertension: International Society of Hypertension position paper endorsed by the World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2024;42(1):23-49. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003563.
4. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyjn M, Cook NR, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(3):e7-e46. DOI: 10.1161/HYP.000000000000047.
5. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1996;312(7041):1249-53. DOI: 10.1136/bmj.312.7041.1249.
6. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA.* 2017;317(2):165-82. DOI: 10.1001/jama.2016.19043.
7. He J, Gu D, Chen J, Jaquish CE, Rao DC, Hixson JE, et al. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens.* 2009;27(1):48-54. DOI: 10.1097/hjh.0b013e328316bb87.
8. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International.* 2024;105(Suppl 4S):S117-S314. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf>.
9. Kurtz TW, DiCarlo SE, Pravenec M, Morris RC Jr. The American Heart Association Scientific Statement on salt sensitivity of blood pressure: Prompting consideration of alternative conceptual frameworks for the pathogenesis of salt sensitivity? *J Hypertens.* 2017 Nov;35(11):2214-25. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001458.
10. Liu Y, Shi M, Dolan J, He J. Sodium sensitivity of blood pressure in Chinese populations. *J Hum Hypertens.* 2020;34:94-107. DOI: 10.1038/s41371-018-0152-0.
11. Lytvyn BA, Sydorchuk LP, Yarynych YuM, Karazbey IS, Gutnitska AF. Arterial hypertension exacerbation frequencies, depression and anxiety in the condition of war in Ukraine: some statistics and survey results. *Bukovinian Medical Herald.* 2023;27(4):58-62. DOI: 10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.11.
12. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
13. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016;134(6):441-50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
14. Mu J, Zheng S, Lian Q, Liu F, Liu Z. Evolution of blood pressure from adolescents to youth in salt sensitivities: a 18-year follow-up study in Hanzhong children cohort. *Nutr J.* 2012;11:70. DOI: 10.1186/1475-2891-11-70.
15. Newberry SJ, Chung M, Anderson CAM, Chen C, Fu Z, Tang A, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews Sodium and Potassium Intake: Effects on Chronic Disease Outcomes and Risks Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2018; Report No.: 18-EHC009-EF. PMID: 30125063. Bookshelf ID: NBK519328.
16. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10. DOI: 10.1056/NEJM200101043440101.
17. Sydorchuk A, Sydorchuk L, Gutnitska A, Vasyuk V, Tkachuk O, Dzhuryak V, et al. The role of NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes' polymorphisms in endothelial dysfunction pathway and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Gen Physiol Biophys.* 2023;42(2):179-90. DOI: 10.4149/gpb_2022060.
18. Sydorchuk A, Sydorchuk L, Gutnitska A, Margaryan A, Dzhuryak V, Sydorchuk R, et al. Linkage of Metabolic Disorders, Endothelial Dysfunction and NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) Genes Polymorphisms in Hypertensive Patients. *Biointerface Research in Applied Chemistry Open-Access Journal.* 2023;13(2):1-12. <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.123>.
19. Voroniuk K, Sydorchuk L, Repchuk Yu, Sydorchuk A, Sydorchuk R, Iftoda O. Novel genetics and humoral prognostic markers of left ventricle hypertrophy in hypertensive patients. *Journal of Medical Sciences.* 2024;44(1):18-25. https://journals.lww.com/joms/fulltext/2024/44010/novel_genetics_and_humoral_prognostic_markers_of.4.aspx.
20. Voroniuk K, Sydorchuk L, Dzhuryak V, Sydorchuk A, Hinhuliak O, Sydorchuk R, et al. Angiotensinogen (AGT rs4762) and guanine nucleotide-binding protein BETA-3 (GNB3 rs5443) genes predict left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2023;30(2):200-6. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1269>.

Original research

21. Weinberger MH. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Humans. Hypertension. 1996;27(3):481-90. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.27.3.481>.

22. Wright JT Jr, Rahman M, Scarpa A, Fatholahi M, Griffin V, Jean-Baptiste R, et al. Determinants of salt sensitivity in black and white normotensive and hypertensive women. Hypertension. 2003;42(6):1087-92. DOI: 10.1161/01.HYP.0000101687.89160.19.

23. Zhdan V, Volchenko H, Babanina M, Tkachenko M, Kiryan OA, Kitura YeM, et al. The problem of timely diagnosis of primary hyperaldosteronism. Clinical case. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2023;19(6):464-68. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1318>.

Відомості про авторів

Литвин Б.А. – аспірант кафедри сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Information about the author

Lytvyn B.A. – postgraduate student of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 21.04.24
Рецензент – проф. Присяжнюк В.П.
© Б.А. Литвин, 2024*

ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ НА ТЛІ ГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ВАГІТНИХ

Ю.Ю. Псарюк, К.М. Лісова

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: вагітні, плацентарна дисфункція, фактори ризику.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 28-32.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.5

E-mail:
kalinovska@bsmu.edu.ua

Резюме. Безперервний розвиток перинатальної медицини виявляє все нові проблеми, пов'язані з перебігом гестаційного процесу і антенатальним захистом плода. Серед показників перинатальної захворюваності в сучасних умовах одне з провідних місць посідає плацентарна дисфункція, частота якої, за даними вітчизняних та зарубіжних учених, коливається від 36% до 60%. Відомо, що серед багатьох факторів, які впливають на ускладнений перебіг вагітності та перинатальну захворюваність, інфекційні чинники в сучасних умовах посідають одне з провідних місць. Незважаючи на певні досягнення в 'ясуванні етіологічних факторів та патогенезу формування плацентарної недостатності, питання діагностики та лікування цієї патології у вагітних потребують подальшого удосконалення. Отже, детальне вивчення основних патогенетичних ланок плацентарної дисфункції, що розвивається під час вагітності в ранні терміни гестації на тлі генітальних інфекцій, є актуальним та має значні перспективи.

Мета дослідження – оцінити фактори ризику розвитку дисфункції плаценти у вагітних з генітальними інфекціями.

Матеріал і методи. У проведене нами ретроспективне дослідження було включено 55 жінок, у яких відбулися мимовільні пологи, за даними Чернівецького обласного перинатального центру за період 2021-2022роки. Усі жінки мали під час вагітності генітальні інфекції, а також у них спостерігались прояви плацентарної дисфункції.

Результати дослідження. Одним із найважливіших чинників ураження фетоплацентарної системи, що призводить до розвитку хронічної ФПН (ХФПН), є інфекції групи TORCH. Інфекції під час вагітності, залежно від гестаційного терміну, призводять до викидня, абортів, мертвородження, вад розвитку дитини, церебральних дефектів, а також до гострих і хронічних неонатальних захворювань. Провели ретроспективний аналіз факторів ризику, частоти і структури акушерських ускладнень, за даними 55 історій пологів акушерського стаціонару Обласного перинатального центру м.Чернівці за період 2021-2022роки. Прояви плацентарної дисфункції на тлі генітальних інфекцій вивчалися на різних гестаційних термінах. Плацентарна дисфункція трапляється на різних гестаційних періодах у жінок різного віку. Проте у юних (до 18 років) трапляється рідше на всіх термінах гестації, порівняно з іншими віковими категоріями. Значна кількість вагітних з проявами плацентарної дисфункції в дитинстві перенесли інфекційні захворювання (кір, вітрянка, гострі респіраторні та вірусні інфекції, ангіна, пневмонія). Різні порушення менструальної функції (гіперполіменорея, гіпоменструальний синдром, альгодисменорея) досить часто відзначались у вагітних з проявами плацентарної недостатності. Частіше плацентарна дисфункція розвивається при перших пологах, ніж при повторних. В анамнезі часто трапляються випадки мертвородження, мимовільні викидні та артифіційні абортів, позаматкові вагітності. Ряд авторів [41] вказує на те, що у вагітних із проявами плацентарної недостатності часто спостерігаються різноманітні ускладнення перебігу теперішньої вагітності. Сучасні наукові дослідження свідчать, що майже у 80% вагітних із генітальними інфекціями виявляються суттєві зміни в імунній, ендокринній та коагуляційній системах, які призводять до порушення формування фетоплацентарного комплексу та порушення адаптаційних механізмів у системі мати-плацента-плід.

Висновки. Клініко-статистичний аналіз свідчить про негативний вплив проявів генітальних інфекцій в різні гестаційні періоди на перебіг вагітності та стан внутрішньоутробного плода і новонародженого. Проведені

дослідження з цього питання дають підставу говорити про необхідність перегляду системи акушерської тактики для цих вагітних, подальшого вдосконалення лікувальних заходів з антенатальної охорони плода при даному ускладненні вагітності.

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PLACENTAL DYSFUNCTION ON THE BACKGROUND OF PREGNANT WOMEN GENITAL INFECTIONS

Yu. Psariuk, K. Lisova

Key words: *pregnant women, placental dysfunction, risk factors*

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 28-32.

Resume. *The progress of perinatology revealed new problems related to the gestational process and antenatal protection of the fetus. Among indicators of perinatal morbidity in modern conditions, one of the leading places occupied by placental dysfunction, the frequency of which, according to the data of domestic and foreign scientists ranges from 36% to 60%. It is known that among the many factors that affect the complicated course of pregnancy and perinatal morbidity, infectious factors in modern conditions occupy one of the leading places. Despite certain achievements in elucidating the etiological factors and pathogenesis of the development of placental dysfunction (PD), the issues of diagnosis and treatment of this pathology in pregnant women need further improvement. Thus, the study of links in the pathogenesis of manifestations of placental dysfunction, which develops during pregnancy in the early stages of gestation against the background of genital infections, is relevant and promising.*

The purpose. *To assess the risk factors for the development of placental dysfunction in pregnant women with genital infections.*

Material and methods. *The retrospective comparative study included 55 women who gave birth after involuntary childbirth according to the regional perinatal center of Chernivtsi, who had signs of placental dysfunction and genital infections during pregnancy during the period 2021-2022.*

Research results. *One of the most important factors affecting the fetoplacental system, which leads to the development of chronic PD (CPD), are infections of the TORCH group. Infections during pregnancy, depending on the gestational period, lead to miscarriage, abortion, stillbirth, malformations of the child, cerebral defects, as well as to acute and chronic neonatal diseases. We conducted a retrospective analysis of risk factors, the frequency and structure of obstetric complications based on the data of 55 birth stories of the regional perinatal center in Chernivtsi for 2021-2022. Manifestations of placental dysfunction against the background of genital infections were studied at different gestational periods. Placental dysfunction occurs at different gestational periods in women of different ages. However, in young people (up to 18 years old) it occurs less often at all stages of gestation, compared to other age categories. A significant number of pregnant women with manifestations of placental dysfunction suffered from infectious diseases in childhood (measles, chicken pox, acute respiratory and viral infections, angina, various disorders of menstrual function (hyperpolymenorrhea, hypomenstrual syndrome, algodysmenorrhea) were quite often observed in pregnant women with manifestations of placental insufficiency. More often, placental dysfunction develops during first births than during repeated births. Cases of stillbirth, spontaneous miscarriages, artificial abortions and ectopic pregnancies often occur in the anamnesis. A number of authors [41] indicate that pregnant women with manifestations of placental insufficiency often experience various complications of the current pregnancy. Modern scientific studies show that almost 80% of pregnant women with genital infections show significant changes in the immune, endocrine and coagulation systems, which lead to a violation of the formation of the fetoplacental complex and a violation of adaptation mechanisms in the mother-placenta-fetus system.*

Conclusion. *Clinical and statistical analysis shows the negative impact of*

Оригінальні дослідження

manifestations of genital infections in different gestational periods on the course of pregnancy and the state of the fetus and newborn. The conducted studies on this issue give reason to talk about the need to review the system of obstetric tactics for these pregnant women, and further improvement of medical measures for antenatal protection of the fetus with this complication of pregnancy.

Вступ. Прогрес перинатології виявив нові проблеми, пов'язані з гестаційним процесом і антенатальним захистом плода. Серед показників перинатальної захворюваності в сучасних умовах одне з провідних місць посідає плацентарна дисфункція, частота якої, за даними вітчизняних та закордонних учених, коливається від 36% до 60%. Відомо, що серед багатьох факторів, які впливають на ускладнений перебіг вагітності та перинатальну захворюваність, інфекційні чинники в сучасних умовах посідають одне з провідних місць [1]. Незважаючи на певні досягнення в з'ясуванні етіологічних факторів та патогенезу розвитку плацентарної дисфункції, питання діагностики та лікування цієї патології у вагітних потребують подальшого удосконалення. На сьогодні не існує чітких критеріїв діагностики внутрішньоутробного інфікування та не з'ясовані взаємозв'язки між інфікуванням плода під час вагітності різними видами мікроорганізмів та початком розвитку плацентарної дисфункції [2]. Тому актуальним є визначення різних сучасних етіологічних інфекційних чинників в організмі вагітної та їх роль у патогенезі розвитку плацентарної дисфункції, що дозволяє удосконалити методи діагностики та лікування цих ускладнень під час вагітності.

Таким чином, дослідження ланок патогенезу проявів плацентарної дисфункції, що розвивається під час вагітності в ранні терміни гестації на тлі генітальних інфекцій, є актуальним та перспективним. Своєчасна діагностика та корекція уражень фетоплацентарного комплексу надасть можливість покращити стан внутрішньоутробного плода та знизити перинатальні ускладнення.

Мета дослідження – оцінити фактори ризику розвитку дисфункції плаценти у вагітних із генітальними інфекціями.

Матеріал і методи. У ретроспективне порівняльне дослідження було включено 55 породіль після мимовільних пологів, за даними обласного перинатального центру м.Чернівці, що мали під час вагітності прояви плацентарної дисфункції та наявність генітальних інфекцій за період 2021-2022 роки. Використовувався клініко-анамнестичний метод – вивчення акушерського анамнезу, особливостей перебігу вагінальних пологів. У всіх жінок оцінювали соматичний статус з використанням візуальних і фізикальних методів. Використовували метод описової статистики з визначенням середнього арифметичного, дисперсії, стандартного відхилення. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Одним із найважливіших чинників ураження фетоплацентарної системи, що призводить до розвитку

хронічної ФПН (ХФПН), є інфекції групи TORCH. Інфекції під час вагітності, залежно від гестаційного терміну, призводять до викидня, абортів, мертвородження, вад розвитку дитини, церебральних дефектів, а також до гострих і хронічних неонатальних захворювань [3, 4]. Смерть плода при цьому може бути пов'язана як з його інфікуванням, так і з інфекційним ураженням плаценти [2, 3]. У ретроспективне порівняльне дослідження було включено 55 породіль після мимовільних пологів, за даними Обласного перинатального центру м.Чернівці, що мали під час вагітності прояви плацентарної дисфункції та наявність генітальних інфекцій за період 2021-2022 роки. Прояви плацентарної дисфункції на тлі генітальних інфекцій вивчалися на різних гестаційних термінах. З'ясували, що роль у розвитку плацентарної дисфункції має вік жінок. Дані щодо вікового складу обстежених вагітних наведено на рис.1.



Рис.1. Розподіл обстежених вагітних з проявами плацентарної дисфункції на тлі генітальних інфекцій за віком

Як видно з таблиці, плацентарна дисфункція трапляється на різних гестаційних періодах у жінок різного віку. Проте у юних (до 18 років) трапляється рідше на всіх термінах гестації, порівняно з іншими віковими категоріями. Отже, можна констатувати, що це ускладнення вагітності значно частіше виникає у старших за віком вагітних, що підтверджується даними інших дослідників [5, 6]. Деякі автори [7, 8] вказують на негативний вплив інфекційних захворювань, перенесених у дитинстві, на репродуктивну функцію жіночого організму.

Значна кількість вагітних з проявами плацентарної дисфункції в дитинстві перенесли інфекційні захворювання (кір, вітрянка, гострі респіраторні та вірусні інфекції, ангіна, пневмонія) (рис.2).

Різні порушення менструальної функції (гіперполіменорея, гіпоменструальний синдром,

альгодисменорея) досить часто відзначались у вагітних з проявами плацентарної дисфункції на тлі генітальних інфекцій.

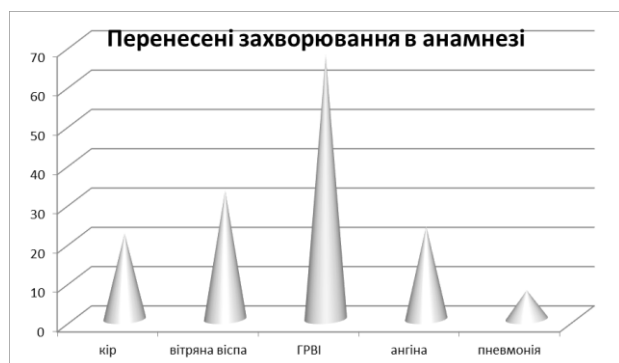


Рис. 2. Перенесені захворювання у вагітних з плацентарною дисфункцією на тлі генітальних інфекцій

Таблиця 1

Дані про характер менструальної функції і гінекологічні захворювання у вагітних, n %

Показник	Кількість вагітних n %	
	Абс.	%
Нормальна менструальна функція	22	40
Гіпоменструальний синдром	9	16,4
Гіперполіменорея	10	18,2
Дисфункціональні маткові кровотечі	4	7,3
Альгодисменорея	10	18,2
Ерозія шийки матки	15	27,3
Запальні захворювання геніталій	35	63,6
Безпліддя в анамнезі	8	14,5

Нормальна менструальна функція була у 40% вагітних з проявами плацентарної недостатності на тлі генітальних інфекцій. Запальні захворювання геніталій спостерігалися у 63,6% жінок, безпліддя в анамнезі вагітних траплялося в 14,5%, гіпоменструальний синдром – у 16,4%, ерозія шийки матки – у 27,3%. Тобто, у 60,1% вагітних з плацентарною недостатністю на тлі генітальних інфекцій спостерігалися порушення менструальної функції та були гінекологічні захворювання [9, 10].

Таким чином, наведені дані свідчать про значний вплив гінекологічних захворювань на розвиток плацентарної недостатності.

Частіше плацентарна дисфункція розвивається при перших пологах, ніж при повторних. В анамнезі часто трапляються випадки мертвородження, мимовільні

викидні та артифіційні аборти, позаматкові вагітності.

Ряд авторів [11] вказують на те, що у вагітних, з проявами плацентарної недостатності, часто спостерігаються різноманітні ускладнення перебігу теперішньої вагітності. У загальній групі вагітних із плацентарною дисфункцією ранніх гестозів становила 9,1%, пізніх – 14,5%. Загроза переривання вагітності спостерігалася в 58,2%, мимовільні викидні – у 9,1%, передчасні пологи – у 3,6%.

Як стверджують дослідники [12], загрозу переривання вагітності та передчасні пологи слід розглядати і як причину, і як наслідок фетоплацентарної недостатності на тлі розвитку генітальних інфекцій. Сучасні наукові дослідження свідчать, що майже у 80% вагітних із генітальними інфекціями виявляються суттєві зміни в імунній, ендокринній та коагуляційній системах, які призводять до порушення формування фетоплацентарного комплексу та порушення адаптаційних механізмів у системі мати-плацента-плід. Негативним результатом яких є передчасне переривання вагітності [13, 14].

Перебіг післяпологового періоду у жінок з генітальними інфекціями, n (%)

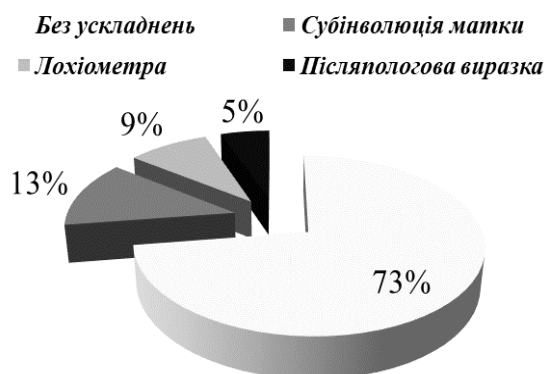


Рис. 3. Перебіг післяпологового періоду у жінок з генітальними інфекціями

Без ускладнень післяпологовий період проходив тільки у 72,7% жінок. Найпоширенішими ускладненнями післяпологового періоду були лохиометра (9,1%), субінволюція матки (12,7%), післяпологова виразка (5,5%) [15].

Висновки. Клініко-статистичний аналіз свідчить про негативний вплив проявів генітальних інфекцій у різні гестаційні періоди на перебіг вагітності та стан внутрішньоутробного плода і новонародженого. Проведені дослідження з цього питання дають підставу говорити про необхідність перегляду системи акушерської тактики для цих вагітних, подальшого вдосконалення лікувальних заходів з антенатальної охорони плода при цьому ускладненні вагітності.

References

1. Gioan M, Fenollar F, Loundou A, Menard JP, Blanc J, D'Ercole C, et al. Development of a nomogram for individual preterm birth risk evaluation. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018 Dec;47(10):545-48. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.08.014.

Оригінальні дослідження

2. Coccia ME, Rizzello F. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Jan;295(1):261-62. DOI: 10.1007/s00404-016-4213-8.
3. Ehrentraut S, Sauss K, Neumeister R, Luley L, Oettel A, Fettke F, et al. Human Miscarriage Is Associated With Dysregulations in Peripheral Blood-Derived Myeloid Dendritic Cell Subsets. *Front Immunol.* 2019 Oct 15;10:2440. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02440.
4. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):167-76. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
5. Detti L, Francillon L, Christiansen ME, Peregrin-Alvarez I, Goeske PJ, Bursac Z, et al. Early pregnancy ultrasound measurements and prediction of first trimester pregnancy loss: A logistic model. *Sci Rep.* 2020 Jan 31;10(1):1545. DOI: 10.1038/s41598-020-58114-3.
6. Devall AJ, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Nov;69:30-9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002.
7. Kaku S, Kubo T, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Womens Health.* 2020 Jun 1;20(1):114. DOI: 10.1186/s12905-020-00982-y.
8. Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Predictors of complete miscarriage after expectant management or misoprostol treatment of non-viable early pregnancy in women with vaginal bleeding. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Nov;302(5):1279-96. DOI: 10.1007/s00404-020-05672-6.
9. Cohain JS, Buxbaum RE, Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Dec 22;17(1):437. DOI: 10.1186/s12884-017-1620-1.
10. Green DM, O'Donoghue K. A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Aug;39(6):816-21. DOI: 10.1080/01443615.2019.1576600.
11. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 19;4(4):CD013792. DOI: 10.1002/14651858.CD013792.pub2.
12. Gridelet V, Perrier d'Hauterive S, Polese B, Foidart JM, Nisolle M, Geenen V. Human Chorionic Gonadotrophin: New Pleiotropic Functions for an "Old" Hormone During Pregnancy. *Front Immunol.* 2020 Mar 13;11:343. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00343.
13. Karadağ C, Yoldemir T, Demircan S, Çalışkan E. The effects of progesterone treatment on nuchal translucency in women with threatened miscarriage. *J Obstet Gynaecol.* 2021 May;41(4):601-4. DOI: 10.1080/01443615.2020.1787361.
14. Kaser D. The Status of Genetic Screening in Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Mar;45(1):143-54. DOI: 10.1016/j.ogc.2017.10.007.
15. Palas Karaca P, Oskay ÜY. Effect of supportive care on the psychosocial health status of women who had a miscarriage. *Perspect Psychiatr Care.* 2021 Jan;57(1):179-88. DOI: 10.1111/ppc.12540.

Відомості про авторів

Псарюк Юрій Юрійович – аспірант кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Лісова Катерина Миколаївна – д-р філософії, асистент кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-8643>

Information about the authors

Psariuk Yurii Yuriiovich – postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Lisova Kateryna Mukolaivna – Doctor of Philosophy, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9207-8643>

*Надійшла до редакції 01.04.24
Рецензент – проф. Давиденко І.С.
© Ю.Ю. Псарюк, К.М. Лісова, 2024*

ВПЛИВ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

М.В. Свіргун, А.І. Семененко

Університетська клініка ВНМУ ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Ключові слова: ПОКД, нейротропін, гліатон, нейроцитин, ангіогенез, синаптогенез та синаптопластичність, нейродеструктивні зміни, стрес-реалізуюча гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова системи.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 33-38.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.6

E-mail:

marishka.mbox@gmail.com
semenenko05@gmail.com

Резюме. Важливість медико-соціального значення проблеми ПОКД тісно асоціюється з недосконалістю засобів профілактики її розвитку, що до певної міри зумовлено нез'ясованістю факторів ризику та патохімічних механізмів розвитку даного ускладнення. Загалом, огляд літератури досліджень, присвячених визначенню предикторів виникнення ПОКД, продемонстрував, що питань значно більше, ніж відповідей. Слід зауважити, що проведений нами пошук літератури не виявив жодного дослідження з вивчення впливу різного роду препаратів саме на післяопераційну когнітивну функцію.

Мета роботи – дослідити вплив нейропротекторів на динаміку показників васкулогенезу, синаптогенезу та синаптопластичності, нейроцитолізу та стресу в сироватці крові пацієнтів на тлі ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Матеріал і методи. У даному дослідженні проаналізували динаміку таких показників: фактору росту ендотелію судин (VEGF), нейронспецифічної енолази (NSE), мозкового нейротрофічного фактору (BDNF) та рівень кортизолу в сироватці крові пацієнтів на тлі введення нейропротекторів: нейротропін, нейроцитин та гліатон після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Результати. Продемонстровано використання нейропротекторів у пацієнтів, яким проводили ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією. Представлений аналіз механізмів дії нейропротекторів на активацію стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, виразність нейроцитолізу, васкулогенез, синаптогенез та синаптопластичність.

Висновки. Використані нейропротектори в обстежених пацієнтів стимулювали процеси ангіогенезу, синаптогенезу та синаптопластичності, запобігали нейродеструктивним змінам, з різною ефективністю стримували гіперактивацію стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба (ЕКС), причому їх ефективність залежала від обраного препарату.

THE INFLUENCE OF NEUROPROTECTORS ON THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS AFTER HIP JOINT REPLACEMENT UNDER SPINAL ANESTHESIA IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

M.V. Svirhun, A.I. Semenenko

Key words: POCD, neurotrophin, gliaton, neurocytin, angiogenesis, synaptogenesis and synaptoplasticity, neurodestructive changes, stress-realizing hypothalamic-pituitary-adrenal system.

Resume. The importance of medical and social significance of the problem of POCD is closely associated with the imperfection of means of prevention of its development, which to some extent is caused by the lack of clarity of risk factors and pathochemical mechanisms of the development of this complication. In general, a literature review of studies devoted to determining predictors of the occurrence of POCD demonstrated that there are many more questions than answers. It should be noted that our literature search did not reveal a single study on the effect of various drugs on postoperative cognitive function.

Aim. To investigate the influence of neuroprotectors on the dynamics of indicators of vasculogenesis, synaptogenesis and synaptoplasticity, neurocytolysis and stress in the blood serum of patients undergoing hip arthroplasty under spinal anesthesia.

Оригінальні дослідження

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 2 (110). P. 33-38.

Materials and methods. This study analyzed the dynamics of the following indicators: vascular endothelial growth factor (VEGF), neuron-specific enolase (NSE), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the level of cortisol in the blood serum of patients against the background of the introduction of neuroprotectors such as: neurotrophin, neurocytin and gliaton after hip arthroplasty joint under spinal anesthesia.

The results. The use of neuroprotectors in patients undergoing hip arthroplasty under spinal anesthesia has been demonstrated. The analysis of the mechanisms of action of neuroprotectors on the activation of the stress-realizing hypothalamic-pituitary-adrenal system, the expression of neurocytolysis, vasculogenesis, synaptogenesis and synaptoplasty is presented.

Conclusions. The neuroprotectors used in the examined patients stimulated the processes of angiogenesis, synaptogenesis and synaptoplasticity, prevented neurodestructive changes, and with varying effectiveness restrained the hyperactivation of the stress-releasing hypothalamic-pituitary-adrenal system in patients after hip arthroplasty (HIP), and their effectiveness depended on the selected drug.

Вступ. Під післяопераційною когнітивною дисфункцією (ПОКД) розуміють зміну структурного і функціонального стану головного мозку, що виникає в хірургічній практиці в інтраопераційному, або ранньому післяопераційному періодах, що проявляється у вигляді транзиторних або стійких порушень функцій нервової системи [1, 2].

Діагноз ПОКД підтверджується даними нейропсихологічного тестування у вигляді зниження його результатів порівняно з доопераційним рівнем не менше, ніж на 10% [3]. Monk T.G. вперше провів тимчасову градацію когнітивних порушень у післяопераційному періоді: гостра ажитація (безпосередньо в операційній, перші години після анестезії); гострий післяопераційний делірій (24-72 години після анестезії); рання ПОКД - 3-7-ма доби післяопераційного періоду; проміжна ПОКД - тижні і місяці після анестезії; стійка ПОКД - роки після анестезії; деменція – незворотні зміни когнітивного статусу, вкрай рідкісний результат церебральних ускладнень анестезії [4].

Розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанта їх періопераційної профілактики і корекції відносяться до найбільш важливих мультидисциплінарних проблем сучасної медицини [5, 6].

Аналіз опублікованих наукових досліджень демонструє багатофакторну етіологію та, відповідно і складний, остаточно не визначений, патогенез когнітивних порушень після ортопедичних оперативних втручань. Не відомо, за яких умов починає переважати той чи інший каскад патологічних змін, предиктори ПОКД продовжують залишатись предметом гострих наукових дискусій, а результати доклінічних і клінічних досліджень часто носять суперечливий характер. Подальше вивчення патофізіологічних механізмів формування та перебігу ПОКД у хворих, зокрема після ендопротезування кульшового суглоба, як однієї з найуразливіших когорт пацієнтів, є вкрай актуальною проблемою сучасної анестезіології.

Розробка методу прогнозування ПОКД, за

допомогою, наприклад, рівнянь лінійної регресії (з визначенням коефіцієнтів детермінації для критичних величин окремих критеріїв та їх комбінацій, які характеризуватимуть апіорну інформативність прогнозування) у пацієнтів, котрі готуються до ендопротезування суглобів, інших ортопедичних операцій, з урахуванням також таких вихідних параметрів, як вік, стать, застосування загальної анестезії в анамнезі, рівні біомаркерів, справді могла б зробити суттєвий прорив не лише в комплексному розумінні такої мультимодальної патології, як ПОКД, але й суттєво вплинути на покращення анестезіологічного забезпечення складних ортопедичних операцій.

Мета роботи - дослідити вплив нейропротекторів на динаміку показників васкулогенезу, синаптогенезу та синаптопластичності, нейроцитолізу та стресу в сироватці крові пацієнтів на тлі ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією.

Матеріал і методи. Рандомізоване проспективне контрольоване дослідження пацієнтів, які готувались до планових травматологічних оперативних втручань в умовах відділення травматології КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» із січня 2020 року по серпень 2022 року включно. Всі операції проводилися в плановому порядку. У дослідження включені пацієнти, які були прооперовані в умовах спінальної анестезії.

Обстежено 120 пацієнтів віком від 48 до 89 (у середньому, $73,1 \pm 9,7$ року, медіана віку – 75 та інтерквартильний розмах – (65 і 81) років. Серед них 37 (30,8 %) обстежених були чоловіки і 83 (69,2 %) – жінки відповідно. Привертає увагу, що обстежена вибірка в гендерному відношенні мала жіночу направленість, співвідношення жінок до чоловіків склало 2,2 до 1,0 (різниця носила високу достовірність за критерієм $\chi^2 = 35,27$, $p < 0,0001$). У дослідження включено 85 пацієнтів, які були розподілені відповідно по групах:

1. Пацієнти, яким проводили ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією (ЕКС) – 36 осіб.

2. Пацієнти, яким проводили ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією та профілактику післяопераційної когнітивної дисфункції нейротропіном (ЕКС+нейротропін) – 17 осіб.

3. Пацієнти, яким проводили ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією та профілактику післяопераційної когнітивної дисфункції нейроцитином (ЕКС+нейроцитин) – 16 осіб.

4. Пацієнти, яким проводили ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією та профілактику післяопераційної когнітивної дисфункції гліятоном (ЕКС+гліятон) – 16 осіб.

Забір крові проводився до оперативного втручання і через 3 дні після.

Досліджувані біохімічні показники:

1. Вміст фактору росту ендотелію судин (VEGF),
2. Рівень нейронспецифічної енолази (NSE),
3. Вміст мозкового нейротрофічного фактору (BDNF),
4. Рівень кортизолу.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінкською декларацією (1964 - 2013 рр.), ICHGCP (1996 р.), Директиви ЄЕС No 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України No 690 від 23.09.2009 р., No 944 від 14.12.2009 р., No 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники проінформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду про участь у ньому, і було вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали з використанням методів математичної статистики з визначенням середнього значення, середнього квадратичного відхилення, похибки середньої величини, достовірності порівнюваних величин з визначенням параметричних показників, проаналізовано також парні і часткові кореляції Пірсона (r) з інтервалом достовірності (p), який базується на абсолютних даних. Усі обчислення проводилися на персональному комп'ютері з використанням ліцензованих програм «MS Excel 7» для операційної системи «Windows» та стандартного пакета програм «STATISTICA» v. 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Використані нейропротектори в обстежених пацієнтів стимулювали процеси ангіогенезу, причому їх ефективність залежала від обраного препарату (табл. 1).

Станом на 4-ту добу після операції у пацієнтів, які не отримували фармакопідтримки, реєструвалось зменшення сироваткового рівня VEGF на 33,5% ($p<0,001$) порівняно з показником до операції.

Використання гліятону показало найвищу проангіогенну дію у пацієнтів після ендопротезування. У групі «ЕКС+Гліятон» сироватковий рівень VEGF був меншим на 3,55% ($p>0,05$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 50,8% ($p<0,001$)

показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори.

Застосування нейроцитину поступалось гліятону за здатністю активувати васкулогенез. У групі «ЕКС+Нейроцитин» сироватковий рівень VEGF був меншим на 19,2% ($p<0,05$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 24,6% ($p<0,05$) показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори.

Найменшу здатність коригувати процеси ангіогенезу зареєстровані в нейротропіну. У групі «ЕКС+Нейротропін» сироватковий рівень VEGF був меншим на 27,3% ($p<0,01$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 10,8% ($p>0,05$) показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори.

За проангіогенною дією у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба досліджувані нейропротектори можна розташувати так: гліятон > нейроцитин > нейротропін.

Застосовані нейропротектори з різною ефективністю запобігали нейродеструктивним змінам у пацієнтів, які перенесли операцію ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією (табл. 2).

У пацієнтів, які не отримували нейропротектори, у післяопераційному періоді відзначалась найвища активність нейроцитолізу, про що свідчить вірогідне зростання рівня NSE у сироватці крові у 2,4 рази ($p<0,001$) порівняно з показником до операції.

Найвища здатність протидіяти процесам нейродеструкції була зафіксована у гліятону та нейроцитину. У групі «ЕКС+Гліятон» станом на 4-ту добу після операції рівень NSE у сироватці крові перевищував на 19,3% ($p>0,05$) показник до операції, а також на 49,4% ($p<0,001$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

За використання нейроцитину в післяопераційному періоді сироватковий рівень NSE перевищував на 16,2% ($p>0,05$) показник до операції, а також на 50,3% ($p<0,001$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

Застосування нейротропіну показало найменшу здатність коригувати нейродеструктивні процеси. Станом на 4-ту добу після операції сироватковий рівень NSE перевищував на 89,9% ($p<0,001$) показник до операції, а також на 20,5% ($p<0,05$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

За здатністю запобігання нейроцитолізу в пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба досліджувані нейропротектори можна розташувати так: гліятон \approx нейроцитин > нейротропін.

Використані нейропротектори в обстежених пацієнтів стимулювали процеси синаптогенезу та синаптопластичності, однак їх ефективність залежала від обраного препарату (табл. 3).

Станом на 4-ту добу після операції у пацієнтів, які не отримували фармакопідтримки, реєструвався найбільший дефіцит нейротрофічного потенціалу,

Оригінальні дослідження

доказом чого було зменшення сироваткового рівня BDNF на 32,6 % ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції.

Використання гліятону показало найбільшу здатність нормалізувати процеси синаптопластичності та синаптогенезу. У групі «ЕКС+Гліятон» сироватковий рівень BDNF був меншим на 7,31 % ($p > 0,05$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 39,8 % ($p < 0,001$) показник у пацієнтів,

які не отримували нейропротектори.

Застосування нейроцитину поступалось гліятону за здатністю стимулювати синаптогенез та синаптопластичність. У групі «ЕКС+Нейроцитин» сироватковий рівень BDNF був меншим на 22,4 % ($p < 0,01$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 19,3 % ($p < 0,05$) показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори.

Таблиця 1

Динаміка рівня VEGF у сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендпротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі застосування різних нейропротекторів ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	n	VEGF, пг/мл	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4-ту добу після операції
ЕКС	36	489±201	325±143*
ЕКС+Нейротропін	17	495±136	360±99,3*§
ЕКС+Нейроцитин	16	501±133	405±115*#§
ЕКС+Гліятон	16	508±141	490±123#

Примітки:

- * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
- # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4-ту добу після операції;
- § - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС+Гліятон» станом на 4-ту добу після операції.

Таблиця 2

Динаміка рівня NSE у сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендпротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі застосування різних нейропротекторів ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	n	NSE, нг/мл	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4-ту добу після операції
ЕКС	36	0,689±0,239	1,66±0,70*
ЕКС+Нейротропін	17	0,695±0,175	1,32±0,39*#§
ЕКС+Нейроцитин	16	0,710±0,165	0,825±0,206#
ЕКС+Гліятон	16	0,704±0,158	0,840±0,217#

Примітки:

- * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
- # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4-ту добу після операції;
- § - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС+Гліятон» станом на 4-ту добу після операції.

Таблиця 3

Динаміка рівня BDNF у сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендпротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі застосування різних нейропротекторів ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	n	BDNF, пг/мл	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4-ту добу після операції
ЕКС	36	754±257	508±161*
ЕКС+Нейротропін	17	778±175	536±114*§
ЕКС+Нейроцитин	16	781±167	606±137*#§
ЕКС+Гліятон	16	766±159	710±144#

Примітки:

- * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
- # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4-ту добу після операції;
- § - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС+Гліятон» станом на 4-ту добу після операції.

Найменшу здатність коригувати дефіцит нейротрофічного потенціалу зареєстровано у нейротропіну. У групі «ЕКС+Нейротропін» сироватковий рівень BDNF був меншим на 31,1 % ($p < 0,001$) порівняно з показником до операції, а також перевищував на 5,51 % ($p > 0,05$) показник у пацієнтів, які не отримували нейропротектори.

За здатністю стимулювати процеси синаптогенезу та синаптопластичності у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба, досліджувані нейропротектори можна розташувати так: гліятон > нейроцитин > нейротропін.

Застосовані нейропротектори з різною ефективністю стримували гіперактивацію стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової

системи після ендопротезування кульшового суглоба (ЕКС) (табл. 4).

У пацієнтів станом на 4-ту добу після операції, які не отримували фармакологічної підтримки, зростання рівня кортизолу в сироватці крові становило 39,1 % ($p < 0,01$) порівняно з показником на момент госпіталізації.

Застосування гліятону та нейротропіну найбільшою мірою запобігали гіперактивації стрес-реалізуючої системи. У групі «ЕКС+Гліятон» у післяопераційному періоді рівень кортизолу в сироватці крові статистично вірогідно не відрізнявся від показника до операції, а також на 23,5 % ($p < 0,01$) був меншим порівняно з групою осіб без фармакологічної підтримки.

Таблиця 4

Динаміка рівня кортизолу в сироватці крові пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, на тлі застосування різних нейропротекторів ($M \pm \sigma$)

Групи пацієнтів	n	Кортизол, нмоль/л	
		Термін дослідження	
		До операції	Станом на 4-ту добу після операції
ЕКС	36	358±136	498±205*
ЕКС+Нейротропін	17	374±97,4	469±114*§
ЕКС+Нейроцитин	16	379±94,9	395±100#
ЕКС+Гліятон	16	367±97,9	381±98,2#

Примітки:

- * - $p < 0,05$ відносно показника до операції в межах групи;
- # - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС» станом на 4-ту добу після операції;
- § - $p < 0,05$ відносно показника у пацієнтів групи «ЕКС+Гліятон» станом на 4-ту добу після операції.

У групі «ЕКС+Нейротропін» сироватковий рівень кортизолу також статистично вірогідно не відрізнявся від такого показника на момент госпіталізації і був менше на 20,7 % ($p < 0,05$) порівняно з показником у групі осіб без фармакологічної підтримки.

Найменшу антистресорну дію виявлено в нейроцитину. У групі «ЕКС+Нейроцитин» у післяопераційному періоді вміст кортизолу в сироватці крові перевищував на 25,4 % ($p < 0,001$) показник до операції, а також на 5,82 % ($p > 0,05$) був меншим порівняно з групою осіб, які не отримували нейропротектори.

За антистресорною активністю у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба досліджувані нейропротектори можна розташувати так: гліятон \approx нейротропін > нейроцитин.

Висновки. Використання нейропротекторів у пацієнтів, яким проводили ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, з різною ефективністю стримувало активацію запальної реакції, стрес-реалізуючої гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, зменшувало виразність нейротрофічного потенціалу, а також стимулювало васкулогенез,

синаптогенез та синаптопластичність. Найбільша нейропротективна активність була зареєстрована у гліятону, який за впливом на ангиогенез та нейротрофічний потенціал перевищував інші нейропротектори, за антиоксидантною активністю порівнювався з нейротропіном, а за впливом на нейроцитоліз, запалення та стрес - з нейроцитином.

Перспективи подальших досліджень. Розробка методу прогнозування ПОКД, за допомогою, наприклад, рівнянь лінійної регресії (з визначенням коефіцієнтів детермінації для критичних величин окремих критеріїв та їх комбінацій, які характеризуватимуть апріорну інформативність прогнозування) у пацієнтів, котрі готуються до ендопротезування суглобів, інших ортопедичних операцій, з урахуванням також таких вихідних параметрів, як вік, стать, застосування загальної анестезії в анамнезі, рівні біомаркерів, справді могла б зробити суттєвий прорив не лише в комплексному розумінні такої мультимодальної патології, як ПОКД, але й суттєво вплинути на покращення анестезіологічного забезпечення складних ортопедичних операцій.

Список літератури

- Осадчий АИ. Базисная терапия болезни Альцгеймера: современные тенденции. Український медичний часопис. 2019;1(1):129.
- МОЗ України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної

Оригінальні дослідження

(високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги «Деменція». 2016. 56 с.

3. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18-30.

4. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(4):376-81.

5. Дубівська СС. Формування напрямків корекції післяопераційної когнітивної дисфункції. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4(1):146-49.

6. Никонов ВВ, Савицкая ИБ. Возможности применения холина альфосцерата для лечения постгипоксической энцефалопатии. *Медицина невідкладних станів*. 2011;1-2:101-106.

References

1. Osadchiy AI. Bazisnaya terapiya bolezni Al'tsgeymera: sovremennye tendentsii [Basic therapy for Alzheimer's disease: current trends]. *Ukrains'kyi medychnyi chasopys*. 2019;1(1):129. (in Ukrainian).

2. MOZ Ukrainy. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) ta paliatyvnoi medychnoi dopomohy «Dementsiia» [Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) and palliative medical care "Dementia"]. 2016. 56 p. (in Ukrainian).

3. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18-30. doi: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e.

4. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(4):376-81. doi: 10.1097/MCC.0b013e328348bece.

5. Dubiv'ska SS. Formuvannya napriamkiv korektsii pisliaoperatsiinoi kohnityvnoi dysfunksii [Formation of directions for correction of postoperative cognitive dysfunction]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2017;4(1):146-49. (in Ukrainian).

6. Nikonov VV, Savitskaya IB. Vozmozhnosti primeneniya kholina al'fostserata dlya lecheniya postgipoksesicheskoy entsefalopatii [Possibilities of using choline alfoscerate for the treatment of posthypoxic encephalopathy]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2011;1-2:101-106. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Свіргун М.В. – лікар-анестезіолог хірургічного відділення Університетської клініки, аспірант кафедри анестезіології, ІТ та МНС, ВНМУ імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна.

<https://orcid.org/0009-0009-7697-5991>,

Семененко А.І. – д-р мед. наук, проф., директор Університетської клініки ВНМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2183-486X>.

Information about the authors

Svirhun M.V. – an anesthesiologist of the Surgical Department of the University Clinic, a graduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Semenenko A.I. – Doctor of Medicine, Professor, director of the University Clinic of National Pirogov Memorial Medical University. Vinnytsia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2183-486X>.

Надійшла до редакції 21.03.24
Рецензент – проф. Ткачук С.С.
© М.В. Свіргун, А.І. Семененко, 2024

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБІРУНТУВАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЇ МІКРОБІОТИ УРЕТРИ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФЕКЦІЙНИЙ УРЕТРИТ

Л.І. Сидорчук¹, В.Т. Степан², А.В. Бочаров², О.І. Сидорчук³, П.В. Кифяк¹, І.І. Сидорчук¹, О.О. Петелицький¹, Р.І. Сидорчук¹

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна

³Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: гострий уретрит, мікробіота, збудники, перитоніт, абдомінальний сепсис, реабілітація.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 39-45.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.7

E-mail:

leonidsydorchuk@gmail.com

swt-chern@ukr.net

kyfiak.petro@bsmu.edu.ua

mr.petelytskyi@gmail.com

rsydorchuk@bsmu.edu.ua

Резюме. Мікробіота сечостатевої системи чоловіків є складною динамічною системою та вивчена недостатньо. На відміну від мікробіоти слизової оболонки уретри в жінок, яка постійно змінюється, таксономічний склад і популяційний рівень мікробіоти уретри чоловіків більш стабільний і не залежить від віку.

Мета дослідження – покращити результати лікування хворих на запальні процеси уретри чоловіків шляхом визначення таксономічного складу, популяційного рівня і мікроскопічних показників екосистеми "макроорганізм-мікробіот" мікробіоти уретри чоловіків, хворих на гострий уретрит.

Матеріал і методи. Досліджено таксономічний склад та популяційний рівень першої порції сечі 69 статевозрілих чоловіків (середній вік 34,8±7,14 р.), хворих на гострий інфекційний (неспецифічний) уретрит. Виділення умовно-патогенних бактерій здійснювали бактеріологічним методом із застосуванням для кожного таксона оптимальних поживних середовищ, їх рН, температури і часу культивування. Ідентифікацію виділених чистих культур проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями, а також за ознаками патогенності та антигенною структурою. Для визначення механізмів колонізації слизової оболонки уретри умовно-патогенними мікроорганізмами використовували мікроекологічний метод.

Результати дослідження. За таксономічним складом та за рівнем мікроекологічних показників екосистеми "макроорганізм-мікробіот" мікробіоти уретри (індексу видового багатства Маргалефа, індексу видового різноманіття Уїттекера та індексів видового домінування Сімпсона і Бергера-Паркера), провідними збудниками запального процесу виявились вульгарні (звичайні), гемолітичні та ентеропатогенні кишкові палички, коагулазопозитивний стафілокок. Провідну роль у формуванні уретриту відіграють звичайні ентеробактерії – *E. coli*, децю менша етіологічна роль у формуванні уретриту чоловіків належить *S. aureus* (менше на 17,83%), *E. coli* Hly+ (менше на 28,35%), ентеропатогенні кишковим паличкам (на 83,12%). Іншим мікроорганізмам – притаманна мінімальна етіологічна роль.

Висновки. Гострий уретрит у чоловіків є поліетіологічним захворюванням. У формуванні запального процесу уретри беруть участь ентеробактерії *E. coli*, *E. coli* Hly+, ентеропатогенні кишкові палички, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. viridans*. Провідними збудниками гострого уретриту у чоловіків є *E. coli*, *S. aureus*, *E. coli* Hly+, ентеропатогенні ешерихії, які відносяться до уропатогенних ешерихій.

ETIOPATHOGENETIC REASONING OF URETHRAL MICROBIOTA REHABILITATION IN PATIENTS WITH ACUTE INFECTIOUS URETHRITIS

L.I. Sydorчук, V.T. Stepan, A.V. Bocharov, O.I. Sydorчук, P.V. Kifyak, I.I. Sydorчук, O.O. Petelytskyi, R.I. Sydorчук

Key words: acute urethritis, microbiota, pathogens, peritonitis, abdominal sepsis, rehabilitation.

Resume. The microbiota of the male genitourinary tract is a complex dynamic system that has not been sufficiently studied. Unlike the microbiome of the female urethral mucosa, which is constantly changing, the taxonomic composition and population level of the male urethral microbiome is more stable and independent of age.

Оригінальні дослідження

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 39-45.

The aim of the study. To improve the results of treatment of patients with inflammatory processes of the urethra by determining the taxonomic composition, population level and microscopic indicators of the "macroorganism-microbiome" ecosystem of the microbiota of the urethra in men with acute urethritis.

Material and methods. The taxonomic composition and population level of the first portion of urine of 69 sexually mature men (average age 34.8 ± 7.14 years) with acute infectious (nonspecific) urethritis were investigated. Isolation of conditionally pathogenic bacteria was carried out by the bacteriological method using optimal nutrient media, their pH, temperature and cultivation time for each taxon. The identification of isolated pure cultures was carried out according to morphological, tinctorial, cultural, biochemical properties, as well as signs of pathogenicity and antigenic structure. To determine the mechanisms of colonization of the mucous membrane of the urethra by conditionally pathogenic microorganisms, the microecological method was used.

Research results. According to the taxonomic composition and the level of microecological indicators of the "macroorganism-microbiome" ecosystem of the urethra microbiota (Margalef's species richness index, Whittaker's species diversity index, and Simpson's and Berger-Parker's species dominance indices), vulgar (common), hemolytic, and enteropathogenic *Escherichia coli*, coagulase-positive staphylococcus. The leading role in the formation of urethritis is played by ordinary enterobacteria - *E. coli*, a slightly smaller etiological role in the formation of urethritis in men belongs to *S. aureus* (less by 17.83%), *E. coli* Hly+ (less by 28.35%), enteropathogenic *Escherichia coli* (by 83.12%). Other microorganisms have a minimal etiological role.

Conclusions. Acute urethritis in men is a polyetiological disease. Enterobacteria *E. coli*, *E. coli* Hly+, enteropathogenic *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. viridans* are involved in the formation of the inflammatory process of the urethra. The leading causative agents of acute urethritis in men are *E. coli*, *S. aureus*, *E. coli* Hly+, enteropathogenic *escherichia*, which belong to uropathogenic *escherichia*.

Вступ. Анатомічна особливість розташування чоловічої уретри і кишечника, наявність у цих органах лімфатичних і кровоносних шляхів визначають тісний взаємозв'язок уретрального та кишкового мікробіоценозу, що забезпечує високу частоту обміну мікроорганізмами між кишечником та сечостатевою трактою [1]. Проте нерідко одні і ті ж штами мікроорганізмів, які розглядаються як облігатні для одного біотопу, але не є типовими для мікробіома іншого, виявляються з однаковою частотою [2]. Мікробіота сечостатевої системи чоловіків є складною динамічною системою та вивчена недостатньо. Встановлено, що нормофлора локалізується переважно в човноподібній ямці уретри, представлена сапрофітними стафілококами (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*), коринебактеріями (*C. hofmannii*). Щільність мікробіотних популяцій значно зменшується у верхніх ділянках уретри, що пов'язано з рухом сечі згори донизу, через що відбувається механічне змивання мікроорганізмів. Проксимальна частина уретри і простата не містять мікробіоти, слизова оболонка уретри містить численні, невеликі, направлені уперед лакуни, в які відкриваються уретральні залози, що виробляють слиз. Останній захищає слизову оболонку уретри від подразнень через проходження сечі [3].

Облігатна мікробіота уретри виконує ряд важливих функцій: стимулює функціональну активність імунокомпетентних клітин і формує локальний

імунітет (синтез секреторного імуноглобуліну А, лізоциму, компонентів системи комплементу тощо), колонізаційну резистентність слизової оболонки, зокрема слизової оболонки човноподібної ямки та, поруч з нею, бере участь в обміні речовин [4].

На відміну від мікробіома слизової оболонки уретри в жінок, яка постійно змінюється, таксономічний склад і популяційний рівень мікробіома уретри чоловіків більш стабільний і не залежить від віку [2]. Стафілококи, коринебактерії та інші мікроорганізми уретри виявляють практично у всіх дорослих чоловіків. При цьому відзначається прогресивне зменшення кількості бактерій (бактеріальної персистенції) від дистальної до проксимальної частин уретри, на відстані 5 см і вище уретра чоловіка практично стерильна. Таксони бактерій асоційовані з бактеріальним вагінітом у жінок, виявляються у матеріалі, взятому з уретри у статевих партнерів, тому стан мікробіоти уретри часто залежить від статевих контактів та партнерів [3-5].

Встановлено зростання кількості мікстинфекційних уражень уретри, що призводить до змін клінічного перебігу та збільшенню чисельності різнопланових ускладнень, у тому числі формуванню уро- (абдомінального сепсису) [1, 6]. Таким чином, дослідження таксономічного складу, популяційного рівня і мікроскопічних показників екосистеми "макроорганізм-мікробіом" мікробіоти уретри чоловіків, хворих на гострий уретрит, створює

передумови для розробки антибактеріальних реабілітаційних підходів у комплексі лікувальних заходів.

Мета дослідження - покращити результати лікування хворих на запальні процеси уретри чоловіків шляхом визначення таксономічного складу, популяційного рівня і мікроскопічних показників екосистеми "макроорганізм-мікробіом" мікробіоти уретри чоловіків, хворих на гострий уретрит.

Матеріал і методи. Досліджено таксономічний склад та популяційний рівень першої порції сечі 69 статевозрілих чоловіків (середній вік $34,8 \pm 7,14$ р.), хворих на гострий інфекційний (неспецифічний) уретрит. При виконанні даного дослідження керувалися загальноприйнятими світовими та національними біоетичними нормами здійснення досліджень у галузі біології та медицини (GCP 1996 р., Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину від 04.04.1997р., Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини – 1964-2000 рр. тощо). Усі хворі або уповноважені особи давали письмову інформовану згоду на здійснення розробленого плану обстеження та лікування, включно з хірургічним, у кожному конкретному випадку. Діагностику та клінічний менеджмент пацієнтів здійснювали згідно з European Guideline on the Management of Non-gonococcal Urethritis [7].

Виділення та ідентифікацію умовно-патогенних бактерій здійснювали бактеріологічним методом із застосуванням для кожного таксона оптимальних доз поживних середовищ, їх рН, температури і часу культивування. Ідентифікацію виділених чистих культур проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями, а також за ознаками патогенності та антигенною структурою (ентеробактерії) у реакції аглютинації з типоспецифічними сироватками. Для етіопатогенетичного обґрунтування лікувальної тактики та реабілітації мікробіоти визначали антибіотикограму методом дифузії дисків у щільному поживному середовищі.

З метою визначення механізмів колонізації слизової оболонки уретри умовно-патогенними мікроорганізмами використовували екологічний метод, який дозволив описати характеристики росту, розмноження та існування представників асоційованої екосистеми "макроорганізм-мікробіом" мікрофлори уретри, прослідкувати спрямованість змін мікроекології порожнини уретри під час дестабілізації мікробіоценозу мікробіоти у хворих на гострий уретрит або в період загострення хронічного уретриту в чоловіків [8].

На підставі рівня значень мікроекологічних показників визначали основні чинники, які формують головну, додаткову і випадкову мікробіоту мікробіоценозу порожнини уретри [9]. Ключовим був індекс постійності який визначали за формулою 1:

$$C = \frac{p}{P} \times 100\%, \text{ де:}$$

p – кількість виділених та ідентифікованих штамів таксона,

P – сума штамів виділених та ідентифікованих таксонів.

Домінуючими таксонами (головна мікробіота) вважались мікроорганізми з індексом постійності 50% і вище, додатковими – від 25% до 49% і випадковими – при значенні індексу постійності менше 25%. Для характеристики різноманіття біоценозу порожнини уретри в чоловіків вираховували індекс видового багатства Маргалєфа та індекс видового різноманіття Уїттекера [10].

Індекс видового багатства вираховували за формулою 2:

$$D(Mg) = (S-1) \times \ln N, \text{ де:}$$

S – кількість видів в угрупованні,

N – загальна кількість особин.

Індекс видового різноманіття обчислювали за формулою 3:

$$D(W) = S/a - 1, \text{ де:}$$

S – загальне число видів зареєстрованих у вибірці,

a – середнє розмаїття вибірок стандартного розміру, що вимірюється як видове багатство.

Останні є своєрідними "рейтингами" біотопу (уретри), які характеризують просторово-харчові ресурси, які склались у чоловічій уретрі під час хвороби та умов середовища для персистенції (існування) мікроорганізмів [11]. Для визначення рівня видового домінування певного таксона в порожнині уретри вираховували індекси видового домінування Сімпсона і Бергера-Паркера.

Індекс Сімпсона вираховували наступним чином (формула 4):

$$D(S) = \sum ni \times (ni-1) / N \times (N-1),$$

де ni – кількість організмів одного виду,

N – загальна кількість організмів.

Індекс Бергера-Паркера обчислювали за формулою 5:

$$D(BP) = N_{\max} / N,$$

де N_{\max} – кількість організмів найбільш поширеного виду,

N – загальна кількість організмів.

Дослідження популяційного рівня (кількість життєздатних) колонієутворюючих мікроорганізмів, коефіцієнта видового домінування, коефіцієнта значущості та частку таксона в мікробіоценозі вираховували для клітинної характеристики мікробіоценозу та встановлення провідного збудника запального процесу в уретрі чоловіків, хворих на уретрит [1, 3]. Статистична обробка отриманого масиву даних здійснювалась у програмному пакеті MS Excel 365, для зручності представлення даних, абсолютні значення популяційних рівнів мікробіоти переводились у lg колонієутворюючих одиниць (КУО).

Результати досліджень та їх обговорення. Результати встановленого таксономічного складу і мікроекологічних показників екосистеми "макроорганізм-мікробіом" мікробіоти першої порції

Оригінальні дослідження

сечі хворих на гострий інфекційний уретрит наведені в таблиці 1.

За індексом постійності, частотою зустрічальності, індексами видового багатства Маргалефа, індексом видового різноманіття Уїттекера та за індексами видового домінування Сімпсона та Бергера-Паркера провідна мікробіота уретри представлена вульгарними ешерихіями. Часто трапляються гемолітичні ешерихії та коагулазо-позитивний стафілокок (*S. aureus*), індекс постійності яких менше ніж у *E. coli* на 83,32%, частота зустрічальності – на 83,33% індекс Маргалефа – на 88,24%, індекс видового розмаїття Уїттекера – на 83,42%, індекс видового домінування Сімпсона – у 3,6 раза, індекс Бергера-Паркера – на 82,97% вище.

За індексом постійності, доволі часто (15,94%) трапляються ентеропатогенні кишкові палички (ЕПКП) – серовари 04, 07, 025, 062, які мають нижчий ніж у *E. coli* індекс постійності у 2 рази, частоту зустрічальності - у 2,06 раза, індекс видового багатства Маргалефа – у 2,13 раза, індекс Уїттекера - у 2,01 раза. За своїми мікроекологічними показниками ЕПКП посідають місце в стійкості запального процесу, близьке з гемолітичними *E. coli* та *S. aureus*. Інші ентеробактерії (*K. pneumoniae*), коагулазо-негативний стафілокок та стрептокок, є випадковими та не відіграють суттєвої етіологічної ролі. окрім того, у 6 (8,70%) хворих виділити умовно-патогенні мікроорганізми не вдалося.

Таким чином, за таксономічним складом (числом виділених та ідентифікованих умовно-патогенних мікроорганізмів, частотою зустрічальності) та за рівнем мікроекологічних показників екосистеми "макроорганізм-мікробіом" мікробіоти уретри (індексу видового багатства Маргалефа, індексу видового різноманіття Уїттекера та індексів видового

домінування Сімпсона і Бергера-Паркера), провідними збудниками запального процесу виявились вульгарні (звичайні), гемолітичні та ентеропатогенні кишкові палички, коагулазо-позитивний стафілокок.

Патогенетичне значення будь-якого умовно-патогенного мікроорганізму залежить від його популяційного рівня. Тому, наступним етапом стало дослідження популяційних рівнів і мікроекологічних показників кількісного складу мікробіоти уретри хворих на інфекційний уретрит (табл. 2).

Високий популяційний рівень в уретрі хворих на гострий уретрит був виявлений у *S. aureus*, *E. coli* Hly+, ентеропатогенних кишкових паличок. Порівняно низький популяційний рівень виявлено у *S. epidermidis*. Незважаючи на порівняно невисокий ($4,93 \pm 0,47$ Ig КУО/мл) популяційний рівень звичайних *E. coli*, ці бактерії мають високий рівень домінування (ККД – 26,06). Дещо менший (на 28,56%) рівень домінування у *S. aureus*, *E. coli* Hly+ (на 32,69%) та ентеропатогенних кишкових паличок (на 54,38%). Суттєву роль у саморегуляції мікробіома уретри хворих на уретрит відіграють звичайні *E. coli*. Меншу роль у регуляції мікробіоти відіграє *S. aureus* (на 28,57%), *E. coli* Hlg+ (на 35%), ентеропатогенні кишкові палички (на 50%). Інші таксони (*K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. viridans*) відіграють мінімальну роль у регуляції мікробіоценозу уретри чоловіків, хворих на гострий уретрит.

На основі статистично-математичного аналізу таксономічного складу, популяційного рівня кожного таксона і з урахуванням мікроекологічних показників екосистеми "макроорганізм-мікробіом" мікробіоти чоловічої уретри, а саме: індексу постійності, частоти зустрічальності, індексу видового багатства Маргалефа, індексу видового різноманіття Уїттекера,

Таблиця 1

Таксономічний склад і мікроекологічні показники екосистеми "макроорганізм-мікробіом" мікробіоти хворих на уретрит

Таксони мікробіоти	Виділено штамів	Індекс постійності %	Частота зустрічальності	Індекси			
				Маргалефа	Уїттекера	Сімпсона	Бергера-Паркера
<i>E. coli</i>	22	31,88	0,33	0,32	3,65	0,108	0,333
<i>E. coli</i> Hly+	12	17,39	0,18	0,17	1,99	0,033	0,182
Ентеропатогенні кишкові палички (ЕПКП), серотипи:							
04:K1	1	1,45	0,02	-	0,17	-	0,015
07: K5	3	4,35	0,05	0,03	0,50	-	0,045
025:K12	4	5,80	0,06	0,05	0,66	-	0,061
062:K13	3	4,35	0,05	0,03	0,50	-	0,045
<i>K. pneumoniae</i>	1	1,45	0,02	-	0,17	-	0,015
<i>S. aureus</i>	12	17,39	0,18	0,17	1,99	0,033	0,182
<i>S. epidermidis</i>	7	10,14	0,11	0,09	1,16	0,001	0,106
<i>S. viridans</i>	1	1,45	0,02	-	0,17	-	0,015
Не виділено	6	8,70	0,09	0,08	1,00	0,001	0,090

Таблиця 2

Популяційні рівні та мікроекологічні показники екосистеми "макроорганізм-мікробіом" мікробіоти хворих на уретрит

Таксони мікробіоти	Популяційний рівень (lg КУО/мл, M±m)	Коефіцієнт кількісного домінування	Коефіцієнт значущості	Роль у патогенезі запального процесу
<i>E. coli</i>	4,93±0,47	26,06	0,27	5,75
<i>E. coli</i> Nly+	6,81±0,25	19,64	0,20	4,48
ЕПКП:				
04:K1	7,08	1,70	0,02	0,04
07: K5	5,69±0,42	4,10	0,05	0,19
025:K12	6,60±0,37	6,35	0,07	0,49
062:K13	6,17±0,24	4,50	0,05	0,23
<i>K. pneumoniae</i>	5,9	1,42	0,02	0,03
<i>S. aureus</i>	6,91±0,47	20,27	0,21	4,88
<i>S. epidermidis</i>	4,18±0,27	7,03	0,01	0,05
<i>S. viridans</i>	6,00	1,44	0,02	0,03

індексів видового домінування Сімпсона та Бергера-Паркера, а також за популяційним рівнем, значеннями коефіцієнтів кількісного домінування і значущості встановлено роль кожного таксона умовно-патогенних мікроорганізмів у перебігу гострого уретриту.

Згідно з даними літератури, уретрит є полімікробним захворюванням, при цьому суттєве патогенетичне значення надається гонококу [3]. Найчастіше в асоціаціях траплялися три види патогенних та умовно-патогенних бактерій – *N. gonorrhoeae*, *S. aureus* та *E. coli*. Рідше визначали мікробну асоціацію у складі золотистого стафілокока, гонокока та дріжджоподібних грибів *Candida* (21,4 % випадків); також асоціювалися золотистий стафілокок, ешерихії та дріжджоподібні гриби роду *Candida*, а також золотистий стафілокок, ешерихії та вагінальні трихомонади [1]. При цьому відзначено, що провідними збудниками хронічного уретриту, які підтримують запальний процес тривалий час, є гонокок (61,7 %) та золотистий стафілокок (18,7 %).

На противагу цьому, у нашому дослідженні показано, що головну роль у формуванні уретриту відіграють звичайні ентеробактерії – *E. coli*. Дещо менша етіологічна роль у формуванні уретриту в чоловіків належить *S. aureus* (менше на 17,83%), *E. coli* Nly+ (менше на 28,35%), ентеропатогенні кишковим паличкам (на 83,12%). Іншим мікроорганізмам, наведеним у таблиці 2, належить мінімальна етіологічна роль.

Це підтверджують інші дослідження, де вказується на те, що гострі гнійно-запальні захворювання

сечовидільної системи характеризуються поліетіологічністю, розмаїттям збудників із домінуючою роллю кишкових паличок та стафілококів, що створює передумови для формування, за певних умов, абдомінального сепсису в цього контингенту хворих [6].

Слід зазначити, що отримані дані щодо патогенетичної ролі різних таксонів мікроорганізмів у формуванні гострого уретриту, дозволять ефективніше підбирати етіопатогенетичне лікування для чоловіків, хворих на гострий уретрит, що, у свою чергу, дозволить покращити результати їх лікування [12]. Даний аспект етіопатогенезу уретритів є вкрай важливим, оскільки спостерігається зміна таксонів-збудників, окрім того, спостерігається полірезистентність мікрофлори [7].

Висновки. 1. Гострий уретрит у чоловіків є поліетіологічним захворюванням. У формуванні запального процесу уретри беруть участь ентеробактерії *E. coli*, *E. coli* Nly+, ентеропатогенні кишкові палички, *Kl. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. viridans*. 2. Провідними збудниками гострого уретриту в чоловіків є *E. coli*, *S. aureus*, *E. coli* Nly+, ентеропатогенні ешерихії, які відносяться до уропатогенних ешерихій.

Перспективи подальших досліджень. Широке впровадження результатів роботи в повсякденну медичну практику потребує додаткових клінічних досліджень, особливо в аспекті аналізу антибіотикорезистентності збудників та розробки відповідних методів корекції лікувальної тактики.

Список літератури

1. Сидорчук ЛІ, Авдесва ЛВ, Сидорчук АС. Видовий склад, популяційний рівень та антибіотикочутливість мікрофлори виділені з уретри хворих на хронічний бактеріальний уретрит чоловіків. *Annals of Mechnikov Institute*. 2010;2:23-31.
2. Янковський ДС, Ширококов ВП, Димент ГС. Мікробіом. Київ: Верес; 2017. 640 с.
3. Māndar R. Microbiota of male genital tract: impact on the health of man and his partner. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):32-41.
4. Zuber A, Peric A, Pluchino N, Baud D, Stojanov M. Human Male Genital Tract Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):6939. DOI: 10.3390/ijms24086939.
5. Onywere H, Williamson A-L, Ponomarenko J, Meiring TL. The Penile Microbiota in Uncircumcised and Circumcised Men: Relationships with HIV and Human Papillomavirus Infections and Cervicovaginal Microbiota. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:383. DOI: 10.3389/fmed.2020.00383.

Оригінальні дослідження

6. Петелицький ОО, Ткачук СС, Степан ВТ, Ткачук ОВ, Плегуча ОМ, Сидорчук РІ, та ін. Мікрофлора уrogenітального тракту при гострих гнійно-запальних захворюваннях сечовидільної системи як передумова абдомінального сепсису. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(1):36-41. DOI: 10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.05.
7. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Mo H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(11):928-37.
8. Magurran AE. *Measuring biological diversity*, Blackwell Publishing: Oxford, UK; 2004. 256 p.
9. Kiernan D. *Natural Resources Biometrics*. Open SUNY Textbooks; 2014. 258 p.
10. Margalef R. Information theory in ecology. *Gen Syst*. 1958;3:36-71.
11. Shannon CE, Warren Weaver. *The mathematical theory of communication*. Urbana: The University of Illinois Press; 1964. 125 p.
12. Cobianchi L, Dal Mas F, Agnoletti V, Ansaloni L, Biffi W, Butturini G, et al. Time for a paradigm shift in shared decision-making in trauma and emergency surgery? Results from an international survey. *World J Emerg Surg*. 2023;18(1):14. doi: 10.1186/s13017-022-00464-6.

References

1. Sydorчук ЛІ, Авдієєва ЛВ, Сидорчук АС. Vydovyi sklad, populatsiyni riven' ta antybiotykochnykh mikroflory vydelen' z uretry khvorykh na khronichnyi bakterial'nyi uretrit cholovikiv [Species composition, population level and antibiotic sensitivity of the microflora of secretions from the urethra of patients with chronic bacterial urethritis in men]. *Annals of Mechnikov Institute*. 2010;2:23-31. (in Ukrainian).
2. Yankov'skyi DS, Shyrobokov VP, Dyment HS. *Mikrobiom [Microbiome]*. Kyiv: Veres; 2017. 640 p. (in Ukrainian).
3. Mändar R. Microbiota of male genital tract: impact on the health of man and his partner. *Pharmacol Res*. 2013;69(1):32-41. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.10.019.
4. Zuber A, Peric A, Pluchino N, Baud D, Stojanov M. Human Male Genital Tract Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):6939. DOI: 10.3390/ijms24086939.
5. Onywere H, Williamson A-L, Ponomarenko J, Meiring TL. The Penile Microbiota in Uncircumcised and Circumcised Men: Relationships with HIV and Human Papillomavirus Infections and Cervicovaginal Microbiota. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:383. DOI: 10.3389/fmed.2020.00383.
6. Petelyts'kyi OO, Tkachuk SS, Stepan VT, Tkachuk OV, Plehutsa OM, Sydorчук РІ, et al. Mikroflora urogenital'noho traktu pry hostrykh hniino-zapal'nykh zakhvoriuvanniakh sechovydil'noi systemy yak peredumova abdominal'noho sepsysu [Microflora of the urogenital tract in acute purulent-inflammatory diseases of the urinary system as a prerequisite for abdominal sepsis]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiia*. 2024;23(1):36-41. DOI: 10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.05. (in Ukrainian).
7. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Mo H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(11):928-37. DOI: 10.1177/0956462416648585.
8. Magurran AE. *Measuring biological diversity*, Blackwell Publishing: Oxford, UK; 2004. 256 p.
9. Kiernan D. *Natural Resources Biometrics*. Open SUNY Textbooks; 2014. 258 p.
10. Margalef R. Information theory in ecology. *Gen Syst*. 1958;3:36-71.
11. Shannon CE, Warren Weaver. *The mathematical theory of communication*. Urbana: The University of Illinois Press. 1949. 125 p.
12. Cobianchi L, Dal Mas F, Agnoletti V, Ansaloni L, Biffi W, Butturini G, et al. Time for a paradigm shift in shared decision-making in trauma and emergency surgery? Results from an international survey. *World J Emerg Surg*. 2023;18(1):14. DOI: 10.1186/s13017-022-00464-6.

Відомості про авторів

Сидорчук Л.І. – канд.мед.наук, доцент кафедри мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1275-1867>.

Степан В.Т. – д-р мед.наук, доцент кафедри фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги, Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-9871>.

Бочаров А.В. – д-р мед.наук, доцент кафедри фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги, Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6325-8195>.

Сидорчук О.І. – канд.мед.наук, доцент кафедри онкології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6209-1353>

Кифяк П. В. – асистент кафедри анестезіології та реаніматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1538-1348>

Сидорчук І.І. – д-р мед.наук, професор кафедри мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1041>.

Петелицький О.О. – аспірант кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8213-0031>.

Сидорчук Р.І. – д-р мед.наук, професор кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-9871>.

Information about the authors

Sydorchuk L.I. – Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Microbiology and Virology,

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1275-1867>.

Stepan V.T. – Doctor of Medical Science, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Occupational Therapy and Pre-Medical Care, Chernivtsi National University named after Yu. Fedkovych, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-9871>.

Bocharov A.V. – Doctor of Medical Science, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Occupational Therapy and Pre-Medical Care, Chernivtsi National University named after Yu. Fedkovych, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6325-8195>.

Sydorchuk O. I. – Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of Oncology, National Medical University named after O.O. Bogomoleta, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6209-1353>

Kifyak P.V. – Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-1538-1348>

Sydorchuk I.I. – Doctor of Medical Science, Professor of the Department of Microbiology and Virology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-1041>.

Petelytskyi O.O. – a postgraduate student of the Department of General Surgery, Urology and Neurosurgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8213-0031>.

Sydorchuk R.I. – Doctor of Medical Science, Professor of the Department of General Surgery, Urology and Neurosurgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-9871>.

Надійшла до редакції 18.03.24

Рецензент – д-р мед.наук Бодяка В.Ю.

*© Л.І. Сидорчук, В.Т. Степан, А.В. Бочаров, О.І. Сидорчук,
П.В. Кифяк, І.І. Сидорчук, О.О. Петелицький, Р.І. Сидорчук, 2024*

СОЦІОДЕМОГРАФІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ПРЕДИКТОРИ НЕДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В АМБУЛАТОРНИХ ПАЦІЄНТІВ З ІЗОЛЬОВАНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА У ПОЄДНАННІ З КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ

Л.В. Становська, І.Я. Криницька

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, кардіоваскулярна коморбідність, цільовий рівень артеріального тиску, предиктори.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 46-56.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.8

E-mail:

krynytska@tdmu.edu.ua.
krynytska@tdmu.edu.ua.

Резюме. Проблема досягнення цільового рівня артеріального тиску (ЦРАТ) сьогодні є надзвичайно актуальною, оскільки артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним модифікованим фактором ризику серцево-судинних ускладнень.

Мета дослідження – дослідити взаємозв'язки між досягненням/недосягненням ЦРАТ та соціо-демографічними і клінічними характеристиками у пацієнтів з ізольованою артеріальною гіпертензією та у поєднанні з кардіоваскулярною коморбідністю та визначити ймовірні предиктори недосягнення ЦРАТ на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на базі амбулаторії загальної практики-сімейної медицини Стрийської сільської ради, село Стрийєва, Звягельського району, Житомирської області. До дослідження залучили 140 пацієнтів з АГ, яких розподілили на три групи: ізольована АГ (n=60), АГ+ішемічна хвороба серця (ІХС) (n=35), АГ+ІХС+хронічна серцева недостатність (СН) (n=45). Пацієнтів вважали такими, що досягли ЦРАТ, якщо при двократному вимірюванні з інтервалом в 1 міс. їх офісний АТ був <140/90 мм рт. ст.

Результати дослідження. Виявлено відсутність статистично значимих змін згідно з досягненням/недосягненням ЦРАТ між амбулаторними пацієнтами з ізольованою АГ та АГ з кардіоваскулярною коморбідністю ($\chi^2=3,37$; $p=0,185$), при цьому у групі з ізольованою АГ 65,00 %, у групі АГ+ІХС – 45,71 %, у групі АГ+ІХС+СН – 57,78 % осіб не досягли ЦРАТ. Аналізуючи взаємозв'язки між досягненням/недосягненням ЦРАТ та віком, статтю, соціальним статусом та модифікованими факторами ризику (куріння, зловживання алкоголем та зловживання сіллю) статистично значимі відмінності встановлено лише щодо зловживання сіллю в амбулаторних пацієнтів з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю (у групі АГ + ІХС 100,00 %, а у групі АГ + ІХС + СН 96,15 % осіб, які зловживають сіллю, не досягли ЦРАТ). Результати логістичного регресійного аналізу засвідчили, що жіноча стать у 4,1 раза частіше асоціюється з недосягненням ЦРАТ порівняно із чоловічою статтю у групі з ізольованою АГ, у 3,5 раза – у групі АГ+ІХС, у 3,4 раза – у групі АГ+ІХС+СН; зловживання сіллю у 19,4 раза збільшує ризик недосягнення ЦРАТ у групі з ізольованою АГ; у 20,8 раза – у групі АГ+ІХС; у 21,1 – у групі АГ+ІХС+СН. Аналізуючи взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та клінічними характеристиками амбулаторних пацієнтів з ізольованою АГ, тривалість захворювання в осіб, які не досягли ЦРАТ, у 2,0 раза перевищує катамнез осіб, які досягли ЦРАТ ($p<0,001$); ступінь та стадія АГ вірогідно впливає на досягнення/недосягнення ЦРАТ ($\chi^2=22,27$; $p<0,001$ та $\chi^2=7,66$; $p=0,022$ відповідно). Результати логістичного регресійного аналізу засвідчують, що підвищення рівня АТ (зокрема кожен наступний ступінь АГ) частіше асоціюється з недосягненням ЦРАТ як у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ, так і в пацієнтів з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю: у 2,7 раза - у групі з ізольованою АГ; у 2,8 раза - у групі АГ+ІХС; у 3,0 раза – у групі АГ+ІХС+СН.

Висновки. Жіноча стать, зловживання сіллю та ступінь АГ є статистично значимими факторами, які асоціюються з підвищеним ризиком недосягнення ЦРАТ на амбулаторно-поліклінічному етапі як у пацієнтів з ізольованою АГ, так і в пацієнтів з АГ у поєднанні з кардіоваскулярною коморбідністю.

SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL PREDICTORS OF FAILURE TO ACHIEVE THE TARGET LEVEL OF BLOOD PRESSURE IN OUTPATIENTS WITH ISOLATED ARTERIAL HYPERTENSION AND IN COMBINATION WITH CARDIOVASCULAR COMORBIDITY

L.V. Stanovska, I.Ya. Krynytska

Key words: arterial hypertension, cardiovascular comorbidity, target blood pressure level, predictors.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 46-56.

Resume. The problem of achieving the target level of blood pressure (TBP) is extremely relevant today, as arterial hypertension (AH) is the leading modifiable risk factor for cardiovascular complications.

The aim of the study is to investigate the relationships between achievement/failure of TBP and socio-demographic and clinical characteristics in outpatients with isolated AH and in combination with cardiovascular comorbidity and to determine probable predictors of failure to achieve TBP.

Material and methods. The study was carried out on the basis of the municipal non-profit enterprise "Gulsk outpatient clinic for general practice of family medicine" of the Strievsky village council, the village of Strievo, Zvyagelsky district, Zhytomyr region. The study involved 140 patients with AH, divided into three groups: isolated AH (n=60), AH+coronary heart disease (CHD) (n=35), AH+CHD+chronic heart failure (HF) (n=45). Patients were considered to have achieved the TBP if their office BP was <140/90 mm Hg when measured twice with an interval of 1 month.

Results. The absence of statistically significant changes according to achievement/failure of TBP between outpatients with isolated AH and AH with cardiovascular comorbidity ($\chi^2=3.37$; $p=0.185$) was revealed, while in the group with isolated AH 65.00%, in the group with AH + CHD – 45.71%, in the group of AH + CHD + HF – 57.78% of people did not reach the TBP. Analyzing the relationships between the achievement/failure of TBP and age, gender, social status and modifiable risk factors (smoking, alcohol abuse and salt abuse), statistically significant differences were found only in relation to salt abuse in outpatients with AH and cardiovascular comorbidity (in the group of AH + CHD 100.00%, and in the group AH + CHD + HF 96.15% of people who abuse salt did not reach the TBP). The results of the logistic regression analysis showed that the female gender is by 4.1 times more likely to be associated with failure to achieve TBP compared to the male gender in the group with isolated AH, by 3.5 times – in the group of AH+CHD, by 3.4 times – in the group of AH+CHD+HF; salt abuse increases the risk of not reaching the TBP in the group with isolated AH by 19.4 times; by 20.8 times – in the group of AH + CHD; by 21.1 times – in the group of AH + CHD + HF. Analyzing the relationship between achievement/failure of TBP and clinical characteristics of outpatients with isolated AH, the duration of the disease in persons who did not reach TBP is 2.0 times longer than the catamnesis of persons who reached TBP ($p<0.001$); the degree and stage of arterial hypertension significantly affects achievement/failure of TBP ($\chi^2=22.27$; $p<0.001$ and $\chi^2=7.66$; $p=0.022$, respectively). The results of the logistic regression analysis show that an increase in BP (in particular, each subsequent degree of AH) is more often associated with failure to achieve TBP both in patients with isolated AH and in patients with AH and cardiovascular comorbidity: by 2.7 times in the group with isolated AH; by 2.8 times in the group of AH + CHD; by 3.0 times – in the group of AH+CHD+HF.

Conclusions. Female gender, salt abuse, and the degree of AH are statistically significant factors associated with an increased risk of not reaching the target blood pressure level both in outpatients with isolated AH and in patients with AH combined with cardiovascular comorbidity.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем, що зумовлено не лише широким розповсюдженням даної патології, а і тим, що підвищення артеріального тиску (АТ) є провідним модифікованим фактором ризику ССЗ, які залишаються провідною причиною смерті в усьому

світі та щороку забирають більше життів, ніж сумарно рак і хронічні захворювання нижніх дихальних шляхів [1, 2]. Ключовим механізмом, що дозволяє знизити ризик серцево-судинних ускладнень, є досягнення цільового рівня артеріального тиску (ЦРАТ), тобто такого його рівня, який асоціюється з меншим числом ускладнень та несприятливих наслідків. У

Оригінальні дослідження

рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (European Society of Hypertension – ESH) та Європейського кардіологічного товариства (European Society of cardiology – ESC) 2018 року зазначається, що при застосуванні антигіпертензивної терапії першою метою має бути зниження АТ до <140/90 мм рт. ст. у всіх пацієнтів, а за умови хорошої переносимості лікування у більшості пацієнтів значення АТ мають досягати 130/80 мм рт.ст. або нижче [3]. Відповідно до рекомендацій ESH/ESC 2023 року цільовий показник систолічного АТ (САТ) визначений <140 мм рт. ст. для більшості гіпертензивних пацієнтів [4]. Водночас рекомендується прикласти зусилля для досягнення діапазону САТ 120-129 мм рт. ст., але лише тоді, коли антигіпертензивна терапія добре переноситься, щоб запобігти ризику припинення лікування через побічну дію препаратів. На відміну від попередніх рекомендацій ESH/ESC, у 2023 р. цільовий показник діастолічного АТ (ДАТ) визначений <80 мм рт. ст., коли САТ <140 мм рт.ст., окрім ізольованої діастолічної гіпертензії.

Сьогодні в арсеналі сімейного лікаря є широкий вибір ефективних фармакологічних засобів для досягнення ЦРАТ, але незважаючи на це контроль рівня АТ часто залишається неадекватним, і кількість людей із неконтрольованим АТ постійно збільшується [5]. Є дані, що загалом антигіпертензивні препарати приймають 59,4 % хворих на АГ, однак ефективним лікування є лише у 21,5 % пацієнтів [6]. Результати проекту «May measurement month» 2017-2019 рр. продемонстрували, що більше двох третин мешканців м. Дніпра з виявленим підвищеним АТ не знали про свій стан та не приймали відповідного лікування, у той же час майже половина хворих не досягли контролю АТ навіть приймаючи ліки [7]. Проблема низького рівня контролю АТ в установах первинної медико-санітарної допомоги є багатofакторною, що пояснюється низькою прихильністю пацієнтів до лікування, інертністю лікарів та проблемами в рамках послуг системи охорони здоров'я, такими як доступ пацієнтів до медичної послуги та вартість лікування [8, 9]. Отже, виявлення предикторів ризику недосягнення ЦРАТ є актуальним питанням сучасної сімейної медицини та кардіології, оскільки дасть можливість краще контролювати АГ та запобігати фатальним серцево-судинним подіям.

Мета дослідження – дослідити взаємозв'язки між досягненням/недосягненням ЦРАТ та соціо-демографічними і клінічними характеристиками у пацієнтів з ізольованою АГ та в поєднанні з кардіоваскулярною коморбідністю на амбулаторно-поліклінічному етапі та визначити ймовірні предиктори недосягнення ЦРАТ.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на базі комунального некомерційного підприємства «Гульська амбулаторія загальної практики сімейної медицини» Стрийської сільської ради, с. Стрийєва, Звягельського району, Житомирської області. До дослідження залучили 140 пацієнтів з АГ, яких

розподілили на три групи (табл. 1). Діагноз АГ, ІХС та хронічної СН верифікували відповідно до чинних національних та зарубіжних клінічних настанов та рекомендацій [4, 10, 11, 12, 13].

Таблиця 1

Характеристика груп пацієнтів з АГ, включених у дослідження

№ групи	Характеристика групи	n	%
1-ша	Пацієнти з ізольованою АГ	60	42,86
2-га	Пацієнти з АГ у поєднанні з ІХС	35	25,00
3-тя	Пацієнти з АГ у поєднанні з ІХС та СН	45	32,14

Офісний АТ вимірювався в положенні сидячи вранці, між восьмою та десятою годинами в кабінеті лікаря за допомогою механічного тонометра з плечовою манжетю Microlife BP AG1-20 (Microlife, Китай) згідно зі стандартною методикою. Пацієнт перебував у стані спокою принаймні 10 хв перед вимірюванням АТ. Реєстрацію САТ та ДАТ проводили на одній і тій же руці три рази з інтервалом у дві хвилини, якщо величини АТ не різнилися більше ніж на 5 мм рт.ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами проводили четверте вимірювання та обчислювали середнє значення з трьох послідовних вимірювань. Пацієнтів вважали такими, що досягли ЦРАТ, якщо при двократному вимірюванні з інтервалом в 1 міс. їх офісний АТ був <140/90 мм рт. ст.

Дослідження виконано відповідно до основних біостатистичних норм Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками. Усіх учасників дослідження проінформували щодо мети та характеру дослідження, і вони дали добровільну інформовану згоду на участь у ньому.

Статистичний аналіз даних здійснено за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel та STATISTICA 7.0. Порівняння у трьох групах здійснювали з використанням наступних методик: ANOVA для кількісних показників із нормальним розподілом, критерію Краскела-Уолліса при неправильному розподілі величин та критерію χ^2 Пірсона – для якісних характеристик. Порівняння у двох групах здійснювали з використанням наступних методик: t-критерію Стьюдента для кількісних показників із нормальним розподілом, критерію Манна-Уїтні для кількісних показників із неправильним розподілом, та критерію Фішера – для якісних характеристик. Для оцінки ризику розвитку події розраховували значення відношення шансів (ВШ) та його 95 % довірчий інтервал (ДІ). Для визначення прогностично значущих маркерів виникнення події проводили логістичний регресійний аналіз з розрахунком β – коефіцієнта логістичної регресії, SE – стандартної похибки; t – показника тесту

Вальда; p – коефіцієнта достовірності. За рівень статистичної значущості приймали значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізуючи розподіл амбулаторних хворих на АГ, включених у дослідження, згідно з досягненням / недосягненням ЦРАТ встановлено відсутність статистично значимих змін між пацієнтами з ізольованою АГ та АГ з кардіоваскулярною коморбідністю, при цьому у групі з ізольованою АГ – 65,00 %, у групі АГ+ІХС – 45,71 %, у групі АГ+ІХС+СН – 57,78 % осіб не досягли ЦРАТ (табл. 2).

Аналізуючи взаємозв'язок між досягненням /

недосягненням ЦРАТ та віком і статтю пацієнтів з АГ, включених у дослідження, не виявлено статистично значимих відмінностей як у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ, так і в пацієнтів з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю (табл. 3, 4).

Аналізуючи взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та соціальним статусом пацієнтів з АГ, включених у дослідження, встановлено відсутність статистично значимого впливу фактору соціального статусу на досягнення/недосягнення ЦРАТ у всіх групах спостереження (табл. 5).

Таблиця 2

Розподіл хворих на АГ, включених у дослідження, згідно з досягненням/недосягненням ними ЦРАТ

Групи		Досягнення ЦРАТ		Недосягнення ЦРАТ		χ^2 , p
		n	%	n	%	
1-ша	АГ (n=60)	21	35,00	39	65,00	$\chi^2=3,37$; $p=0,185$
2-га	АГ + ІХС (n=35)	19	54,29	16	45,71	
3-тя	АГ + ІХС + СН (n=45)	19	42,22	26	57,78	

Таблиця 3

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та віком пацієнтів

Групи		ЦРАТ	Вік	p
1-ша	АГ (n=60)	Досягнутий	53,14±5,41	$p=0,237$
		Недосягнутий	55,33±7,39	
2-га	АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	65,58±10,30	$p=0,635$
		Недосягнутий	64,00±8,92	
3-тя	АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	67,95±12,00	$p=0,804$
		Недосягнутий	67,15±9,33	

Таблиця 4

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та статтю пацієнтів

Групи		ЦРАТ	Чоловіки		Жінки		p
			n	%	n	%	
1-ша	АГ (n=60)	Досягнутий	8	38,10	13	61,90	1,000
		Недосягнутий	14	35,90	25	64,10	
2-га	АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	11	57,89	8	42,11	0,176
		Недосягнутий	5	31,25	11	68,75	
3-тя	АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	11	57,89	8	42,11	0,142
		Недосягнутий	9	34,62	17	65,38	

Таблиця 5

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та соціальним статусом у хворих на АГ, включених у дослідження

Соціальний статус	Цільовий рівень АТ	АГ (n=60)		АГ + ІХС (n=35)		АГ + ІХС + СН (n=45)	
		n	%	n	%	n	%
Працює	Досягнутий	18	46,15	5	50,00	5	83,33
	Недосягнутий	21	53,85	5	50,00	1	16,67
χ^2 , p		$\chi^2=2,88$, $p=0,237$					
Безробітний	Досягнутий	1	12,50	0	0	1	100,00
	Недосягнутий	7	87,50	0	0	0	0
p		$p=0,222$					
Пенсіонер	Досягнутий	2	20,00	13	54,17	12	38,71
	Недосягнутий	8	80,00	11	45,83	19	61,29
p		$\chi^2=3,59$, $p=0,166$					
Особа з інвалідністю	Досягнутий	0	0	1	100,00	1	14,29
	Недосягнутий	3	100,00	0	0	6	85,71
p		$\chi^2=5,24$, $p=0,073$					

Оригінальні дослідження

Аналізуючи взаємозв'язки між досягненням / недосягненням ЦРАТ та наявністю/відсутністю модифікованих факторів ризику (куріння, зловживання алкоголем та зловживання сіллю) у пацієнтів з ізолюваною АГ та АГ і кардіоваскулярною коморбідністю встановлено відсутність статистично значимих змін щодо куріння та зловживання алкоголем у всіх групах спостереження (табл. 6, 7).

Щодо зловживання сіллю, то ми виявили статистично значимі відмінності серед осіб, які досягли та не досягли ЦРАТ лише серед пацієнтів з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю. Так, у групі АГ + ІХС 100,00 % осіб, які зловживають сіллю, не досягли ЦРАТ (табл. 8). Аналогічна тенденція виявлена й у групі АГ + ІХС + СН (96,15 % осіб, які зловживають сіллю, не досягли ЦРАТ).

Таблиця 6

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та курінням у хворих на АГ, включених у дослідження

Групи		Цільовий рівень АТ	Куріння відсутнє		Куріння наявне		р
			п	%	п	%	
1-ша	АГ (n=60)	Досягнутий	17	80,95	4	19,05	0,751
		Недосягнутий	29	74,36	10	25,64	
2-га	АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	16	84,21	3	15,79	0,677
		Недосягнутий	12	75,00	4	25,00	
3-тя	АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	13	68,42	6	31,58	0,485
		Недосягнутий	21	80,77	5	19,23	

Таблиця 7

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та зловживанням алкоголем у хворих на АГ, включених у дослідження

Групи		Цільовий рівень АТ	Зловживання алкоголем відсутнє		Зловживання алкоголем наявне		р
			п	%	п	%	
1-ша	АГ (n=60)	Досягнутий	21	100,00	0	0	0,152
		Недосягнутий	34	87,18	5	12,82	
2-га	АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	19	100,00	0	0	0,457
		Недосягнутий	15	93,75	1	6,25	
3-тя	АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	18	94,74	1	5,26	0,422
		Недосягнутий	26	100,00	0	0	

Таблиця 8

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та зловживанням сіллю у хворих на АГ, включених у дослідження

Групи		Цільовий рівень АТ	Зловживання сіллю відсутнє		Зловживання сіллю наявне		р
			п	%	п	%	
1-ша	АГ (n=60)	Досягнутий	3	14,29	18	85,71	0,119
		Недосягнутий	1	2,56	38	97,44	
2-га	АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	8	42,11	11	57,89	0,004*
		Недосягнутий	0	0	16	100,00	
3-тя	АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	6	31,58	13	68,42	0,031*
		Недосягнутий	1	3,85	25	96,15	

Примітка. * - достовірні результати.

Аналізуючи взаємозв'язок між досягненням / недосягненням ЦРАТ та тривалістю захворювання пацієнтів з АГ, включених у дослідження, не виявлено статистично значимих відмінностей у пацієнтів з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю (табл. 9). На противагу цьому у групі з ізолюваним перебігом АГ тривалість захворювання у пацієнтів, які не досягли ЦРАТ, у 2,0 раза ($p < 0,001$) перевищувала катамнез пацієнтів, які досягли ЦРАТ.

Аналізуючи взаємозв'язок між досягненням / недосягненням ЦРАТ та ступенем захворювання

пацієнтів з АГ, включених у дослідження, у хворих на АГ з кардіоваскулярною коморбідністю не виявлено статистично значимих відмінностей (табл. 10).

На противагу цьому в пацієнтів з ізолюваним перебігом АГ встановлено вірогідний вплив ступеня захворювання на досягнення/недосягнення ЦРАТ ($\chi^2=22,27; p < 0,001$). Так, серед пацієнтів даної групи, що досягли ЦРАТ, перший ступінь АГ діагностовано у 52,38 % осіб, другий ступінь – у 42,86 % осіб, третій ступінь – лише в однієї особи (4,76 %).

Аналогічна тенденція виявлена і при аналізі

взаємозв'язку між досягненням/недосягненням ЦРАТ та стадією захворювання пацієнтів з АГ, включених у дослідження (табл. 11). Зокрема, у пацієнтів з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю не виявлено статистично значимих відмінностей, а в пацієнтів з ізольованим перебігом АГ встановлено вірогідний вплив стадії захворювання на досягнення/недосягнення ЦРАТ ($\chi^2=7,66; p=0,022$). Серед пацієнтів даної групи, що не досягли ЦРАТ, першу стадію АГ діагностовано лише у 5,13 % осіб, другу стадію – у 87,18 % осіб, третю стадію – у 7,69 % осіб.

Результати логістичного регресійного аналізу дозволили виокремити фактори, які достовірно асоціюються із недосягненням ЦРАТ у хворих на АГ, включених у дослідження (табл. 12). Так, у всіх групах спостереження статистично значущими були наступні три предиктори: жіноча стать, зловживання сіллю та

ступінь АГ. Інші фактори, уведені у регресійну модель, у тому числі вік, тривалість захворювання, куріння, зловживання алкоголем, стадія АГ не мали статистично достовірного впливу на недосягнення ЦРАТ у пацієнтів з АГ, включених у дослідження.

Жіноча стать у 4,13 раза частіше асоціювалася з недосягненням ЦРАТ порівняно з чоловічою статтю за наявності ізольованої АГ (ВШ=4,13; 95 % ДІ 1,29–13,21). Важливо зауважити, що вплив жіночої статі на недосягнення ЦРАТ був дещо нижчим у пацієнтів з АГ у поєднанні з кардіоваскулярною коморбідністю відносно пацієнтів з ізольованою АГ (АГ+ІХС (ВШ=3,46; 95 % ДІ 1,05–11,40) та АГ+ІХС+СН (ВШ=3,42; 95 % ДІ 1,04–11,25), хоча й залишався статистично достовірним. Є дані, що чоловіки, які отримують антигіпертензивну терапію, краще контролюють АТ, ніж жінки. Так, у багатогетерогенному дослідженні атеросклерозу ці статеві

Таблиця 9

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та тривалістю захворювання у пацієнтів з АГ, включених у дослідження

Групи		Цільовий рівень АТ	Тривалість захворювання	p
1-ша	АГ (n=60)	Досягнутий	5,0 (3,0; 7,0)	<0,001*
		Недосягнутий	10,0 (7,0; 16,0)	
2-га	АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	8,0 (5,0; 15,0)	0,667
		Недосягнутий	8,5 (4,5; 12,0)	
3-тя	АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	14,0 (10,0; 21,0)	0,210
		Недосягнутий	16,5 (14,0; 21,0)	

Примітка. * - достовірні результати.

Таблиця 10

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та ступенем АГ у пацієнтів з АГ, включених у дослідження

Групи		Цільовий рівень АТ	1-й ступінь		2-й ступінь		3-й ступінь		χ^2 ; p
			n	%	n	%	n	%	
1-ша	АГ (n=60)	Досягнутий	11	52,38	9	42,86	1	4,76	$\chi^2=22,27$ p<0,001*
		Недосягнутий	1	2,56	27	69,23	11	28,21	
2-га	АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	6	31,58	12	63,16	1	5,26	$\chi^2=2,09$ p=0,351
		Недосягнутий	2	12,50	12	75,00	2	12,50	
3-тя	АГ+ ІХС+ СН (n=45)	Досягнутий	0	0	21	80,77	5	19,23	p=1,000
		Недосягнутий	0	0	16	84,21	3	15,79	

Примітка. * - достовірні результати.

Таблиця 11

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та стадією АГ у пацієнтів з АГ, включених у дослідження

Групи		Цільовий рівень АТ	I стадія		II стадія		III стадія		χ^2 ; p
			n	%	n	%	n	%	
1-ша	АГ (n=60)	Досягнутий	6	28,57	15	71,43	0	0	$\chi^2=7,66$ p=0,022*
		Недосягнутий	2	5,13	34	87,18	3	7,69	
2-га	АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	0	0	16	84,21	3	15,79	p=0,234
		Недосягнутий	0	0	16	100,00	0	0	
3-тя	АГ+ ІХС+ СН (n=45)	Досягнутий	0	0	17	89,47	2	10,53	p=0,565
		Недосягнутий	0	0	25	96,15	1	3,85	

Примітка. * - достовірні результати.

Оригінальні дослідження

Таблиця 12

Фактори, що зумовлюють недозагнення ЦРАТ у пацієнтів з АГ, включених у дослідження, за даними логістичного регресійного аналізу

	Група	B	Стандартна похибка	p	ВШ	95% ДІ
Константа	1-ша	-10,44	3,20	0,001*	–	–
	2-га	-12,08	3,45	<0,001*	–	–
	3-тя	-12,40	3,50	<0,001*	–	–
Вік	1-ша	0,02	0,03	0,476	1,02	0,97–1,08
	2-га	0,04	0,03	0,158	1,05	0,98–1,11
	3-тя	0,05	0,03	0,135	1,05	0,99–1,12
Стать	1-ша	1,42	0,59	0,017*	4,13*	1,29–13,21
	2-га	1,24	0,60	0,042*	3,46*	1,05–11,40
	3-тя	1,23	0,60	0,043*	3,42*	1,04–11,25
Тривалість захворювання	1-ша	0,02	0,04	0,536	1,02	0,95–1,10
	2-га	0,02	0,04	0,592	1,02	0,95–1,10
	3-тя	0,03	0,04	0,480	1,03	0,95–1,11
Куріння	1-ша	1,21	0,70	0,083	3,37	0,85–13,33
	2-га	1,20	0,71	0,090	3,34	0,82–13,49
	3-тя	1,23	0,71	0,084	3,43	0,84–13,93
Зловживання алкоголем	1-ша	0,74	1,22	0,548	2,09	0,19–23,65
	2-га	0,62	1,21	0,609	1,86	0,17–20,44
	3-тя	0,54	1,22	0,657	1,72	0,15–19,32
Зловживання сіллю	1-ша	2,97	0,89	0,001*	19,40*	3,34–112,78
	2-га	3,04	0,93	0,001*	20,82*	3,30–131,35
	3-тя	3,05	0,93	0,001*	21,15*	3,35–133,40
Ступінь АГ	1-ша	1,00	0,49	0,044*	2,73*	1,03–7,26
	2-га	1,04	0,51	0,044*	2,83*	1,03–7,79
	3-тя	1,09	0,52	0,037*	2,98*	1,07–8,28
Стадія АГ	1-ша	0,12	0,65	0,860	1,12	0,31–4,08
	2-га	0,32	0,67	0,633	1,38	0,37–5,14
	3-тя	0,28	0,67	0,681	1,32	0,35–4,98

Примітка 1. B – коефіцієнт логістичної регресії; ВШ – відношення шансів, розраховане на зміну предиктора на одиницю; 95 % ДІ – 95 % довірчий інтервал для відношення шансів.
Примітка 2. АГ – артеріальна гіпертензія.
Примітка 3. * – достовірні результати.

відмінності збільшувалися з віком і були найбільш вираженими в учасників старше 75 років [14]. Gu Q. та співавтори продемонстрували, що в США у популяції пацієнтів з АГ первинної ланки охорони здоров'я, поширеність прийому антигіпертензивних препаратів є вірогідно вищою серед жінок відносно чоловіків (61,4% проти 56,8%), особливо серед осіб середнього віку (40-49 років, 53,1% проти 42,7%). Водночас серед осіб, які отримували антигіпертензивне лікування, частка жінок, що досягли контролю АТ, була вірогідно нижчою відносно чоловіків (44,8 % проти 51,8 %) [15]. Радченко Г.Д. та співав., які у дослідження залучили 10 158 пацієнтів з АГ, що мешкали у 62 містах України, показали, що в жінок контроль АТ на тлі проведення 3-місячної антигіпертензивної терапії був гіршим, ніж у чоловіків, – 50,6 проти 58,3 % ($p < 0,001$) [16]. На противагу цьому, є ряд публікацій, які зазначають відсутність статистично значимих змін між частками чоловіків та жінок згідно з досягненням ЦРАТ або вищий контроль АТ серед жінок. Так, Ljungman С. та співав., проаналізувавши бази даних первинної медико-санітарної допомоги у Швеції, виявили, що

контроль АТ не був досягнутий у тій же мірі у жінок, що і в чоловіків з АГ незалежно від супутніх захворювань [17]; Prieto-Díaz M.A. та співав. у проспективному когортному дослідженні IBERICAN, проведеному в Іспанії, виявили тенденцію до вищого контролю АТ серед жінок, ніж серед чоловіків (61.6% проти 57.8% відповідно; $p = 0.036$) [18]. Жеманюк С.П. та Сиволап В.В. за допомогою мультиваріантної моделі логістичної регресії продемонстрували, що жіноча стать асоціюється з кращим прогнозом досягнення ЦРАТ відносно чоловічої статі (ВШ 0,4; 95 % ДІ 0,2-0,8; $p = 0,012$) [19].

Встановлено, що зловживання сіллю у 19,4 раза збільшує ризик недозагнення ЦРАТ у пацієнтів з ізольованою АГ (ВШ=19,40; 95 % ДІ 3,34–112,78). У пацієнтів з АГ у поєднанні з кардіоваскулярною коморбідністю надмірне споживання солі мало ще більш негативний вплив на досягнення ЦРАТ (АГ+ІХС (ВШ=20,82; 95 % ДІ 3,30–131,35) та АГ+ІХС+СН (ВШ=21,15; 95 % ДІ 3,35–133,40)). Будучи основним катіоном позаклітинного простору, натрій визначає осмотичний тиск і об'єм екстрацелюлярної рідини;

кожна молекула його пов'язана з 400 молекулами води. Незбалансоване підвищення об'єму циркулюючої крові, що переповнює переважно венозне русло, сприяє підвищенню венозного повернення крові до серця та збільшенню серцевого викиду. У свою чергу, неадекватне збільшення серцевого викиду призводить до вазоконстрикції артерій, підвищення периферичного опору і АТ [20]. Є дані, що високе споживання солі може не лише підвищити АТ, а й знизити ефективність антигіпертензивних препаратів [21, 22]. За даними He F.J. та MacGregor G. A., натрій накопичується в інтерстиції та викликає запальну реакцію, а зменшення споживання солі знижує АТ та серцево-судинний ризик [23]. Ці ж дослідники ще у 2002 році продемонстрували, що помірне зниження вживання натрію на 1 г/день призводило до зниження САТ на 3,1 мм рт. ст. у гіпертензивних осіб та на 1,6 мм рт. ст. у нормотензивних осіб [24]. Mopower M.M. та співав. при дослідженні популяції гіпертензивних пацієнтів в Бангладеші, де середньодобове споживання солі складає біля 10,0 г, що вдвічі перевищує рекомендації ВООЗ, виявили, що особи з АГ споживають більше солі (9,18 г/день, 95% ДІ 9,02 - 9,33), ніж нормотензивні особи (8,95 г/день, 95% ДІ 8,84 - 9,05) ($p < 0,02$). При цьому не виявлено статистично значимих відмінностей у споживанні солі особами з контрольованим та неконтрольованим АТ [25]. У Європейському регіоні рекомендовано обмежити споживання солі до 5,0 г на день (еквівалентно приблизно 2000 мг натрію/добу) як у загальній популяції дорослого населення, так і в популяції гіпертензивних пацієнтів [26]. У США рекомендують обмежити споживання солі до 3,75 г на день (що еквівалентно приблизно 1500 мг натрію/добу), що може знизити АТ на 5/6 мм рт. ст. у гіпертензивних осіб або на 2/3 мм рт.ст. у нормотензивних осіб [27]. Проте декілька нещодавніх проспективних когортних досліджень продемонстрували більш високу частоту несприятливих серцево-судинних подій як при високому, так і при низькому споживанні солі (J- або U-подібна залежність) [28, 29].

Підвищення рівня АТ, зокрема кожен наступний ступінь АГ, у 2,73 раза частіше асоціювався із недосягнення ЦРАТ при ізольованій АГ (ВШ=2,73;

95% ДІ 1,03–7,26), у групі АГ+ІХС ризик недосягнення ЦРАТ збільшувався у 2,83 раза (ВШ=2,83; 95% ДІ 1,03–7,79), а при поєднанні АГ+ІХС+СН – у 3,0 раза (ВШ=2,98; 95% ДІ 1,07–8,28). Рівень АТ є найважливішим критерієм, що визначає тяжкість та прогноз АГ. У цьому контексті цікавими виявилися результати дослідження SPRINT, яке мало на меті визначити чи буде цільовий рівень САТ менше 120 мм рт. ст. (інтенсивне лікування) асоціюватися з нижчою частотою несприятливих клінічних подій, ніж цільовий рівень САТ менше 140 мм рт. ст. (стандартне лікування) при довготривалому спостереженні. Проміжні результати дослідження засвідчили, що через 1 рік від початку дослідження середній САТ становив 121,4 мм рт. ст. у групі інтенсивного лікування та 136,2 мм рт. ст. у групі стандартного лікування [30]. У групі інтенсивного лікування виявлено нижчу частоту первинної кінцевої точки (ГІМ, інші гострі коронарні синдроми, інсульт, СН або смерть від серцево-судинних причин) (1,65 % на рік проти 2,19 %; ВШ 0,75, 95% ДІ 0,64–0,89; $p < 0,001$) і нижчу загальну смертність (ВШ 0,73, 95% ДІ 0,60–0,90; $p = 0,003$) відносно групи стандартного лікування. Фінальні результати дослідження SPRINT підтвердили, що частота виникнення ГІМ, СН та смертності від серцево-судинних причин була значно нижча у групі інтенсивного лікування відносно групи стандартного лікування [31]. В іншому дослідженні, що включало 790 пацієнтів з АГ (середній термін спостереження – 3,7 років), виявлено, що досягнення цільових рівнів АТ, за даними ДМАТ (середньодобове значення – менше 135/85 мм рт. ст.), є незалежним предиктором більш низького ризику виникнення несприятливих серцево-судинних подій (ВШ 0,36, 95% ДІ 0,18–0,70; $p = 0,003$) [32]. Водночас клінічний рівень АТ не проявив предиктивної значимості щодо розвитку несприятливих серцево-судинних подій (ВШ 0,63, 95% ДІ 0,31–1,31; $p > 0,05$).

Висновки. Жіноча стать, зловживання сіллю та ступінь АГ є статистично значимими факторами, які асоціюються з підвищеним ризиком недосягнення ЦРАТ на амбулаторно-поліклінічному етапі як у пацієнтів з ізольованою АГ, так і в пацієнтів з АГ у поєднанні з кардіоваскулярною коморбідністю.

Список літератури

1. Афанасюк ОІ. Досягнення цільового рівня артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним цукровим діабетом 2-го типу після стандартного комплексного лікування. Буковинський медичний вісник. 2014;18(2):3-7.
2. Серік СА, Мавричева НР, Бондар ТМ. Циркулююча мікроРНК-126 у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу, її зв'язок із глюкометаболічними порушеннями. Запорізький медичний журнал. 2022;24(5):501-8.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
5. Руденко ЮВ. Ефективний контроль артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням і надлишковою масою тіла шляхом алгоритмізації терапії та підвищення прихильності до лікування в амбулаторній практиці. *Серце і судини.* 2015;2:26-36.
6. Барна ОМ, Рудіченко ВМ, Корост ЯВ, Сокурченко ОО. Ефективність впливу комбінованої антигіпертензивної терапії у

Оригінальні дослідження

пацієнтів з артеріальною гіпертензією без та в поєднанні з цукровим діабетом у практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2019;1:27-35.

7. Крячкова ЛВ, Кротова ВЮ, Кротова ЛО, Залярський МІ. Вивчення інформованості та автономії пацієнтів для потреб громадського здоров'я (на прикладі крос-секційного дослідження осіб з артеріальною гіпертензією у м. Дніпро). Клінічна та профілактична медицина. 2022;2:88-95.

8. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancina G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension*. 2018;72(4):846-53.

9. De Backer T, Van Nieuwenhuysse B, De Bacquer D. Antihypertensive treatment in a general uncontrolled hypertensive population in Belgium and Luxembourg in primary care: Therapeutic inertia and treatment simplification. The SIMPLIFY study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0248471.

10. Стабільна ішемічна хвороба серця клінічна настанова, заснована на доказах. Затверджена наказом МОЗ № 2857 від 23.12.2021 р. Режим доступу: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2021/12/2021_10_26_kn_stabilna-ihs.pdf.

11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.

12. 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.

13. Воронков ЛГ, Амосова КМ, Дзяк ГВ, Жарінов ОЙ, Коваленко ВМ, Коркушко ОВ. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Український кардіологічний журнал. 2018;25(3):11-59.

14. Osude N, Durazo-Arvizu R, Markossian T, Liu K, Michos ED, Rakotz M, et al. Age and sex disparities in hypertension control: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Prev Cardiol*. 2021;8:100230.

15. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):789-98.

16. Радченко ГД, Слащева ТГ, Сіренко ЮМ, Муштенко ЛО. Гендерні особливості контролю артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Український кардіологічний журнал. 2015;4:34-44.

17. Ljungman C, Kahan T, Schioler L, Hjerpe P, Hasselstrom J, Wettermark B, et al. Gender differences in antihypertensive drug treatment: results from the Swedish primary care cardiovascular database (SPCCD). *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(12):882-90.

18. Prieto-Díaz MA, Pallares-Carratala V, Manuel Micó-Pérez R, Escobar-Cervantes C, Martín-Sánchez V, Coca A, et al. Clinical characteristics, treatment, and blood pressure control in patients with hypertension seen by primary care physicians in Spain: the IBERICAN study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1295174.

19. Жеманюк СП, Сиволап ВВ. Фактори, що асоціюються з високою ймовірністю недосягнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу. Запорізький медичний журнал. 2017;19(6):706-10.

20. Волошина ІМ, Кривенко ВІ, Дейнега ВГ. Сіль при гіпертензії: вживати, неможливо відмовитись? Артеріальна гіпертензія. 2016;5:47-52.

21. Cai W, Lang M, Jiang X, Yu Q, Zhou C, Zou W, et al. Correlation among high salt intake, blood pressure variability, and target organ damage in patients with essential hypertension: Study protocol clinical trial (SPIRIT compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(14):e19548.

22. Wu D, Chen Y, Guan H, Sun Y. Association of abnormal serum electrolyte levels with hypertension in a population with high salt intake. *Public Health Nutr*. 2019;22(9):1635-45.

23. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.

24. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens*. 2002;16(11):761-70.

25. Monower MM, Abid SUA, Abrar AK, Choudhury SR. Salt intake across the hypertension care cascade in the Bangladeshi adult population: a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2024;14(4):e081913.

26. Ma Z, Hummel SL, Sun N, Chen Y. From salt to hypertension, what is missed? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(12):2033-41.

27. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248.

28. Graudal N, Jürgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2014;27(9):1129-37.

29. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*. 2016;388(10043):465-75.

30. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16.

31. Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1921-30.

32. Verdecchia P, Angeli F, Bartolini C, Reboldi G. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring to all? Comments to the US Preventive Services Task Force document. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(12):911-5.

References

1. Afanasiuk OI. Dosiahnennia tsil'ovoho rivnia arterial'noho tysku u khvorykh na arterial'nu hipertenziiu z komorbidnym tsukrovym diabetom 2-ho typu pislia standartnoho kompleksnoho likuvannia [Achieving the target level of blood pressure in patients

with arterial hypertension with comorbid type 2 diabetes after standard complex treatment]. *Bukovyns'kyi medychnyi visnyk*. 2014;18(2):3-7. (in Ukrainian).

2. Serik SA, Mavrycheva NR, Bondar TM. Tsyrukuliuiucha mikroRNK-126 u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia ta tsukrovoyi diabet 2-ho typu, yii zv'iazok iz hliukometabolichnymy porushenniamy [Circulating miRNA-126 in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes, its relationship with glucometabolic disorders]. *Zaporiz'kyi medychnyi zhurnal*. 2022;24(5):501-8. (in Ukrainian).

3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.

4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.

5. Rudenko YuV. Efektyvnyi kontrol' arterial'noho tysku u khvorykh z arterial'noiu hipertenzieiu ta ozhyrinniam i nadlyshkovoio masoiu tila shliakhom alhorytmizatsii terapii ta pidvyschennia prykhylnosti do likuvannia v ambulatomii praktysi [Effective control of blood pressure in patients with arterial hypertension and obesity and excess body weight through algorithmization of therapy and increased adherence to treatment in outpatient practice]. *Sertse i sudyny*. 2015;2:26-36. (in Ukrainian).

6. Barna OM, Rudichenko VM, Korost YaV, Sokurenko OO. Efektyvnist' vplyvu kombinovanoi antyhipertenzivnoi terapii u patsientiv z arterial'noiu hipertenzieiu bez ta v poiednanni z tsukrovym diabetom u praktysi simeinoho likaria [Effectiveness of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension without and in combination with diabetes in the practice of a family doctor]. *Liky Ukrainy*. 2019;1:27-35. (in Ukrainian).

7. Kriachkova LV, Krotova Vlu, Krotova LO, Zaiars'kyi MI. Vyvchennia informovanosti ta avtonomii patsientiv dlia potreb hromads'koho zdorov'ia (na prykladi kros-sektsiinoho doslidzhennia osib z arterial'noiu hipertenzieiu u m. Dnipro) [Study of awareness and autonomy of patients for the needs of public health (on the example of a cross-sectional study of people with arterial hypertension in the city of Dnipro)]. *Klinichna ta profilaktychna medytyna*. 2022;2:88-95. (in Ukrainian).

8. Rea F, Corrao G, Merlino L, Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension*. 2018;72(4):846-53. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.

9. De Backer T, Van Nieuwenhuysse B, De Bacquer D. Antihypertensive treatment in a general uncontrolled hypertensive population in Belgium and Luxembourg in primary care: Therapeutic inertia and treatment simplification. The SIMPLIFY study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0248471. DOI: 10.1371/journal.pone.0248471.

10. Stabil'na ishemichna khvoroba sertsia klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Zatverdzhena nakazom MOZ № 2857 vid 23.12.2021 r [Stable coronary heart disease evidence-based clinical guideline. Approved by order of the Ministry of Health No. 2857 of 12.23.2021]. Available from: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2021/12/2021_10_26_kn_stabilna-ihs.pdf. (in Ukrainian).

11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.

12. 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.

13. Voronkov LH, Amosova KM, Dziak HV, Zharinov OI, Kovalenko VM, Korkushko OV. Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannia khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine on diagnosis and treatment of chronic heart failure (2017)]. *Ukrains'kyi kardiologichnyi zhurnal*. 2018;25(3):11-59. (in Ukrainian).

14. Osude N, Durazo-Arvizu R, Markossian T, Liu K, Michos ED, Rakotz M, et al. Age and sex disparities in hypertension control: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Prev Cardiol*. 2021;8:100230. DOI: 10.1016/j.ajpc.2021.100230.

15. Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Dillon CF. Gender differences in hypertension treatment, drug utilization patterns, and blood pressure control among US adults with hypertension: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):789-98. DOI: 10.1038/ajh.2008.185.

16. Radchenko HD, Slasheva TH, Sirenko YuM, Mushtenko LO. Henderni osoblyvosti kontroliu arterial'noho tysku v patsientiv z arterial'noiu hipertenzieiu [Gender specifics of blood pressure control in patients with arterial hypertension]. *Ukrains'kyi kardiologichnyi zhurnal*. 2015;4:34-44. (in Ukrainian).

17. Ljungman C, Kahan T, Schioler L, Hjerpe P, Hasselstrom J, Wettermark B, et al. Gender differences in antihypertensive drug treatment: results from the Swedish primary care cardiovascular database (SPCCD). *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(12):882-90. DOI: 10.1016/j.jash.2014.08.015.

18. Prieto-Díaz MA, Pallares-Carratala V, Manuel Micó-Pérez R, Escobar-Cervantes C, Martín-Sánchez V, Coca A, et al. Clinical characteristics, treatment, and blood pressure control in patients with hypertension seen by primary care physicians in Spain: the IBERICAN study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1295174. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1295174.

19. Zhemaniuk SP, Syvolap VV. Faktory, scho asotsiiuut'sia z vysokoio ymovirnistiu nedosiahnennia tsil'ovoho arterial'noho tysku u khvorykh na hipertonicnu khvorobu [Factors associated with a high probability of not reaching the target blood pressure in hypertensive patients]. *Zaporiz'kyi medychnyi zhurnal*. 2017;19(6):706-10. (in Ukrainian).

20. Voloshyna IM, Kryvenko VI, Deineha VH. Sil' pry hipertenzii: vzhvyaty, nemozhlyvo vidmovyty's' [Salt for hypertension: to use, impossible to refuse?]. *Arterial'na hipertenzia*. 2016;5:47-52. (in Ukrainian).

21. Cai W, Lang M, Jiang X, Yu Q, Zhou C, Zou W, et al. Correlation among high salt intake, blood pressure variability, and target organ damage in patients with essential hypertension: Study protocol clinical trial (SPIRIT compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(14):e19548. DOI: 10.1097/MD.00000000000019548.

22. Wu D, Chen Y, Guan H, Sun Y. Association of abnormal serum electrolyte levels with hypertension in a population with high salt intake. *Public Health Nutr*. 2019;22(9):1635-45. DOI: 10.1017/S1368980019000260.

23. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and

Оригінальні дослідження

meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325. DOI: 10.1136/bmj.f1325.

24. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens*. 2002;16(11):761-70. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001459.

25. Monower MM, Abid SUA, Abrar AK, Choudhury SR. Salt intake across the hypertension care cascade in the Bangladeshi adult population: a nationally representative cross-sectional study. *BMJ Open*. 2024;14(4):e081913. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-081913.

26. Ma Z, Hummel SL, Sun N, Chen Y. From salt to hypertension, what is missed? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(12):2033-41. DOI: 10.1111/jch.14402.

27. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):e127-e248. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

28. Graudal N, Jürgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2014;27(9):1129-37. DOI: 10.1093/ajh/hpu028.

29. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*. 2016;388(10043):465-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30467-6.

30. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.

31. Lewis CE, Fine LJ, Beddhu S, Cheung AK, Cushman WC, Cutler JA, et al. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1921-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901281.

32. Verdecchia P, Angeli F, Bartolini C, Reboldi G. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring to all? Comments to the US Preventive Services Task Force document. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(12):911-5. DOI: 10.1016/j.jash.2015.02.016.

Відомості про авторів

Становська Леся Василівна – аспірант Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра функціональної і лабораторної діагностики; сімейний лікар комунального некомерційного підприємства «Гульська амбулаторія загальної практики сімейної медицини» Стрийської сільської ради, с. Стрийєва, Звягельського району, Житомирської області, Україна.

Криницька Інна Яківна – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри функціональної і лабораторної діагностики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. <https://orcid.org/0000-0002-0398-8937>.

Information about the authors

Stanovska Lesya Vasyliivna – postgraduate student of the Department of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; family doctor of the municipal non-profit enterprise “Gulsk outpatient clinic for general practice of family medicine” of the Strievsky village council, the village of Striyevo, Zvyagelsky district, Zhytomyr region, Ukraine.

Krynytska Inna Yakivna – MD, DSc in Medicine, Professor, Head of the Department of Functional and Laboratory Diagnostics, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine. +380964790616. <https://orcid.org/0000-0002-0398-8937>.

Надійшла до редакції 11.05.24

Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.

© Л.В. Становська, І.Я. Криницька, 2024

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: ВІКОВІ, ГЕНДЕРНІ ТА КОМОРБІДНІ АСПЕКТИ

В.К. Тащук, Р.А. Бота

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

коморбідність, ішемічна хвороба серця, хронічний коронарний синдром, інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, запалення, лейкоцитарні маркери запалення, ехокардіографія, ризик, клінічні параметри, ІМТ.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 57-62.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.9

E-mail:

romanasterovska@gmail.com
vtashchuk@ukr.net

Мета дослідження – проаналізувати клінічні характеристики, коморбідний статус, окремі показники біохімічного аналізу крові та активність системного запалення у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) залежно від впливу віку та статі.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 144 пацієнти з ІХС, яких розподілили на дві групи – основну та порівняльну. До основної групи увійшло 120 пацієнтів із стабільною стенокардією напруження (СтСт) II-III функціонального класу (ФК). Групу порівняння склали 24 пацієнти з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI). Усі хворі пройшли комплекс досліджень: загальноклінічних, антропометричних, лабораторних (загальні аналізи крові, біохімічні аналізи) та інструментальних (офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) та ехокардіографію (ЕхоКГ)). Коморбідний профіль пацієнтів з ІХС ми оцінювали за шкалою коморбідності Charlson. Вираженість синдрому системного запалення у виділених групах хворих оцінювали за клітинним складом периферичної крові при надходженні до стаціонару та, на підставі отриманих даних, розраховували значення лейкоцитарних маркерів запалення.

Результати. Хворі основної групи були молодшими, ніж пацієнти групи порівняння ($54,78 \pm 1,11$ проти $63,50 \pm 1,82$) ($p < 0,001$). Виявлено статистично значуще переважання чоловіків над жінками серед когорти хворих на ІХС (63,33% та 36,67% відповідно) ($p < 0,001$) та встановлено тенденцію до переважання чоловіків між пацієнтами із СтСт II-III ФК порівняно з хворими на STEMI ($p = 0,074$). Хворі основної групи мали достовірно вищі значення фракції викиду лівого шлуночка ($p < 0,001$), систолічного АТ ($p < 0,001$) та діастолічного АТ ($p = 0,001$). У групі порівняння, порівняно з основною групою, виявлено більше випадків пацієнтів з високим рівнем коморбідності ($p < 0,001$). Спостерігали нижчі рівні креатиніну, фібриногену, протромбінового часу та глюкози у пацієнтів основної групи. Хворі на СтСт II-III ФК, порівняно з хворими на STEMI, мають нижчі показники лейкоцитарних маркерів запалення, таких, як співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (NLR) ($p < 0,001$), індекс системного імунного запалення (SII) ($p = 0,002$), індекс системної реакції запалення (SIRI) ($p = 0,007$) та сукупний індекс системного запалення (AISI) ($p = 0,011$).

Висновки. Дослідження підкреслює необхідність індивідуального підходу до кожного пацієнта з ішемічною хворобою серця, враховуючи вікові, гендерні та коморбідні характеристики, а також лабораторні особливості для подальшого впливу на лікування і профілактику ускладнень.

A COMPREHENSIVE STUDY OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: AGE, GENDER, AND COMORBIDITY ASPECTS

V.K. Tashchuk, R.A. Bota

Key words: comorbidity, ischemic heart disease, chronic coronary syndrome, ST-segment elevation myocardial infarction, inflammation, leukocyte inflammatory markers, echocardiography, risk,

Resume. The purpose of the study was to analyze the clinical characteristics, comorbid status, individual biochemical indicators, and systemic inflammation activity in patients with ischemic heart disease (IHD) depending on age, gender distribution, and diagnosis influence.

Materials and methods. The study included 144 patients with IHD, who were divided into two groups – the main and the control. The main group comprised 120 patients with stable angina pectoris (SAP) II-III functional class (FC). The control group consisted of 24 patients with STEMI. All patients underwent a comprehensive

Оригінальні дослідження

clinical parameters, BMI.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 2 (110). P. 57-62.

examination: general clinical, anthropometric, laboratory (complete blood count, biochemical analysis), and instrumental (office blood pressure measurement, heart rate, and echocardiography). The comorbid profile of patients with IHD was assessed using the Charlson comorbidity index. The severity of systemic inflammation syndrome in the selected patient groups was assessed by the cellular composition of peripheral blood upon admission to the hospital, and based on the obtained data, the values of leukocyte inflammatory markers were calculated.

Results. Patients in the main group were younger than those in the control group (54.78 ± 1.11 vs. 63.50 ± 1.82) ($p < 0.001$). A statistically significant predominance of men over women was found among the cohort of IHD patients (63.33% and 36.67%, respectively) ($p < 0.001$), with a tendency towards male predominance among patients with SAP II-III FC compared to those with STEMI ($p = 0.074$). Patients in the main group compared to those in the control group had significantly higher left ventricular ejection fraction ($p < 0.001$), systolic blood pressure ($p < 0.001$), and diastolic blood pressure ($p = 0.001$). In the control group compared to the main group, more cases of patients with high levels of comorbidity were found ($p < 0.001$). Lower levels of creatinine, fibrinogen, prothrombin time, and glucose were observed in patients in the main group. Patients with SAP II-III FC compared to those with STEMI had lower levels of leukocyte inflammatory markers, such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) ($p < 0.001$), systemic immune inflammation index (SII) ($p = 0.002$), systemic inflammation response index (SIRI) ($p = 0.007$), and aggregate index of systemic inflammation (AISI) ($p = 0.011$).

Conclusions. The study underscores the need for an individualized approach to each patient with ischemic heart disease, considering their age, gender, and comorbid characteristics, as well as laboratory peculiarities, to improve therapy outcomes and prevent complications.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною смертності у світі як серед чоловіків, так і в жінок. Близько 60% хворих, госпіталізованих через ІХС, - це пацієнти, середній вік яких становить 65 років. Зі збільшенням віку зростає частота пацієнтів із серцево-судинною патологією, які мають мультиморбідність, яка визначається щонайменше двома хронічними захворюваннями [1].

Коморбідність (мультиморбідність) призводить до зростання інвалідності та функціональних порушень, що потребує збільшення використання медичних послуг зі спеціалізованим доглядом та комплексним лікуванням. У такої групи пацієнтів підвищується смертність, особливо серед людей літнього віку. Поступове збільшення кількості хворих із мультиморбідністю являє собою серйозну глобальну проблему для щоденної клінічної практики, а також для систем охорони здоров'я. Коморбідність - не як сума або результат складання тієї чи іншої кількості захворювань. За нею стоять ті закономірності формування патології, які ще належить вивчити та зрозуміти [2,3]. Серед пацієнтів із ІХС, з поєднанням захворювань інших органів та систем, як правило, збільшується кількість внутрішньолікарняних ускладнень та тривалість госпіталізації. Тому важливою проблемою сучасної медичної практики є лікування не окремої нозології, а конкретного хворого з урахуванням усіх наявних у нього факторів ризику та коморбідності [4].

Для оцінки феномена коморбідності запропоновано різні індекси. Одним із найбільш популярних у клінічній практиці є індекс Charlson, запропонований М.Е. Charlson для оцінки мультиморбідних хворих [5].

Мета дослідження - проаналізувати клінічні характеристики, коморбідний статус, окремі показники біохімічного аналізу крові та активність системного запалення у пацієнтів із ІХС залежно від впливу віку та статі.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 144 пацієнти із ІХС (65,28% чоловіків і 34,72% жінок, середній вік - $56,27 \pm 1,01$ року), які обстежені на базі ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр». Діагноз ІХС верифікували на підставі клінічних даних та результатів лабораторно-інструментальних методів дослідження відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), Асоціації кардіологів України, протоколів МОЗ України. Усі учасники перед дослідженням підписали інформовану згоду. Клінічне дослідження проводилось відповідно до Гельсінської декларації прав людини та дотримуючись принципів належної клінічної практики. Протокол дослідження затверджено комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 16.09.2021). Усіх хворих розподілили на дві групи - основну та групу порівняння.

До основної групи увійшло 120 пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС), у яких була верифікована стабільна стенокардія напруження (СтСт) II-III функціонального класу (ФК). Групу порівняння склали 24 пацієнти з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI).

До дослідження не включали пацієнтів, що мали діагностовані аутоімунні й інфекційні захворювання, онкологічні та гематологічні проліферативні

захворювання, вагітність та особи, які не досягли 18-річного віку.

Розподіл пацієнтів за віком проводився згідно з переглянutoю міжнародною класифікацією вікових періодів ВООЗ (2015).

Усі хворі пройшли комплекс досліджень: загальноклінічних, антропометричних, лабораторних (загальні аналізи крові, біохімічні аналізи) та інструментальних (офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) та ехокардіографію (ЕхоКГ)).

Коморбідний профіль пацієнтів із ІХС ми оцінювали за шкалою коморбідності Charlson.

В аналіз супутньої патології були включені найбільш поширені хронічні неінфекційні захворювання: хвороби системи кровообігу, хвороби органів дихання, ендокринної системи, хвороби органів травлення, нирок та системні захворювання сполучної тканини. При оцінці коморбідності виділено низький (0-1 бал), середній (2-3 бали) та високий (більше 3 балів) рівні.

Вираженість синдрому системного запалення у виділених групах хворих оцінювали за клітинним складом периферичної крові при надходженні до стаціонару та, на підставі отриманих даних, розраховували значення лейкоцитарних маркерів запалення: 1) співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (Neutrophil-to-Lymphocyte ratio – NLR); 2) співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів (Platelet-to-Lymphocyte ratio – PLR), 3) індекс системного імунного запалення (Systemic Immune Inflammation Index – SII: neutrophil \times platelet/lymphocyte); 4) індекс системної реакції запалення (System Inflammation Response Index – SIRI: neutrophil \times monocyte / lymphocyte); 5) сукупний індекс системного запалення (Aggregate Index of Systemic Inflammation – AISI: neutrophils \times platelets \times monocytes / lymphocytes) [6,7].

Статистично результати опрацювали, застосувавши програмне забезпечення Microsoft Office Excel. Для перевірки нормальності розподілу кількісних показників застосовували тест Шапіро-Уїлка та Колмогорова-Смірнова. Результати описової статистики при нормальному типі розподілу кількісних ознак включали середню арифметичну (M) та стандартну похибку середнього арифметичного (m); при розподілі даних, відмінному від нормального, – медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q_{25} – Q_{75}). Оцінку достовірності різниці середніх для кількісних ознак із нормальним розподілом проводили за критерієм Стьюдента (t), з ненормальним розподілом – за критерієм Манна-Уїтні (U) для незалежних величин. Порівняння відносних показників проводили – із використанням критерію Хі-квадрат (χ^2) Пірсона, у тому числі з поправкою Йейтса або за двостороннім точним критерієм Фішера (F). Кореляційний аналіз проводили за допомогою визначення непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. Відмінності між групами вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед когорти досліджуваних пацієнтів із ІХС переважали пацієнти середнього (44,44%) і літнього віку (36,81%) та виявлено статистично значущу відмінність порівняно з групами молодого (13,89%), і старечого віку (4,86%), ($p < 0,001$).

Середній вік пацієнтів основної групи становив ($54,78 \pm 1,11$) років, тоді як у групі порівняння – ($63,50 \pm 1,82$) років. Різниця в середньому віці між групами була статистично значущою ($p < 0,001$), що свідчить про те, що пацієнти із СтСт II-III ФК були відносно молодшими, ніж пацієнти зі STEMI.

З точки зору гендерного розподілу, у хворих основної групи - 63,33% були чоловіки і 36,67% - жінки. У групі порівняння 75,00% становили чоловіки, а 25,00% - жінки. У пацієнтів із ІХС виявлено статистично значуще переважання чоловіків над жінками ($p < 0,001$) та спостерігалась тенденція до переважання чоловіків між групою СтСт II-III ФК та STEMI ($p = 0,074$).

За результатами аналізу клініко-анамнестичних даних встановлено, що гіпертонічна хвороба (ГХ) виявлена у всіх обстежених пацієнтів обох груп, однак статистична залежність свідчить про логічне переважання ГХ III стадії у групі порівняння проти основної групи (50,00% та 30,00%; $p = 0,058$).

Середні значення систолічного АТ у пацієнтів із СтСт II-III ФК та STEMI становили ($162,84 \pm 2,43$) та ($140,42 \pm 4,11$) мм рт.ст. відповідно, і різниця була статистично значущою ($p < 0,001$). Також, спостерігали статистичну значущу різницю у середніх значеннях діастолічного АТ у пацієнтів основної групи - $92,43 \pm 1,07$ мм рт. ст., порівняно з діастолічним АТ у хворих групи порівняння - $86,04 \pm 1,41$ мм рт. ст. ($p = 0,001$). Наявність в анамнезі попереднього дифузного кардіосклерозу частіше простежувалась у пацієнтів із СтСт II-III ФК порівняно з хворими на STEMI (58,33% та 33,33%; $p = 0,024$). У групі порівняння проти основної групи встановлена різниця за частотою фібриляції передсердь (ФП) (50,00% і 23,33%; $p = 0,007$) та обтяженій спадковості за ССЗ (50,00% і 20% відповідно; $p = 0,001$).

У всіх пацієнтів основної групи виявлено вираженість клінічних проявів за хронічної серцевої недостатності (ХСН). Хворі на СтСт II-III ФК мали достовірно вищі значення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) порівняно з пацієнтами із STEMI ($54,83 \pm 0,49\%$ проти $50,33 \pm 1,39\%$, $p < 0,001$) (рис. 1).

Середній показник ІМТ у пацієнтів основної групи становив ($29,36 \pm 0,42$) $\text{кг}/\text{м}^2$, тоді як у групі порівняння - ($28,53 \pm 0,76$) $\text{кг}/\text{м}^2$, отже, не спостерігали статистично значущої різниці даного показника між двома групами ($p = 0,347$).

При аналізі кореляційних зв'язків між ІМТ та ФВ ЛШ встановлено середній негативний кореляційний зв'язок у пацієнтів основної групи ($r = -0,494$; $n = 120$; $p < 0,0001$) та негативний кореляційний зв'язок у хворих групи порівняння ($r = -0,6788$; $n = 24$; $p = 0,0002$).

Аналіз коморбідної патології показав, що між основною групою та пацієнтами групи порівняння спостерігали статистично значущу різницю у таких

Оригінальні дослідження

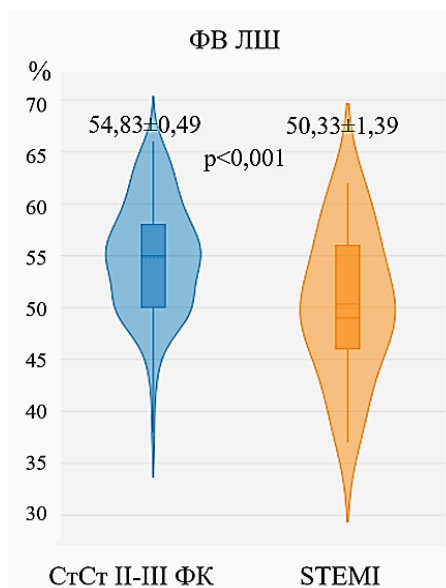


Рис. 1. Середні значення ФВ ЛШ в обстежених пацієнтів із ІХС

супутніх захворювань: гострий інфаркт міокарда (в анамнезі) (7,5% проти 58,33%), захворювання периферичних судин (3,33% проти 66,67%), ревматичні хвороби (3,33% проти 25,00%), хронічна хвороба нирок (ХХН) (3,33% проти 41,67%) та виразкова хвороба шлунка та/або дванадцятипалої кишки (3,33% проти 37,50%), хронічний обструктивний бронхіт (ХОЗЛ) (3,33% проти 25,00%) ($p=0,001$), а також, цукровий діабет (ЦД) II типу (7,50% проти 29,17%) ($p=0,002$). Зокрема, у хворих основної групи порівняно із пацієнтами групи порівняння спостерігали статистично значуще переважання ХСН (100% проти 70,83%) ($p<0,001$). Крім того, у 33,33% пацієнтів із СттСт II-III ФК в анамнезі виявлено COVID-19, та в 52,00% хворих - безсимптомну гіперурикемію.

При розрахунку рівня коморбідності виявлено статистично значуще переважання пацієнтів з високим рівнем коморбідності у групі STEMI проти СттСт II-III ФК (45,83% та 9,17% відповідно) ($p<0,001$).

У когорті пацієнтів із ІХС спостерігали суттєві гендерні відмінності коморбідної патології. Чоловіки, порівняно з жінками, демонстрували тенденцію до збільшення випадків супутньої ХОЗЛ (9,57% та 2,00%) ($p=0,088$) та ХХН (12,77% і 10,00%) ($p=0,091$), а також частіше страждали від пептичної виразки в анамнезі (14,90% та 5,55%) ($p=0,047$). Жінки, натомість, частіше хворіли на ревматичні захворювання (16,00% і 3,19%) ($p=0,015$).

Під час розрахунку рівня коморбідності не спостерігали статистично значущої різниці між досліджуваними пацієнтами ($p>0,05$).

При дослідженні біохімічних показників серед пацієнтів із ІХС не виявили вірогідної різниці середніх значень рівня загального холестерину між хворими на СттСт II-III ФК та STEMI ($p>0,05$). У пацієнтів основної групи порівняно з хворими групи порівняння спостерігали істотно нижчі показники креатиніну на

24,39% ($p<0,001$), фібриногену на 24,55% ($p=0,047$), протромбінового часу на 15,29% ($p=0,006$) та глюкози на 16,85% ($p=0,048$).

У хворих на СттСт II-III ФК на час надходження встановили вірогідно нижчий рівень лейкоцитів на 20,79% ($p=0,014$), порівняно з пацієнтами зі STEMI. Крім того, менше число нейтрофілів в основній групі на 28,49% ($p=0,018$), ніж у групі порівняння. У той же час у пацієнтів із СттСт II-III ФК рівень лімфоцитів був достовірно вищим на 53,85% ($p<0,001$), порівняно з хворими на STEMI. Не було достовірних відмінностей у кількості моноцитів та тромбоцитів між двома групами ($p>0,05$).

Аналіз лейкоцитарних маркерів запалення показав, що у пацієнтів основної групи, порівняно з хворими групи порівняння, спостерігали нижчі показники індексу NLR на 50,59% ($p<0,001$), SII – 50,41% ($p=0,002$), SIRI - на 60,09% ($p=0,007$) та AISI - на 57,02% ($p=0,011$) (рис.2). Вірогідно не відрізнявся індекс PLR у групах дослідження ($p=0,120$).

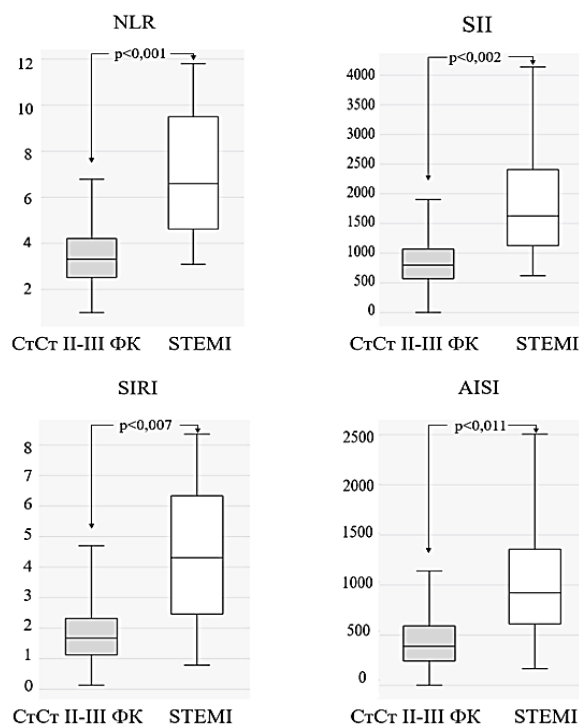


Рис. 2. Показники лейкоцитарних маркерів запалення у пацієнтів із ІХС

Клінічне значення дослідження полягає в тому, що серед хворих на ІХС наявність супутньої патології є правилом, а її відсутність – винятком. При цьому слід наголосити кілька важливих аспектів. По-перше, поєднання ІХС найчастіше трапляється з іншими захворюваннями (ГХ, ХСН, ХХН, ЦД), які викликаються, в основному, загальними факторами ризику та їх взаємодією. Відповідно, існує можливість зниження тягаря цих асоціацій як шляхом контролю даних факторів ризику, так і шляхом поліпшення тактики лікування поєднаної патології. По-друге,

необхідно враховувати наявність коморбідної патології для призначення медикаментозного лікування. Саме серед пацієнтів із коморбідною патологією витрати на лікування можуть лише зростати при її несвоєчасному виявленні [8], тим більше, що коморбідність збільшується з віком та у зв'язку зі старінням населення [1].

Висновки

1. Результати дослідження показали значні відмінності у розподілі за віком, статтю та супутньою патологією між групами пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Хворі основної групи були відносно молодшими, ніж пацієнти групи порівняння ($p < 0,001$). Виявлено статистично значуще переважання чоловіків над жінками серед когорти хворих на ішемічну хворобу серця ($p < 0,001$) та спостерігали тенденцію до переважання чоловіків між пацієнтами із СтСт II-III ФК порівняно з хворими на STEMI ($p = 0,074$). У групі порівняння, порівняно з основною групою, виявлено

більше випадків пацієнтів з високим рівнем коморбідності ($p < 0,001$).

2. Спостерігали нижчі рівні креатиніну, фібриногену, протромбінового часу та глюкози у пацієнтів основної групи. Хворі на СтСт II-III ФК, порівняно з хворими на STEMI, мають нижчі показники лейкоцитарних маркерів запалення, таких як NLR, SII, SIRI та AISI, що свідчить про меншу системну запальну активність.

3. Дослідження підкреслює необхідність індивідуального підходу до кожного пацієнта з ішемічною хворобою серця, враховуючи їхні вікові, гендерні та коморбідні характеристики, а також лабораторні особливості для покращення результатів терапії і профілактики ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Виявити ефективність застосування колхіцину в пацієнтів із ішемічною хворобою серця залежно віку, статі, маркерів запалення.

Список літератури

1. Gudnadottir GS, Gudnason T, Wilhelmson K, Ravn-Fischer A. Multimorbidity and Readmissions in Older People with Acute Coronary Syndromes. *Cardiology*. 2022;147(2):121-32. DOI: 10.1159/000522016.
2. Álvarez-Gálvez J, Ortega-Martín E, Carretero-Bravo J, Pérez-Muñoz C, Suárez-Lledó V, Ramos-Fiol B. Social determinants of multimorbidity patterns: A systematic review. *Front Public Health*. 2023;11:1081518. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1081518.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Ласиця ТС, Мороз ГЗ, Гідзинська ІМ. Запровадження безперервної професійної освіти лікарів з питань лікування хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідною патологією. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022;1:4-10. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(19\).2022.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(19).2022.01).
5. DeVon HA, Tintle N, Bronas UG, Mirzaei S, Rivera E, Gutierrez-Kapheim M, et al. Comorbidities are associated with state hopelessness in adults with ischemic heart disease. *Heart Lung*. 2023;60:28-34. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2023.02.025.
6. Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:811790. DOI: 10.3389/fcvm.2022.811790.
7. Urbanowicz T, Michalak M, Ołasińska-Wiśniewska A, Rodzki M, Witkowska A, Gąsecka A, et al. Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Cells*. 2022;11(7):1124. DOI: 10.3390/cells11071124.
8. Cruz-Ávila HA, Ramírez-Alatriste F, Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Comorbidity patterns in cardiovascular diseases: the role of life-stage and socioeconomic status. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1215458. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1215458.

References

1. Gudnadottir GS, Gudnason T, Wilhelmson K, Ravn-Fischer A. Multimorbidity and readmissions in older people with acute coronary syndromes. *Cardiology*. 2022;147(2):121-32. DOI: 10.1159/000522016.
2. Álvarez-Gálvez J, Ortega-Martín E, Carretero-Bravo J, Pérez-Muñoz C, Suárez-Lledó V, Ramos-Fiol B. Social determinants of multimorbidity patterns: A systematic review. *Front Public Health*. 2023;11:1081518. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1081518.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Lasytsia TS, Moroz HZ, Hidzyna'ska IM. Zaprovadzhenia bezperervnoi profesiinoi osvity likariv z pytan' likuvannia khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia z komorbidnoiu patolohiieiu [Introduction of continuous professional education of doctors in the treatment of patients with ischemic heart disease with comorbid pathology]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2022;1:4-10. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(19\).2022.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(19).2022.01). (in Ukrainian).
5. DeVon HA, Tintle N, Bronas UG, Mirzaei S, Rivera E, Gutierrez-Kapheim M, et al. Comorbidities are associated with state hopelessness in adults with ischemic heart disease. *Heart Lung*. 2023;60:28-34. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2023.02.025.
6. Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:811790. DOI: 10.3389/fcvm.2022.811790.
7. Urbanowicz T, Michalak M, Ołasińska-Wiśniewska A, Rodzki M, Witkowska A, Gąsecka A, et al. Neutrophil counts, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and systemic inflammatory response index (SIRI) predict mortality after off-pump coronary artery bypass surgery. *Cells*. 2022;11(7):1124. DOI: 10.3390/cells11071124.
8. Cruz-Ávila HA, Ramírez-Alatriste F, Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Comorbidity patterns in cardiovascular diseases: the role of life-stage and socioeconomic status. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1215458. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1215458.

Відомості про авторів

Ташук В.К. – проф., д-р мед. наук, зав. кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>

Оригінальні дослідження

Бота Р.А. –аспірант кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7404-0708>

Information about the authors

Tashchuk V.K. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>.

Bota R.A. – postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7404-0708>.

*Надійшла до редакції 21.05.24
Рецензент – проф. Ілащук Т.О.
© В.К. Тащук, Р.А. Бота, 2024*

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У РІЗНИХ ОРГАНАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВОДНО-ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ФАРМПРЕПАРАТАМИ

О.П. Хаврона, Л.П. Білецька, Л.Р. Мигаль

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ключові слова:

прооксидантні процеси, антиоксидантні ферменти, печінка, селезінка, легені, диклофенак натрію, L-аргінін.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 63-69.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.10

E-mail:

o.khavrona@gmail.com,
lilua70@gmail.com,
liliyatygala2004@gmail.com

Резюме. Мета дослідження – вивчити вплив L-аргінину і диклофенаку натрію на зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці, селезінці та легенях щурів за умов водно-імобілізаційного стресу.

Матеріал і методи. Дослідження проводили на 50 щурах-самцях масою 180-240 г з дотриманням вимог міжнародних біоетичних принципів. Водно-імобілізаційний стрес (ВІС) моделювали за методикою Takagi et al. Експериментальних тварин було розподілено на п'ять груп, по 10 у кожній. Інтактні тварини увійшли до 1-ї контрольної групи; до 2-ї – тварини, яким моделювали ВІС; до 3-ї – тварини, яким вводили диклофенак натрію у дозі 40 мг/кг per os за 30 хв до моделювання стресу; до 4-ї – тварини, яким вводили L-аргінін у дозі 10 мг/кг per os за 30 хв до моделювання стресу; до 5-ї – тварини, яким вводили диклофенак у дозі 40 мг/кг і L-аргінін у дозі 10 мг/кг per os за 30 хв до моделювання стресу. Забір матеріалів для дослідження проводили під тіопенталовим знечуленням (40 мг/кг). Виділяли печінку, селезінку та легені, які в подальшому гомогенізували. Стан системи антиоксидантного захисту оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КАТ). Активність прооксидантних процесів визначали за вмістом ТБК-активних продуктів, рівнем окисної модифікації білків (ОМБ) і молекул середньої маси (МСМ). Статистичну обробку результатів проводили за критерієм Стьюдента, з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0. Статистично достовірними розбіжностями вважали при $p < 0,05$.

Результати. Розвиток ВІС сприяв зростанню інтенсивності прооксидантних процесів у печінці: ТБК-активних продуктів на 41%, ОМБ - на 76%, МСМ - на 160%; у легенях: ТБК-активних продуктів на 43%, ОМБ - на 71%, МСМ - на 99%; у селезінці: ТБК-активних продуктів на 110%, ОМБ - на 87%, МСМ - на 205%. При корекції диклофенаком натрію спостерігалось зниження прооксидантних процесів у печінці: ТБК-активних продуктів - на 27%, ОМБ - на 48%, МСМ - на 34%; у легенях: ТБК-активних продуктів - на 23%, ОМБ - на 40%, МСМ - на 19%; у селезінці: ТБК-активних продуктів - на 28%, ОМБ достовірного зниження не спостерігалось, МСМ - на 37%. При корекції L-аргініном також знижувалася активність вказаних процесів, проте менш виражено у всіх органах. У печінці: ТБК-активних продуктів на - 23%, ОМБ - на 31%, МСМ - на 11%; у легенях: ТБК-активних продуктів - на 14%, ОМБ - на 19%, МСМ - на 11%; у селезінці: ТБК-активних продуктів - на 32%, ОМБ достовірного зниження не спостерігалось, МСМ - на 27%. Активність антиоксидантних ферментів, за умов розвитку ВІС, різко знижувалася у печінці: СОД - на 42%, КАТ - на 34%; у легенях СОД і КАТ - на 30 %, у селезінці СОД - на 56%, КАТ - на 40,5%. Уведення диклофенаку натрію призводило до зростання активності вказаних ферментів у печінці: СОД - на 49%, КАТ - на 17%; у селезінці: СОД - на 51%, КАТ - на 17%.; у легенях: СОД - на 17%, КАТ достовірно не підвищувалася. Уведення L-аргінину проявляло слабший вплив на нормалізацію активності антиоксидантних ферментів. У печінці активність СОД зростала на 20%, КАТ – на 12%, у легенях: СОД і КАТ достовірно не підвищувалися, спостерігалася лише тенденція до зростання; у селезінці: СОД - на 29%, КАТ - на 15%. Поєднана дія обох препаратів показала найкращі результати: спостерігалася нормалізація прооксидантних процесів, лише рівень ендогенної інтоксикації залишався децю підвищеним у всіх досліджуваних органах. Активність антиоксидантних ферментів відповідала рівню контрольних показників. Отриманий результат вказує на доцільність поєднаного застосування досліджуваних препаратів.

Висновки

Оригінальні дослідження

1. Виявлено, що під впливом стресових чинників найбільші зміни в про- та антиоксидантному балансі спостерігалися в селезінці, трохи слабші - у печінці і найменші - у легенях досліджуваних тварин.

2. Показано, що диклофенак натрію у дозі 40 мг/кг за умов самостійного введення при ВІС достовірно знижував вміст прооксидантних показників, проявляв нормалізуючу дію на активність антиоксидантів у всіх досліджуваних органах щурів. Препарат достовірно підвищував активність СОД та сприяв стабілізації активності каталази.

3. Уведення L-аргініну у дозі 10 мг/кг за тих самих умов відзначалось зниження прооксидантних процесів, достовірним підвищенням активності СОД у печінці та селезінці та спостерігалася тенденція до зростання каталазної і супероксиддисмутазної активності в легенях щурів.

Встановлено, що поєднана дія препаратів відзначалась найбільш ефективним впливом на стан системи про- та антиоксиданти, оскільки у всіх досліджуваних органах щурів активність СОД та каталази підвищувалась до значень у контрольній групі, що супроводжувалось достовірним зниженням рівня прооксидантних показників до контрольних величин. – оцінити частоту солечутливості і хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) та окремі клінічні симптоми з урахуванням солечутливості/солерезистентності та ХХН.

Матеріал і методи. У дослідженні взяло участь 100 хворих на ЕАГ II стадії, яким провели комплекс клінічно-лабораторних обстежень. Солечутливість / солерезистентність визначали за методикою Weinberger M.H. ХХН встановлювали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ з урахуванням рівнів креатиніну і цистатину-С крові (KDIGO, 2024).

Результати. Хворі на ЕАГ із ХХН (ШКФ_{цис} ≤60 мл/хв/1,73м², ≥3 місяців), а також солечутливі пацієнти частіше скаржаться на задуху, кардіалгії – на 17,5-18,8% (p≤0,05-0,022), периферійні набряки – на 41,7-52,1% (p<0,001), головний біль і погіршення сну – на 24,2-32,0% (p≤0,016-0,001), порушення ритму і провідності – на 28,8-34,1% (p≤0,004-0,001), проявляють ознаки депресії – на 17,4-33,7% (p≤0,039-0,001). Ризик кардіалгії, аритмії / блокади, ознаки депресії, задухи, погіршення сну, головного болю у хворих на ЕАГ зростає за солечутливості у 2,4-4,2 рази (OR95%CI:1,0-10,33; p≤0,044), за ХХН – у 2,3-3,8 рази (OR95%CI:1,04-8,86; p≤0,031). Ймовірність периферійних набряків збільшується удвічі сильніше у солечутливих хворих – майже у 14 разів (OR95%CI:4,73-41,06; p<0,001), аніж за ХХН – у 6,3 рази (OR95%CI:2,60-15,37; p<0,001). У солечутливих осіб зростає ризик шлунково-кишкових розладів – майже утричі (p=0,03), а наявність ХХН збільшує шанси на втомлюваність, загальну слабкість – майже у 4 рази (p=0,001).

Висновок. Солечутливість та поява ХХН погіршують клінічний перебіг ЕАГ.

INVESTIGATION OF METABOLIC DISORDERS IN VARIOUS ORGANS IN WATER-IMMERSION RESTRAINT STRESS IN RATS AND ITS CORRECTION WITH PHARMACEUTICALS

O.P. Khavrona, L.P. Biletska, L.R. Myhal

Key words: prooxidant processes, antioxidant enzymes, liver, spleen, lungs, diclofenac sodium, L-arginine.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 63-69.

Resume. The aim of the study. To investigate the impact of L-arginine and diclofenac sodium on changes in the prooxidant-antioxidant balance in liver, spleen and lungs in water-immersion restraint stress in rats.

Materials and methods. The study was conducted on 50 male rats weighing 180-240 g in accordance with the international bioethical principles. Water-immersion restraint stress (WIRS) was modeled according to the method of Takagi et al. Experimental animals were studied in five groups (n = 10 per group) as follows: (1) intact animals; (2) those in which WIRS was simulated; (3) animals receiving diclofenac sodium (40 mg/kg) per os 30 minutes before WIRS; (4) animals receiving L-arginine (10 mg/kg) per os 30 minutes before WIRS. For sample collection, the rats were deeply anesthetized (thiopental sodium, 40 mg/kg). The liver, spleen and lungs were isolated and homogenized. The state of antioxidant defense system was

assessed by the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT). To evaluate the activity of prooxidative processes, the levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), oxidative protein modification (OPM) and middle mass molecules (MMM) were investigated. The statistical analysis was performed according to Student's criterion, using Microsoft Excel 8.0 software. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Result. The development of WIRS led to the increase in the prooxidant processes intensity in liver: TBARS by 41%, OPM by 76%, MMM by 160%; in lungs: TBARS by 43%, OPM by 71%, MMM by 99%; in spleen: TBARS by 110%, OPM by 87%, MMM by 205%. When corrected with diclofenac sodium, a decrease in prooxidant processes was observed in the liver: TBARS by 27%, OPM by 48%, MMM by 34%; in the lungs: TBARS by 23%, OPM by 40%, MMM by 19%; in the spleen: TBARS by 28%, insignificant decrease in OPM, MMM by 37%. The activity of these processes decreased in all organs also when the condition was corrected with L-arginine, although less noticeably: in the liver: TBARS by 23%, OPM by 31%, MMM by 11%; in the lungs: TBARS by 14%, OPM by 19%, MMM by 11%; in the spleen: TBARS by 32%, no statistically significant decrease in OPM, MMM by 27%. The activity of antioxidant enzymes under the conditions of WIRS development abruptly decreased in the liver: SOD by 42% and CAT by 30%; in the lungs: SOD and CAT by 30%; in the spleen: SOD by 56%, CAT by 40%. The administration of diclofenac sodium led to an increase in the activity of these enzymes in the liver: SOD by 49%, CAT by 17%; in the spleen: SOD by 51%, CAT by 17%; no significant change in CAT; in the lungs: SOD by 17% and no significant change in CAT. The administration of L-arginine had less effect on the normalization of antioxidant enzyme activity. The activity of SOD increased by 20%, CAT – by 12% in the liver; in the lungs SOD and CAT did not increase reliably, only a tendency to increase was observed; in the spleen, the activity of SOD increased by 29%, and CAT by 15%. The combined effect of both drugs showed the best results: normalization of prooxidant processes was observed, only the level of endogenous intoxication remained slightly elevated in all studied organs. The activity of antioxidant enzymes coincided with the level of control indicators. The obtained result indicates the expediency of the combined use of the studied pharmaceuticals.

Conclusions

1. It was found that the greatest changes in the pro- and antioxidant balance under the influence of stress factors were observed in the spleen, slightly less distinct in the liver, and minor in the lungs of the studied animals. It was shown that diclofenac sodium at a dose of 40 mg/kg significantly reduced the level of prooxidant markers, manifested a normalizing effect on the activity of antioxidants in all studied organs of rats. The drug reliably increased the activity of SOD and contributed to the stabilization of catalase activity. The administration of L-arginine at a dose of 10 mg/kg under the same conditions was marked by a decrease in prooxidant processes, a significant increase in SOD activity in the liver and spleen, and a tendency to increase catalase and superoxide dismutase activity in the lungs of rats. The study revealed that the combination of the pharmaceuticals had the most significant effect on the state of pro- and antioxidant system, since the activity of SOD and catalase increased to the control group values, which was accompanied by a serious decrease in the level of prooxidant indicators to the control values.

Вступ. За сучасними уявленнями стрес характеризується як неспецифічна відповідь організму на фактори зовнішнього або внутрішнього середовища, які порушують гомеостаз, що загрожує нормальному функціонуванню організму. Відповідь на дію стресу є генералізованою – активуються і тісно взаємодіють нервова, ендокринна та імунна системи, які забезпечують адаптацію організму до стресових чинників. Пристосування до нових умов передбачає зміни механізмів регуляції життєдіяльності організму [1, 5].

Одним із перших елементів реакції на дію

стресових чинників є антиоксидантна система. Її активація зумовлена посиленням ліпопероксидації, генерації вільних радикалів (у т.ч. реактивних форм кисню) та ендогенної інтоксикації [2].

Унаслідок зсуву рівноваги в бік прооксидантних процесів розвивається оксидативний стрес, який супроводжується підвищенням вмісту продуктів тіобарбітурової кислоти, молекул середньої маси та окисною модифікацією білків, а також зміною активності антиоксидантних ферментів. Із попередніх досліджень відомо, що реактивні форми кисню та продукти їх взаємодії з іншими радикалами

Оригінальні дослідження

провокують появу запального процесу [3,4].

Вважають, що запалення є первинним механізмом, який демонструє зв'язок між хронічним стресом і захворюваннями [5]. Зважаючи на можливий характер патологічних змін за умов ВІС, було вирішено використати L-аргінін, який відомий своїми антиоксидантними властивостями, і диклофенак натрію, що чинить виражену протизапальну дію шляхом пригнічення синтезу простагландинів (основних модуляторів запалення) і, таким чином, зменшує усі прояви запалення [6,7].

Мета роботи – вивчити вплив L-аргініну і диклофенаку натрію на зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу в печінці, селезінці та легенях щурів за умов водно-імобілізаційного стресу.

Матеріал і методи. Дослідження проводили на 50 щурах-самцях масою 180-240 г, згідно із вимогами міжнародних біоетичних принципів, дослідження проводилося із дотриманням положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Водно-імобілізаційний стрес моделювали за методикою Takagi et al. Для цього щурів поміщали в пластикові контейнери, які занурювали у воду ($t^{\circ}=23\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) до рівня яремної ямки тварин упродовж п'яти годин.

У роботі використовували препарати Диклофенак натрію (АТ «Лубнифарм», Україна) і L-Аргінін (ТОВ «Еліт-Фарм», Україна).

Експериментальних тварин було розподілено на п'ять груп, по 10 у кожній. Інтактні тварини ввійшли до 1-ї контрольної групи; до 2-ї – тварини, яким моделювали ВІС; до 3-ї – яким вводили неселективний блокатор ЦОГ диклофенак натрію у дозі 40 мг/кг per os за 30 хв до моделювання стресу; до 4-ї – яким вводили L-аргінін у дозі 10 мг/кг per os за 30 хв до моделювання стресу; до 5-ї – яким вводили диклофенак у дозі 40 мг/кг і L-аргінін у дозі 10 мг/кг per os за 30 хв до моделювання стресу. Забір матеріалів для дослідження проводили під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Виділяли печінку, селезінку та легені, які в

подальшому гомогенізували. Стан системи антиоксидантного захисту оцінювали за активністю СОД за методом С. Чеварі (1991), каталази – за методом М.А. Королюка (1988). Активність ПОЛ визначали за вмістом ТБК-активних продуктів за методом Р.А. Тімірбулатова (1981), рівень окисної модифікації білків (ОМБ) – за методом Е.Е. Дубініної (1995), молекул середньої маси (МСМ) – за методом Е. Габріелян (1985).

Статистичну обробку результатів проводили за критерієм Стьюдента, з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 8.0. Статистично достовірними розбіжності вважали при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Розвиток стресу зумовлює комплексне ураження організму, а нейрогуморальна активація за цих умов спричиняє виникненню вазоконстрикції та розвитку гіпоксії, що призводить до виникнення оксидативного стресу, який провокує негативний вплив активних форм кисню на клітинні структури. Це пов'язано з утворенням токсичних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), окисної модифікації білків та ДНК [2, 8].

За умов моделювання ВІС у всіх досліджуваних органах спостерігаємо збільшення кількості ТБК-активних продуктів, порівняно з показниками контрольної групи: у печінці – на 41%, легенях – на 43%, селезінці – на 110%, що вказує на найбільше ураження селезінки під впливом стресових чинників (табл.1).

Уведення диклофенаку натрію на тлі ВІС (3-тя група) проявлялося у достовірному зниженні рівня ТБК-активних продуктів відносно 2-ї групи у печінці на 27%, у легенях - на 23%. Більше того, отримані результати навіть достовірно не відрізнялися від значень норми (1-ша група) у печінці та легенях піддослідних тварин, тоді як у селезінці вміст ТБК-активних продуктів все ще залишався достовірно підвищеним порівняно з контролем, хоча по відношенню до значень групи з ВІС знижувався на 28%.

Уведення L-аргініну (4-та група) також призводить до зниження вмісту ТБК-активних продуктів у всіх досліджуваних органах тварин, порівняно з

Таблиця 1

Дослідження прооксидантних процесів в органах щурів на тлі ВІС та за умов введення диклофенаку натрію та L-аргініну

		Контроль	ВІС	ВІС + диклофенак	ВІС + L-аргінін	ВІС + диклофенак + L-аргінін
ТБК-активні продукти, мкмоль/г тканини	печінка	15,18±1,20	21,40±4,11*	15,51±1,25**	16,45±2,03**	14,07±0,76**
	легені	10,15±1,21	14,50±1,80*	10,99±0,95**	12,41±0,35	9,06±0,42**
	селезінка	12,16±1,19	25,52±2,20*	18,32±1,26**	17,41±1,35**	10,48±0,87**
ОМБ, у.о./мг білка	печінка	6,28±0,21	11,04±2,23*	5,72±0,28**	7,66±0,34**	3,86±0,18**
	легені	4,71±0,13	8,05±0,85*	4,81±0,26**	6,54±0,18**	3,52±0,11**
	селезінка	8,52±0,35	15,92±1,22*	15,07±0,88**	15,54±0,95**	9,47±0,58**
МСМ, у.о.	печінка	5,51±0,32	14,31±1,15*	9,40±0,85**	12,70±0,36**	7,61±0,33**
	легені	5,17±0,21	10,30±1,04*	8,30±0,84**	9,20±0,21	7,52±0,14**
	селезінка	5,32±0,15	16,24±1,33*	10,26±0,96**	11,85±0,42**	8,04±0,35**

Примітка: * - $p<0,05$ відносно контрольної групи; ** - $p<0,05$ відносно групи тварин з ВІС

результатами 2-ї групи, проте найефективніший вплив L-аргініну ми спостерігаємо у гомогенаті селезінки (знижується на 32%), тоді як у печінці вміст ТБК-активних продуктів знижується на 23%, у легенях – на 14%. Отже, якщо порівнювати дію диклофенаку натрію і L-аргініну, то спостерігаємо, що диклофенак натрію краще ніж L-аргінін знижував вміст ТБК-активних продуктів у печінці і легенях, тоді як у селезінці дія L-аргініну була виражена більше ніж диклофенаку натрію. При комбінованому застосуванні обох препаратів у 5-й групі щурів спостерігається повна нормалізація вмісту ТБК-активних продуктів, порівняно з контрольною групою тварин у всіх досліджуваних органах.

На сьогоднішній день доведено, що під дією активних форм кисню перекисному окисненню підлягають не тільки ліпіди, а й білки плазматичних мембран. Вважається, окисно-модифіковані білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів, а продукти вільнорадикального окиснення білків призводять до окисного ураження ДНК. Крім цього, доведено, що окиснення білків не тільки запускає механізм патологічних процесів при стресі, а є найбільш раннім маркером окислятивного стресу і відображає ступінь ушкодження біомолекул вільними радикалами. Показано, що ВІС спричиняє зростання інтенсивності процесів ОМБ на 76% у печінці, на 71% - у легенях, на 87% - у селезінці (табл.1).

При введенні диклофенаку натрію (3-та група) спостерігали значне зниження процесів ОМБ порівняно з 2-ю групою, аж до повної нормалізації процесів (порівняно з 1-ю групою) у печінці та легенях піддослідних тварин, тоді як у селезінці під впливом диклофенаку натрію відзначалося незначне зниження ОМБ порівняно з групою ВІС (2-га група).

Уведення L-аргініну (4-та група) показало найефективніше зниження процесів ОМБ порівняно з групою ВІС (2-га група) у печінці (на 31%), менше у легенях (на 19%), проте в селезінці достовірного зниження також не виявлено. За умов поєданого введення обох препаратів, спостерігалось зниження процесів ОМБ у всіх досліджуваних органах тварин до нормальних величин (1-ша група).

Активізація процесів ПОЛ при стресі призводить до різноманітних молекулярних змін як на рівні окремих органів, так і всього організму. Накопичення в клітинах активних форм кисню, продуктів порушеного метаболізму, деструктивних клітинних та тканинних структур, мікробних токсинів, гідропероксидів ліпідів та модифікованих білкових молекул у тканинах і рідинах організму призводить до ендогенної інтоксикації, ступінь якої можна оцінити за вмістом МСМ [9].

У нашому дослідженні, за умов ВІС, спостерігалось значне зростання МСМ, особливо це відзначалося в селезінці, - на 205% і печінці - на 160%, трохи менше у легенях - на 99%. При застосуванні диклофенаку натрію (3-тя група) вміст МСМ знижувався ефективніше у всіх досліджуваних органах тварин, ніж

при застосуванні L-аргініну (4-та група). Цікаво відзначити, що навіть при поєданому використанні обох препаратів (5-та група) ступінь ендогенної інтоксикації знижувався найбільше, проте все-таки, на відміну від ТБК-активних продуктів та ОМБ, не спостерігалось повної нормалізації МСМ порівняно з 1-ю групою, причому у всіх досліджуваних органах.

Таким чином, на цьому етапі дослідження на тлі ВІС ми спостерігаємо найважчий перебіг окислятивних процесів у селезінці, трохи легше - у печінці і найменше під впливом стресу уражалися легені, що, мабуть, пов'язано з тим, що селезінка належить до периферичних органів імуногенезу та кровотворення. Сучасними дослідженнями показано, що під дією різних несприятливих факторів порушується будова органів імунної системи, змінюється взаємозв'язок імункомпетентних клітин, вміст у них біогенних амінів та інших біологічно активних речовин, а селезінка безпосередньо бере участь у формуванні реакції організму на патологічні впливи [10].

Крім того, відзначається краща ефективність диклофенаку натрію порівняно з L-аргініном, а поєданий вплив обох препаратів призводив до повної нормалізації прооксидантних процесів, за винятком ендогенної інтоксикації. Такі результати можуть бути пов'язані з тим, що дія стресу супроводжується продукцією прозапальних ензимів: високий рівень ендотеліальних реактивних форм кисню стимулює активність циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), під дією якої синтезуються судинозвужуючі простагландини; активується індукцибельна NO-синтаза (iNOS), що каталізує утворення •NO, який взаємодіє з O_2^- з утворенням пероксинітриду. Посилення експресії iNOS зрушує рівновагу між iNOS та аргіназою, від якої залежить перебіг про- й антизапальних процесів [11].

Згідно із сучасними поглядами, реакція клітин на окислятивний стрес складається з трьох послідовних етапів: активація антиоксидантної системи, розвиток запального процесу, цитотоксичність та загибель клітини [12].

Тому наступним етапом нашого дослідження - з'ясувати стан антиоксидантної системи та вплив досліджуваних препаратів на активність ферментів-антиоксидантів. Отримані результати представлені у таблиці 2.

У результаті проведених досліджень встановлено, що активність обох антиоксидантних ферментів, за умов ВІС, знижувалася у всіх досліджуваних органах: СОД – у печінці на 42%, у селезінці – на 56%, у легенях – на 30%; КАТ – у печінці на 34%, у селезінці – на 40,5%, у легенях майже на 30% відносно даних у щурів інтактної групи (табл.2).

Слід відзначити, при дії ВІС найбільш критично активність обох антиоксидантних ферментів зменшувалась у селезінці щурів, ці дані цілком узгоджувались з високим рівнем прооксидантних показників у цьому органі (табл. 1). Такий ефект, вірогідно, пов'язаний із значним зменшенням об'єму селезінки внаслідок активної відповіді,

Оригінальні дослідження

Таблиця 2

Дослідження активності системи антиоксидантного захисту в органах щурів на тлі ВІС та за умов введення диклофенаку натрію та L-аргініну

		Контроль	ВІС	ВІС + диклофенак	ВІС + L-аргінін	ВІС + диклофенак + L-аргінін
СОД, у.о./мг білка/хв	печінка	15,18±1,20	8,11±0,68*	12,12±1,05**	10,06±0,90**	14,30±0,78**
	легені	10,15±1,21	7,32±0,30*	8,54±0,80**	7,80±0,36	9,06±0,42**
	селезінка	12,16±1,21	5,52±0,70*	8,32±0,90**	7,41±0,75**	10,40±0,51**
КАТ, мкмоль Н ₂ О ₂ /мг білка/хв	печінка	6,28±0,21	4,12±0,13*	4,81±0,22**	4,61±0,13**	5,86±0,12**
	легені	4,71±0,13	3,32±0,08*	3,56±0,12	3,40±0,05	4,15±0,08**
	селезінка	8,52±0,50	5,07±0,21*	5,92±0,23**	5,54±0,11**	7,47±0,15**

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно контрольної групи; ** - $p < 0,05$ відносно групи тварин з ВІС

опосередкованої α -адренергічними волокнами в селезінковому нерві, на стресові подразники [13].

Що стосується впливу диклофенаку натрію (3-тя група) на стан антиоксидантних ферментів в печінці, селезінці, легенях щурів, слід зазначити підвищення активності СОД на 49%, 51%, 17% відповідно порівняно з даними у 2-ї дослідної групи. Каталазна активність у цій групі зростала у печінці і селезінці на 17%, у легенях проявлялася лише тенденція до зростання.

Уведення L-аргініну також сприяло активації обох антиоксидантних ферментів у всіх досліджуваних органах щурів 4-ї групи, а саме активність СОД у печінці зростала на 20%, у селезінці - на 29%, у легенях простежувалася тенденція до зростання. Активність каталази при введенні L-аргініну підвищувалась у печінці, селезінці на 12% і 15% відповідно, у легенях достовірного підвищення не виявлялося відносно показників 2-ї дослідної групи. Відомо, що L-аргінін, як потенційний субстрат для eNOS може відновлювати біодоступність NO, сприяючи пригніченню старіння ендотелію, забезпечуючи баланс у системі про- та антиоксидантів [6, 14].

Однак потрібно зазначити, що дія диклофенаку натрію на стан ферментів антиоксидантного захисту була більш виразною, ніж L-аргініну, оскільки в органах щурів 3-ї групи активність СОД підвищувалась до рівня показників інтактних тварин. Можливий механізм регуляції активності СОД диклофенаком полягає в збільшенні ним спорідненості субстрату до каталітичного центру СОД [15]. Існує альтернативна думка про те, що підвищення активності СОД під дією диклофенаку натрію є захисним механізмом у відповідь на генерацію реактивних форм кисню.

В органах щурів 5-ї групи (поєднане введення препаратів) активність обох антиоксидантних ферментів наближувалась до значень, притаманних

щурам контрольної групи (табл. 2), що вказує на синергічний, компенсаторний характер дії L-аргінін/диклофенаку натрію на антиоксидантний статус за умов поєднаної дії препаратів.

Отримані результати свідчать, що у зв'язку з особливостями адаптаційної відповіді з боку антиоксидантної системи на дію стресових чинників, зумовлених ВІС, характер змін у системі про- та антиоксиданти в різних органах щурів значною мірою залежав від застосованих з метою корекції досліджуваних препаратів.

Висновки

1. Виявлено, що під впливом стресових чинників найбільші зміни в про- та антиоксидантному балансі спостерігалися в селезінці, трохи слабші - у печінці і найменші - у легенях досліджуваних тварин.

2. Показано, що диклофенак натрію у дозі 40 мг/кг за умов самостійного введення при ВІС достовірно знижував вміст прооксидантних показників, проявляв нормалізуючу дію на активність антиоксидантів у всіх досліджуваних органах щурів. Препарат достовірно підвищував активність СОД та сприяв стабілізації активності каталази.

3. Уведення L-аргініну у дозі 10 мг/кг за тих самих умов відзначалось зниження прооксидантних процесів, достовірним підвищенням активності СОД у печінці та селезінці та спостерігалася тенденція до зростання каталазної і супероксиддисмутазної активності в легенях щурів.

Встановлено, що поєднана дія препаратів відзначалась найбільш ефективним впливом на стан системи про- та антиоксиданти, оскільки у всіх досліджуваних органах щурів 5-ї групи активність СОД та каталази підвищувалась до значень у контрольній групі, що супроводжувалось достовірним зниженням рівня прооксидантних показників до контрольних величин.

References

- Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med.* 2009;24(5):293-316. DOI: 10.1177/0885066609340519.
- Ordyns'kyi YuM. Vplyv stresu na protsesy peroksydnoho okysnennia lipidiv ta antyoksydantnoi systemy v sertsі samtsiv i samyts' schuriv z riznoiu stіikistiu do hipoksii [The effect of stress on the processes of lipid peroxidation and the antioxidant system in the heart of male and female rats with different resistance to hypoxia]. *Medychna ta klinichna khimiia.* 2016;18(3):75-80. DOI 10.11603/mcch.2410-681X. (in Ukrainian).
- Akel Bilgic H, Kilic B, Kockaya BD, Sarac BE, Kilic Suloglu A, Kalayci O, et al. Oxidative stress stimulation leads to cell-specific

- oxidant and antioxidant responses in airway resident and inflammatory cells. *Life Sci.* 2023;315:121358. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121358.
4. Margotti W, Goldim MPS, Machado RS, Bagio E, Dacoregio C, Bernades G. Oxidative stress in multiple organs after sepsis in elderly rats. *Exp Gerontol.* 2022;160:111705. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111705.
5. Finnell JE, Wood SK. Putative Inflammatory Sensitive Mechanisms Underlying Risk or Resilience to Social Stress. *Front Behav Neurosci.* 2018 Oct 26;12:240. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00240.
6. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Kugiyama K, Yasue H, Ogawa H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress. *Atherosclerosis.* 2002 Apr;161(2):375-80. DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00671.
7. Curcelli EC, Muller SS, Novelli Filho JL. Beneficial effects of diclofenac therapy on serum lipids, oxidized low-density lipoprotein and antioxidant defenses in rats. *Life Sci.* 2008 Apr 9;82(15-16):892-8. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.02.004.
8. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9-19. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
9. Khavrona MІu, Benzel' ІL, Fedin RM, Piniashko OR, Khavrona OP. Korektsiia protsesiv lipoperoksydatsii ta endohennoi intoksykatsii za dopomohoiu ekstraktu travy herani bolotnoi u formi stomatolohichnoi plivky za umov eksperymental'noho stomatytu [Correction of the processes of lipoperoxidation and endogenous intoxication with the help of an extract of the herb of marsh geranium in the form of a dental film under the conditions of experimental stomatitis]. *Ukrains'kyi stomatolohichniy al'manakh.* 2018;1:17-21. DOI:10.31718/2409-0255.1.2018.04. (in Ukrainian).
10. Stewart IB, Warburton DE, Hodges AN, Lyster DM, McKenzie DC. Cardiovascular and splenic responses to exercise in humans. *J Appl Physiol.* 2003;94(4):1619-26. DOI:10.1152/jappphysiol.00040.
11. Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, Yazbi AE, et al. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2022;27(3):105. DOI: 10.31083/j.fbl2703105.
12. Martínez de Toda I, Vida C, Sanz San Miguel L, De la Fuente M. Function, oxidative, and inflammatory stress parameters in immune cells as predictive markers of lifespan throughout aging. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4574276. DOI: 10.1155/2019/4574276.
13. Shephard RJ. Responses of the human spleen to exercise. *J Sports Sci.* 2016;34(10):929-36. DOI: 10.1080/02640414.2015.1078488.
14. Khalaf D, Krüger M, Wehland M, Infanger M, Grimm D. The Effects of Oral L-Arginine and L-Citrulline Supplementation on Blood Pressure. *Nutrients.* 2019;11(7):1679. DOI: 10.3390/nu11071679.
15. Curcelli EC, Muller SS, Novelli Filho JL. Beneficial effects of diclofenac therapy on serum lipids, oxidized low-density lipoprotein and antioxidant defenses in rats. *Life Sci.* 2008;82(15-16):892-8. DOI: 10.1016/j.lfs.2008.02.004.

Відомості про авторів

Хаврона Оксана Павлівна – канд. біол. наук, доцент кафедри біологічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0009-0002-0747-6354>

Білецька Лілія Петрівна – канд. біол. наук, асистент кафедри біологічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-5073-924X>

Мигаль Лілія Романівна – студентка 3-го курсу медичного факультету ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0009-0008-1817-2202>

Information about the authors

Khavrona Oksana – PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0002-0747-6354>

Biletska Liliya - PhD, Assistant of the Department of Biological Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-5073-924X>

Myhal Liliya – 3rd year student of the Faculty of Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0008-1817-2202>

Надійшла до редакції 01.04.24

Рецензент – проф. Ткачук С.С.

© О.П. Хаврона, Л.П. Білецька, Л.Р. Мигаль., 2024

МАКРОСКОПІЧНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ЛІКУВАННІ ІНФІКОВАНИХ РАН У ЩУРІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ІМУНОМОДУЛЯТОРА «БЛАСТОМУНІЛ»

О.С. Хіміч, В.П. Рауцкіс, С.Д. Хіміч, В.І. Півторак, М.І. Кривонос

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Ключові слова: рани, інфіковані рани, щури, мікроорганізми, бластомуніл, імуномодулятор, декаметоксин, антисептики, лікування ран.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 70-77.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.11

E-mail: s-khimich@ukr.net

Резюме. Відомо, що рани та їх ускладнення завжди турбувало людство, адже від різноманітних поранень завжди гинуло багато людей. І хоча в наш час інфіковані та гнійні рани трапляються повсюди, а наукові досягнення в лікуванні ран є значними, все ж такі лікування таких ран є поки що складним і далеким від досконалості. Разом з тим пошук нових способів лікування інфікованих ран є актуальним питанням сьогодення.

Мета дослідження – провести макроскопічну оцінку динаміки ранового процесу та оцінити ефективність застосування імуномодулятора «бластомуніл» при лікуванні інфікованих ран у щурів.

Матеріал і методи. Експериментальне дослідження проводилось в умовах віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Для експериментальної роботи взято 65 щурів, масою тіла 180-200 г, з яких сформовано п'ять груп по 10 тварин та групу № 7 (п'ять щурів), які не були задіяні в експерименті, але в них проводився забір крові і вони практично слугували як група спостереження. Усім тваринам I-VI груп на початку проводили «кетаміновий наркоз», шляхом внутрішньом'язового введення кетаміну з розрахунку 15 мг/кг маси тіла щура. Під наркозом робили рани 1,5×1,5 см у міжлопатковій ділянці. Після цього в рани тваринам усіх груп вводили 0,2 мл мікробної суміші *S. Aureus* та *P. Aureginosa*. I групу тварин нічим не лікували; II групу тварин з 2-го дня лікували шляхом одноразового введення внутрішньом'язово 0,12 мг бластомунілу; III групу тварин лікували шляхом місцевого застосування у рану 0,12 мг бластомунілу; IV групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% декаметоксину (ДКМ); V групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ у комбінації з бластомунілом; тваринам VI групи на початку експерименту вводили внутрішньом'язово 0,12 мг, а потім щоденно місцево застосовували комбінацію 0,02% ДКМ та бластомунілу. З 1-го по 14-й дні проводили нагляд за тваринами, годування, вимірювання T^0 тіла, фотофіксація стану рани з подальшим аналізом, вивчалась поведінка тварин, проводився забір крові.

Результати. Починаючи з першого дня і до 14-го, площа ран зменшувалась в усіх групах, хоча щури в I-й групі упродовж перших п'яти днів почували себе значно гірше, ніж тварини інших груп. Це проявлялось гіподинамією, зниженням реакції на звуки та світло, а також зниженням апетиту. Разом з тим, у тварин інших груп апетит був хорошим, а поведінка щурів у клітках - активна.

За візуальними оцінками можна дійти висновку: контамінація рани мікробною сумішшю в об'ємі 0,2 мл, що включала *S. Aureus* та *P. Aureginosa* (доза 108 КУО/мл) виявилась адекватною, оскільки було досягнуто наявності гнійно-інфекційного процесу, а репаративні процеси у тварин I-ї групи були найгірші з усіх інших. Разом з тим, навіть одноразове введення бластомунілу внутрішньом'язово дало позитивний результат, адже рана швидше очистилась і краще зажила, ніж у тварин I-ї групи. Місцеве використання бластомунілу пришивидило очищення ран та репаративні процеси порівняно з I-ю та 2-ю групою та не поступаючись за цими показниками у тварин, де використовувався тільки ДКМ (4-та група). До того ж на 14-й день у тварин 3-ї групи рана повністю зажила, а в щурів 4-ї – залишились залишки незавершеної репарації. Найкращі макроскопічні дані отримали у тварин 5-ї та 6-ї групи, де починаючи вже з 10-го дня, заживлення рани наближалось до кінця. На 14-й день у щурів цих груп рани повністю зажили, епітелізувались та активно почали покриватись волоссяним покривом.

Висновок. Бластомуніл має позитивний вплив на рановий процес, що

проявляється більш швидким очищенням рани, протизапальним ефектом та скороченням тривалості репаративного процесу. Причому кращі результати виявляються при одночасному використанні бластомунілу з ДКМ.

MACROSCOPIC ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF THE WOUND PROCESS IN THE TREATMENT OF INFECTED WOUNDS IN RATS USING THE IMMUNOMODULATOR "BLASTOMUNIL"

O.S. Khimich, V.P. Rautskis, S.D. Khimich, V.I. Pivtorak, M.I. Kryvonos

Key words: wounds, infected wounds, rats, microorganisms, Blastomunil, immunomodulator, Decamethoxine, antiseptics, wound treatment.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 70-77.

Resume. It is known that wounds and their complications have always bothered humanity because many people have always died from various wounds. Although, nowadays, infected and purulent wounds are found everywhere, and scientific achievements in the treatment of wounds are significant, still the treatment of such wounds is still difficult and far from perfect. At the same time, the search for new ways of treating infected wounds is an urgent issue today.

Aim. To carry out a macroscopic assessment of the dynamics of the wound process and to evaluate the effectiveness of the use of the immunomodulator "Blastomunil" in the treatment of infected wounds in rats.

Material and methods. The experimental study was conducted in the conditions of the vivarium of the Vinnytsya National Medical University named after M.I. Pirogov. For the experimental work, 65 rats with a body weight of 180-200 g were taken, from which 6 groups of 10 animals each and group No. 7 (5 rats) were formed, which were not involved in the experiment, but blood was taken from them and they practically served as an observation group. All animals of groups I-VI were initially subjected to "ketamine anesthesia" by intramuscular injection of ketamine at the rate of 15 mg/kg of rat body weight. Under anesthesia, wounds of 1.5×1.5 cm were made in the interscapular area. After that, 0.2 ml of a microbial mixture of *S. Aureus* and *P. Aureginosa* was injected into the wounds of animals of all groups. The first group of animals was not treated; The II group of animals was treated from the 2nd day by a single intramuscular injection of 0.12 mg of Blastomunil; III group of animals was treated by local application of 0.12 mg Blastomunil to the wound; IV group of animals was treated by local application of 0.02% Decamethoxine (DCM); V group of animals was treated by local application of 0.02% DCM in combination with Blastomunil; animals of group VI at the beginning of the experiment were injected intramuscularly with 0.12 mg, and then a combination of 0.02% DCM and Blastomunil was applied daily locally. From the 1st to the 14th day, the animals were monitored, fed, body T0 measured, the condition of the wound was photographed with subsequent analysis, the animals' behavior was studied, and blood was taken.

Results. Starting from the first day, the area of the wounds decreased from the first day to the 14th in all groups, although the rats in the first group felt significantly worse during the first five days than the animals in the other groups. This was manifested by hypodynamia, a decrease in response to sounds and light, as well as a decrease in appetite. At the same time, in animals of other groups, the appetite was good, and the behavior of the rats in the cages was active.

Based on visual assessments, the following can be concluded. Contamination of the wound with a microbial mixture in a volume of 0.2 ml, which included *S. Aureus* and *P. Aureginosa* (dose 108 CFU/ml) was adequate, since the presence of a purulent-infectious process was achieved, and the reparative processes in animals of group I were the worst of all others. At the same time, even a single injection of Blastomunil intramuscularly gave a positive result, because the wound cleared faster and healed better than in the animals of group I. Local use of Blastomunil accelerated wound healing and reparative processes compared to groups 1 and 2 and not inferior to these indicators in animals where only DCM was used (group 4). In addition, on the 14th day, the wound was completely healed in the animals of the 3rd group, and in the rats of the 4th, the remains of incomplete repair remained. The best macroscopic data were obtained in animals of groups 5 and 6, where wound healing was nearing completion starting from the 10th day. On the 14th day, the wounds in the rats of

Оригінальні дослідження

these groups completely healed, epithelized and actively began to be covered with hair.

Conclusion. *Blastomunil has a positive effect on the wound process, which is manifested by faster wound cleaning, anti-inflammatory effect and reduction of the duration of the reparative process. Moreover, the best results are found when Blastomunil is used simultaneously with DCM.*

Вступ. На сьогоднішній день рановий процес та лікування ран добре вивчений, однак хронічні рани все ж таки впливають на якість життя майже 2,5% загального населення Сполучених Штатів, а лікування ран має значний економічний вплив на охорону здоров'я [1]. Із джерел літератури відомо, що рани заживають різними процесами, такими як коагуляція, запалення, синтез і відкладення матриксу, ангіогенез, фіброплазія, епітелізація, скорочення та ремоделювання. Однак повторна травма, а також ішемія та приєднання інфекції призводить до переходу процесів у хронічний стан [2]. Крім того, гостра та й хронічна ранова інфекція стала серйозним тягарем для охорони здоров'я в усьому світі, що призводить до високої захворюваності та смертності. І хоча основний механізм інфекцій був широко досліджений вченими і більш менш стандартне лікування ран регулярно використовується в загальній практиці, стратегії діагностики та лікування ранових інфекцій залишаються великою проблемою через появу колонізації біоплівки, сповільненого загоєння ран та розвитку резистентності мікроорганізмів до ліків [3]. Привертає увагу й те, що на рівень інфікованості ран та їх лікування широкий вплив має імунна система або застосування імуномодуляторів. Однак одностайної думки щодо впливу імуномодуляторів на рановий процес на даний час не спостерігається. Одні автори вважають, що синтетичні модулятори мало впливають на загоєння ран [4]. Інші джерела свідчать про ефективність застосування імуномодуляторів при опікових ранах та про значне посилення протизапальних реакцій в інфікованих і неінфікованих хірургічних ранах [5,6].

Невизначеність такої думки відносно імуностимуляції при лікуванні ран спонукала нас до проведення експериментального дослідження щодо доцільності місцевого застосування імуномодулятора «Бластомуніл» для лікування інфікованих ран.

Мета дослідження – провести макроскопічну оцінку ефективності застосування імуномодулятора «Бластомуніл» при лікуванні інфікованих та гнійних ран у щурів.

Матеріал і методи. Експериментальну частину роботи на тваринах проводили у віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Для цього були створені усі необхідні умови. Як інфікуючий агент, на кафедрі мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова була заготовлена мікробна суміш, що включала *S. Aureus* та *P. Aureginosa*. Наукова робота погоджена з Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (витяг з протоколу № 3 засідання Комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова, від 3 квітня 2023р.).

Як антисептик використовували 0,02% розчин декаметоксину (ДКМ), а як імуномодулятор - сучасний природний імуномодулятор, виділений з клітин молочнокислих бактерій (*Lactobacillus deibrueskii* sp. *Bulgaricus*) під назвою «Бластомуніл», з реєстраційним посвідченням № UA/0610/01/01, виробництва ПрАТ «Біофарма», м. Київ. Використовували його у двох варіантах. Спочатку у флакон бластомунілу добавляли 2 мл фізіологічного розчину NaCl, який потім використовували для внутрішньом'язових ін'єкцій. Також готували суміш, використовуючи 0,6 мг бластомунілу та 8 мл розчину 0,02% декаметоксину, що відповідало концентрації 0,075 мг бластомунілу в 1 мл 0,02% розчину декаметоксину.

Для дослідження були відібрані білі щури чоловічої статі репродуктивного віку в кількості 65 особин, масою тіла 180-200 г. Для проведення роботи сформовано шість дослідницьких груп, по 10 тварин у кожній, та 5 тварин (VII група) – група спостереження. Тваринам групи спостереження не проводили ніяких оперативних втручань та лікувальних заходів. У цих тварин тільки була взята кров із хвостової вени для лабораторних досліджень (для встановлення норми), а також вони використані як еталон стосовно поведінкових реакцій та вимірювання T^0 тіла.

Усім тваринам I-VI груп на початку експерименту готували операційне поле в міжлопатковій ділянці розміром близько 2×2 см та виконували їх маркування. Після цього тваринам проводили премедикацію димедролом з розрахунку 1,5 мг на кг/маси тіла та аміназину 0,02 мг/кг, які вводили внутрішньом'язово. Наркоз проводили шляхом внутрішньом'язового введення кетаміну з розрахунку 15 мг/кг маси тіла щура. Після введення кетаміну, в середньому через 10 хвилин, тварини засинали і не реагували на зовнішні подразники. Сон продовжувався протягом 40-60 хв. Під наркозом тварин фіксували за кінцівки на робочому столі для підготовки операційного поля та нанесення еталонних ранових поверхонь. Після цього на шкірі робили розмітку майбутньої рани (1,5×1,5 см), фіксували шкіру та вирізали шкіру з прилеглими тканинами до фасції.

Тваринам усіх груп після оперативного втручання в ділянку рани вводили 0,2 мл мікробної суміші, що включала *S. Aureus* та *P. Aureginosa* та витримували період очікування 30 с. Даний період очікування був необхідний для запобігання вимивання мікробної суміші із рани її кровотечею та забезпечення розповсюдження даної суміші по площі рани. I групу тварин (контроль) не лікували; II групу тварин з 2-го дня лікували шляхом однократного уведення внутрішньом'язово 0,12 мг бластомунілу; III групу тварин лікували шляхом місцевого застосування у

рану 0,12 мг бластомунілу з накладанням стерильної марлевої пов'язки; IV групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ з накладанням стерильної марлевої пов'язки; V групу тварин лікували шляхом місцевого застосування 0,02% ДКМ у комбінації з бластомунілом і також з накладанням стерильної марлевої пов'язки; VI групу тварин лікували шляхом одноразового уведення внутрішньом'язово 0,12 мг бластомунілу на початку експерименту з подальшим щоденним місцевим лікуванням комбінації 0,02% ДКМ та бластомунілу та накладанням стерильної марлевої пов'язки.

Упродовж експерименту щоденно проводились відповідні лікувальні перев'язки, фіксувались поведінкові реакції тварин, вимірювалась температура тіла. Результати заносились у відповідні таблиці та протоколи.

Результати дослідження та їх обговорення.

Упродовж усього експерименту за тваринами здійснювалось належне спостереження, завдяки розробленому нами алгоритму дослідження, що ґрунтується на раціональних санітарно-гігієнічних, медико-правових та біоетичних принципах. Адже достовірні результати проведення експериментальної роботи могли бути отримані тільки завдяки гідним умовам утримання тварин з відповідним харчуванням та проведенню безболісних лікувальних заходів, а усіх хірургічних втручань – під знеболенням. Незважаючи на те, що утримання та харчування тварин в усіх групах було однакове, нами відзначено, що у тварин I групи на протязі перших 3-7 днів був погіршений апетит. Тварини цієї групи в цей час не з'їдали всього корму, зменшувалось вживання води, а пересування по клітках були одиничними. Реагування на світло було частковим. Слід зазначити, що щури в усіх інших групах були досить активними, з'їдали увесь харчовий раціон, активно реагували на світло та постійно пересувались у межах клітки. Така ситуація свідчить про те, що в нелікованих тварин, скоріш за все, виникала інтоксикація, яка і призводила до вищевказаних поведінкових реакцій. Поведінкові реакції тварин у II-VI групах практично були однаковими. Це, у свою чергу, свідчить про те, що різні способи лікування не створювали незручностей для тварин, та не проявлялись больовими відчуттями і не пригнічували їх психомоторні реакції. Скоріш за все можна відзначити позитивність лікувальних заходів (рис. 1).

Після нанесення рани та її інфікування у 1-й день спостереження провели макроскопічну оцінку ранового процесу. На рис. 2 представлено по одному знімку з кожної групи тварин, на яких видно, що стан рани у всіх групах практично однаковий: тканини рожево-червоного кольору, з набряком та гнійним запаленням.

Після макроскопії почались лікувальні заходи (крім I групи тварин) та динамічне спостереження на протязі наступних 14 днів.

На 3-й день спостереження отримали таку макроскопічну картину (рис. 3).



Рис. 1. Макроскопічна оцінка поведінки щура

Як видно із фото (рис. 3), рана у тварин I групи прийняла гнійний характер, з великою кількістю гнійного вмісту. У 2-й групі гнійне запалення теж спостерігається, хоча менш виражене ніж у I групі. У 3-й групі також спостерігається аналогічна картина з попередньою групою, хоча гнійного вмісту в рані значно менше ніж у попередніх двох групах. У 4-й групі рана все-таки з гнійним вмістом, хоча починає очищатись та частково покриватись струпом. У тварин 5-ї та 6-ї груп рани дещо зменшились у розмірі, активно почали очищатись та покриватись струпом.

На 7-й день спостереження макроскопічна картина змінилась ще суттєвіше (рис. 4).

Як видно з рисунка 4, рана у тварини 1-ї групи практично не зменшилась у розмірі, носить гнійно-некротичний характер. У тварин 2-3-ї групи рана зменшилась у розмірі, очистилась, запалення зменшилось. У 4-й групі рана ще більше зменшилась у розмірі, очистилась та покрилась струпом. У 5-6-й групах результат найкращий (особливо в 5-й групі), де рана повністю очищена, має невеликі площі, вкрита струпом та активно епітелізує.

На 10-й день спостереження зміни також відбулись (рис. 5).

Як видно з рисунка 5, у 1-й групі рана тільки на 10-й день очистилась, зменшилась у розмірі та вкрилась струпом. У 2-й групі – рана чиста. Значно зменшилась у розмірі, без запалення, активно епітелізує. Цікаво, що рани на 10-й день у 3-й і 4-й групах практично однаковий мають вигляд. Вони чисті, без запалення. Така ситуація може свідчити про те, що місцеве застосування бластомунілу має не тільки протимікробну дію як у ДКМ, а також активну репаративну. Ще кращий результат спостерігаємо в 5-й та 6-й групах, де рани практично зажили.

Цікаво, що саме на 14-й день спостереження отримали той результат, який вказує на ефективність застосування бластомунілу (рис.6).

Як видно з рисунка 6, рана у тварини 1-ї групи повністю не зажила. Залишився дефект, що вкритий струпом. У 2-й групі рана менша, ніж у 1-й групі, без перифокального запалення. У 4-й групі рана практично

Оригінальні дослідження

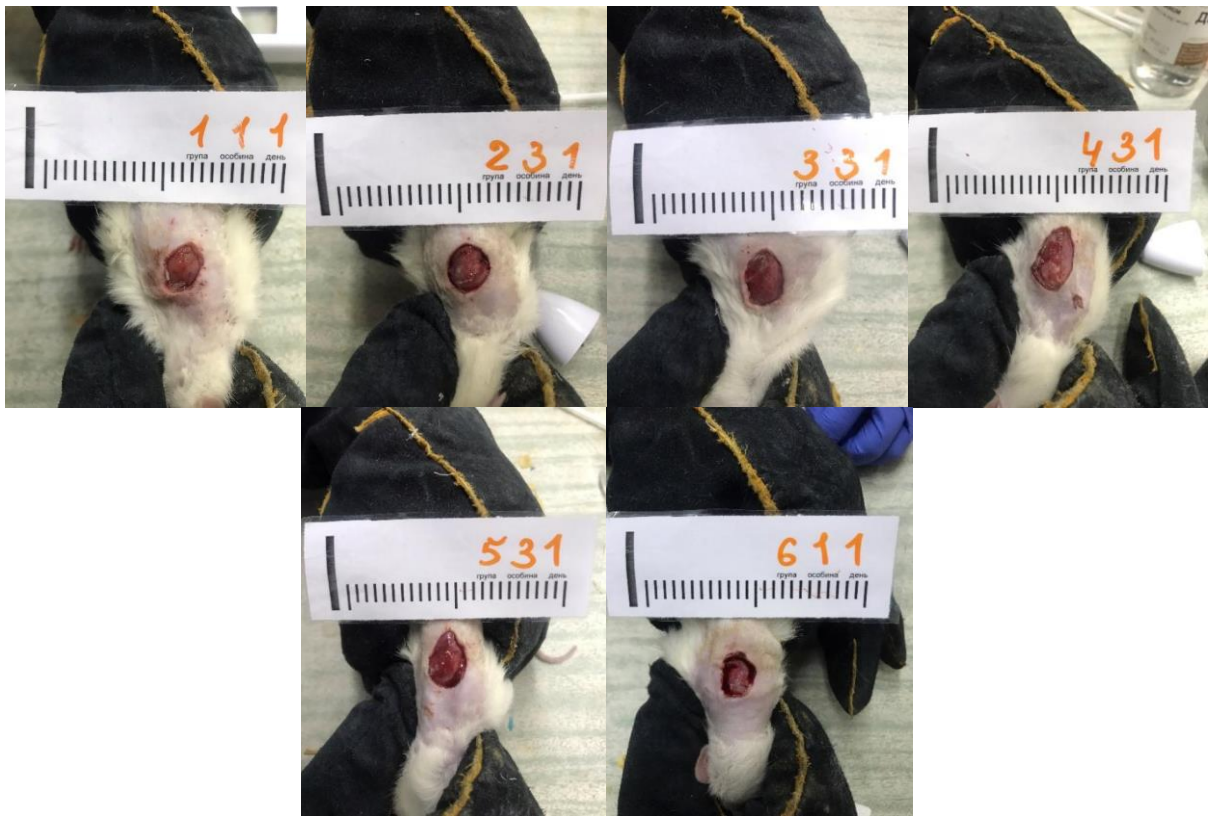


Рис. 2. Вигляд ран на першу добу після їх інфікування. Перша цифра – номер групи. Друга цифра – номер особини. Третя цифра – день спостереження

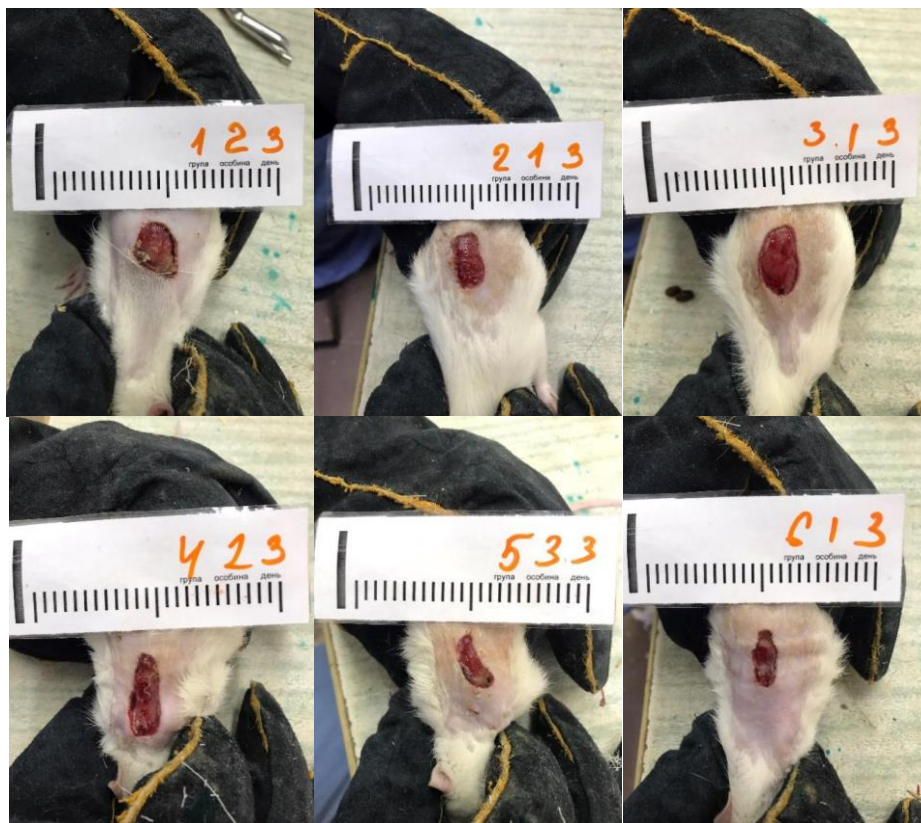


Рис. 3. Вигляд ран на третю добу після їх інфікування. Перша цифра – номер групи. Друга цифра – номер особини. Третя цифра – день спостереження

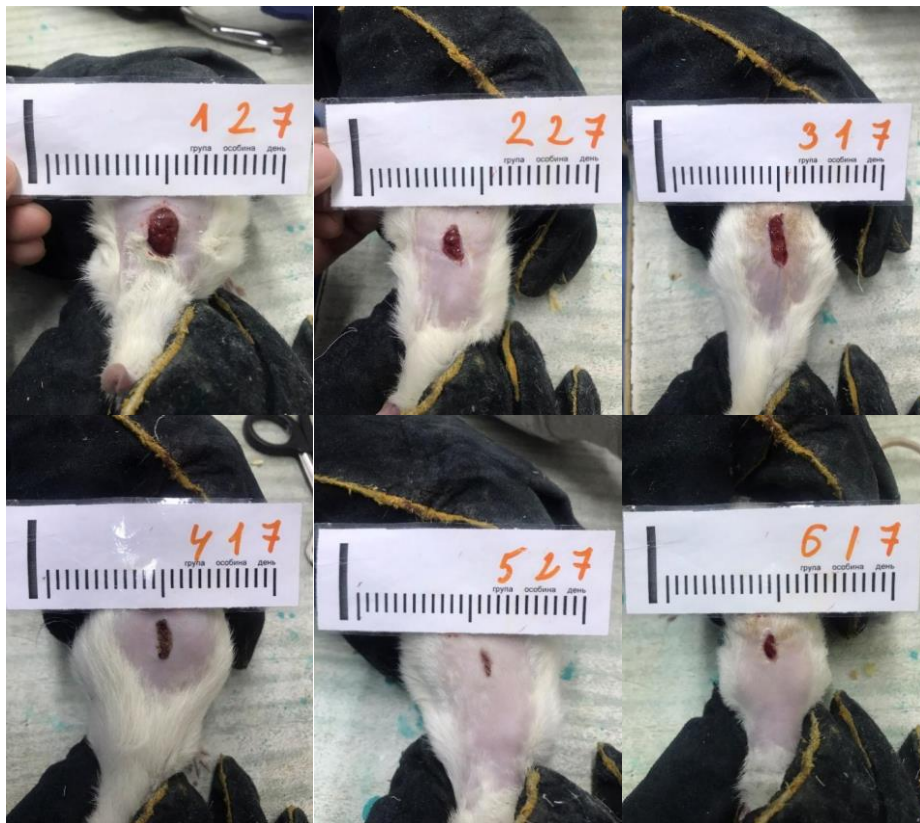


Рис. 4. Вигляд ран на сьому добу після їх інфікування. Перша цифра – номер групи. Друга цифра – номер особини. Третя цифра – день спостереження

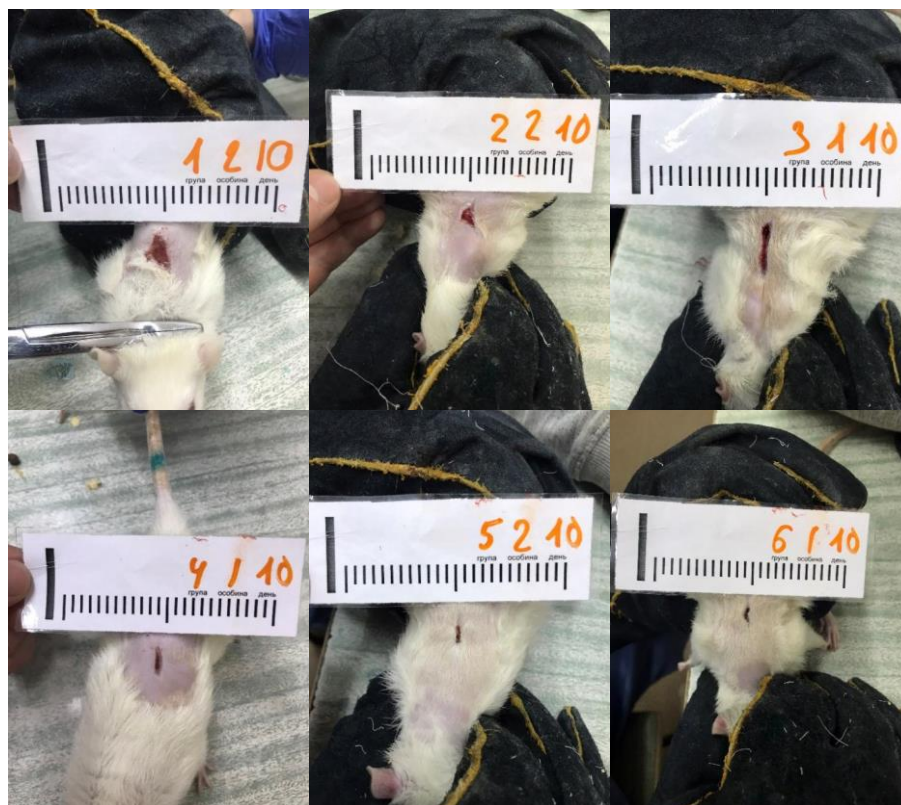


Рис. 5. Вигляд ран на десятю добу після їх інфікування. Перша цифра – номер групи. Друга цифра – номер особини. Третя цифра – день спостереження

Оригінальні дослідження



Рис. 6. Вигляд ран на чотирнадцяту добу після їх інфікування. Перша цифра – номер групи. Друга цифра – номер особини. Третя цифра – день спостереження

зажила, де залишилась незначна її частина, що є в процесі епітелізації. У 3-,5-й та 6-й групах рани повністю зажили та епітелізувались. Цікаво, що в цих же тварин активно почав відновлюватись волосяний покрив.

Таким чином, за візуальними оцінками можна дійти висновку: контамінація рани мікробною сумішшю в об'ємі 0,2 мл, що включала *S. Aureus* та *P. Aureginosa* (доза 108 КУО/мл) виявилась адекватною, оскільки було досягнуто наявності гнійно-інфекційного процесу, а репаративні процеси у тварин 1-ї групи були найгірші з усіх інших. Разом з тим, навіть однократне уведення бластомунілу внутрішньом'язово дало позитивний результат, адже рана швидше очистилась і краще заживала, ніж у тварин 1-ї групи. Місцеве використання бластомунілу пришвидшило очищення ран та репаративні процеси порівняно з 1-ю та 2-ю групою та не поступаючись за цими показниками у тварин, де використовувався тільки ДКМ (4-та група). До того ж на 14-й день у тварин 3-ї групи рана

повністю зажила, а у щурів 4-ї – залишились залишки незавершеної репарації. Найкращі макроскопічні дані отримали у тварин 5-ї та 6-ї груп, де починаючи вже з 10-го дня заживлення рани наближалось до кінця. На 14-й день у щурів цих груп рани повністю зажили, епітелізувались та активно почали покриватись волосяним покривом.

Висновок. Отже, враховуючи вищенаведене, очевидно завдяки імуностимулювальному ефекту, можна сказати, що бластомуніл має позитивний вплив на рановий процес, що проявляється більш швидшим очищенням рани, протизапальним ефектом та скороченням тривалості репаративного процесу. Причому кращі результати виявляються при одночасному використанні бластомунілу з ДКМ.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані спонукають до подальших досліджень ефективності застосування бластомунілу в клінічних умовах.

References

1. Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2021 May;10(5):281-92. DOI: 10.1089/wound.2021.0026.
2. Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am*. 1997 Jun;77(3):637-50. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70572-7.
3. Ding X, Tang Q, Xu Z, Xu Y, Zhang H, Zheng D, et al. Challenges and innovations in treating chronic and acute wound infections: from basic science to clinical practice. *Burns Trauma*. 2022;10:tkac014. DOI: 10.1093/burnst/tkac014.
4. Greenhalgh D, Gamelli R. Immunomodulators and Wound Healing. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 1987;27(5):510-14. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/abstract/1987/05000/immunomodulators_and_wound_healing.9.aspx.
5. Nahaichuk VI, Chornopyschuk RM, Khimich SD, Nazarchuk OA, Burkovs'kyi MI, Bobelo AS. Imunolohichni kryterii efektyvnosti systemnoho vykorystannia imunomodulatora muramilpeptydnoho riadu pry likuvanni khvorykh z opikamy

[Immunological criteria for the effectiveness of systemic use of the muramylpeptide immunomodulator in the treatment of patients with burns]. Kharkiv'ska khirurgichna shkola. 2021;2:72-9. DOI: 10.37699/2308-7005.2.2021.14. (in Ukrainian).

6. Mahmud F, Roy R, Mohamed MF, Aboonabi A, Moric M, Ghoreishi K, et al. Therapeutic evaluation of immunomodulators in reducing surgical wound infection. FASEB J. 2022 Jan;36(1):e22090. DOI:10.1096/fj.202101019R.

Відомості про авторів

Хіміч О.С. – ст. викладач кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова МОЗ України, м. Вінниця, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7402-0743>

Рауцкіс Віктор Повеласович - аспірант кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М.І.Пирогова, м.Вінниця, Україна. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-1715-0318>

Хіміч Сергій Дмитрович – д-р мед.наук, проф., зав. кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М.І.Пирогова, м.Вінниця, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-2140>

Півторак Володимир Ізяславович – д-р мед.наук, проф., зав. кафедри клінічної анатомії та оперативної хірургії ВНМУ ім. М.І.Пирогова, м. Вінниця, Україна. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7234-3596>

Кривонос Максим Іванович – ст. лаборант кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М.І.Пирогова, м. Вінниця, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9169-7678>

Information about the authors

Olexii Khimich – Assistant Professor at the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, National Pyrogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7402-0743>

Victor Rautskis – graduate student of the Department of General Surgery, National Pyrogov Memorial Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1715-0318>

Sergii Khimich – Doctor of Medicine, Prof., Head of the Department of General Surgery, National Pyrogov Memorial Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-2140>

Volodymyr Pivtorak – Doctor of Medicine, Prof., Head of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, National Pyrogov Memorial Medical University. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7234-3596>

Maksym Kryvonos – senior laboratory assistant at the Department of General Surgery, National Pyrogov Memorial Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9169-7678>

Надійшла до редакції 16.03.24

Рецензент – проф. Ткачук С.С.

© О.С. Хіміч, В.П. Рауцкіс, С.Д. Хіміч, В.І. Півторак, М.І. Кривонос, 2024

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТОК ІЗ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ЯЄЧНИКІВ ТА БЕЗПЛІДДЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ

С.В. Хміль, Т.Б. Візньак

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,
Медичний центр “Клініка професора Стефана Хміля”

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення, ендометріоз, склеротерапія, інозитол, мелатонін, α -ліпоєва кислота, антимюллерів гормон.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 78-82.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.12

E-mail: klinika_khmil@ukr.net
viznyak_tebo@tdmu.edu.ua

Резюме. Актуальність. Близько 30-40 % усіх форм ендометріозу становлять ендометріодні кісти яєчника, які безпосередньо впливають на оваріальний резерв яєчників жінки за рахунок механічного впливу на здорові тканини і вогнищ локального запального процесу та оксидативного стресу.

Мета дослідження – оцінити вплив прегравідарної антиоксидантної та вітамінотерапії в комплексі зі склеротерапією ендометріодних кіст яєчника на показники гормонального профілю та онкомаркери у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям.

Матеріал і методи. У проспективному клінічному дослідженні оцінено зміни показників гормонального профілю та онкомаркерів залежно від типу попередньої підготовки жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям до циклу ЕКЗ. Сто десять жінок розподілено на три клінічні групи.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено значущі відмінності між групами, залежно від підготовки до циклу ЕКЗ. Як у першій клінічній групі, де було проведено виключно склеротерапію, так і в другій, жінки якої отримували прегравідарну підготовку в комплексі із проведенням склеротерапії, встановлено зниження рівня базального ФСГ на 1,2 та 1,5 рази відповідно. За рахунок зменшення показників ФСГ спостерігалась нормалізація співвідношення ЛГ до ФСГ, у той час як у групі порівняння рівень ФСГ майже не змінився та співвідношення ЛГ/ФСГ залишалось низьким. За рівнями антимюллерового гормону встановлена тенденція до відносно сталого рівня гормону в сироватці крові, що може свідчити про безпечність методу склеротерапії та її щадний вплив на оваріальний резерв. Зменшення рівня сироваткового онкомаркера СА 125 більшою мірою спостерігалось у жінок другої клінічної групи (в 1,95 рази), децю менше – у першій групі (в 1,6 рази), тоді як у групі порівняння показник залишився відносно сталим.

Висновки. Застосування методу склеротерапії ендометріодних кіст яєчника в комплексі із прегравідарною антиоксидантною та вітамінотерапією перед циклом ЕКЗ позитивно впливає на основні параметри гормонального профілю та онкомаркери в пацієнток із ендометріоз-асоційованим безпліддям.

CLINICAL FEATURES AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH OVARIAN ENDOMETRIOMA AND INFERTILITY DEPENDING ON THE TYPE OF PRECONCEPTION PREPARATION

S. Khmil, T. Viznyak

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, endometriosis, sclerotherapy, inositol, melatonin, alpha-lipoic acid, anti-Müllerian hormone.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 78-82.

Resume. Approximately 30-40% of all forms of endometriosis consist of endometriotic ovarian cysts, which directly affect the ovarian reserve of women by mechanical impact on healthy tissues and foci of local inflammatory processes and oxidative stress.

The aim of the study was to evaluate the impact of preconception antioxidant and vitamin therapy in combination with sclerotherapy of ovarian endometrioma on hormonal profile indicators and serum tumor markers in women with endometriosis-associated infertility.

Materials and Methods. In a prospective clinical study, changes in hormonal profile indicators and serum tumor markers depending on the type of preconception preparation of women with endometriosis-associated infertility before IVF cycle were evaluated. 110 women were divided into 3 clinical groups.

Results and Discussion. Significant differences between groups were found

Оригінальні дослідження

depending on the preparation for the IVF cycle. In both the first clinical group, where only sclerotherapy was performed, and the second group, where women received preconception preparation in combination with sclerotherapy, a decrease in basal FSH levels by 1.2 and 1.5 times, respectively, was established. This decrease in FSH levels contributed to the normalization of the LH to FSH ratio, whereas in the comparison group, the FSH level remained almost unchanged and the LH/FSH ratio remained low. There was a tendency towards relatively stable levels of anti-Müllerian hormone in serum, indicating the safety of the sclerotherapy method and its gentle impact on ovarian reserve. A more pronounced decrease in serum CA 125 tumor marker levels was observed in the second clinical group (by 1.95 times), somewhat less in the first group (by 1.6 times), while in the comparison group, the indicator remained relatively stable.

Conclusions. *The use of sclerotherapy of ovarian endometrioma in combination with preconception antioxidant and vitamin therapy before the IVF cycle positively affects the main parameters of hormonal profile and serum tumor markers in patients with endometriosis-associated infertility.*

Вступ. Однією із найбільш поширених доброякісних гормонозалежних патологій жіночої репродуктивної системи є ендометріоз. У 50 % випадків він є причиною безпліддя [1]. Хоч патогенез ендометріоз-асоційованого безпліддя вивчений недостатньо, проте вже є накопичено достатньо даних про те, як саме дане захворювання чинить негативний вплив на фертильність. Близько 30-40 % усіх форм ендометріозу становлять ендометріодні кісти яєчника, так звані ендометріоми, які безпосередньо впливають на оваріальний резерв яєчників жінки [2]. Перш за все, це механічний вплив на здорові тканини яєчника, внаслідок якого може погіршуватись іннервація та васкуляризація тканин. З іншого боку, ендометріодний вміст кісти є багатим на вільне залізо, активні форми кисню, прозапальні цитокіни, що в комплексі чинить негативний вплив на фолікулогенез, дозрівання та якість ооцитів, а також підтримує вогнище локального запального процесу та поглиблює оксидативний стрес [3]. Отже, постає питання щодо елімінації згубного впливу ендометріоми на фолікулярний апарат яєчників та оваріальний резерв, але не за рахунок хірургічної резекції кісти. Багатьма дослідженнями доведено, що лапароскопічні кістектомії згубно впливають на рівень АМГ за рахунок ятрогенного впливу на здорові тканини [4, 5]. У випадку застосування методик допоміжних репродуктивних технологій перенесені оперативні втручання призводять до зниження результативності циклів ЕКЗ, що може бути пов'язане із отриманням меншої кількості ооцитів (через зменшений резерв яєчників), подовження часу стимуляції яєчників із потребою у вищих дозах гонадотропінів (внаслідок резистентності яєчників до гормональної стимуляції після теплового впливу лапароскопії) та отримання ооцитів та ембріонів поганої морфологічної якості [6]. Усе це обґрунтовує пошук новітніх підходів задля підвищення ефективності лікування ендометріоз-асоційованого безпліддя. Як альтернативу хірургічному втручанню пропонують застосування склеротерапії ендометріодних кіст яєчників [7]. Це відносно нова методика, яка полягає в аспірації вмісту кісти шляхом трансвагінальної пункції з подальшим

введенням розчину етилового спирту як склерозанта для спадання стінок порожнини кісти. За даними досліджень доведено, що склеротерапія не впливає згубно на оваріальний резерв та може бути використана для покращення доступу до фолікулів після ЕКЗ [8]. Це, у свою чергу, пов'язане з отриманням більшої кількості ооцитів у циклі КОС [9]. Останніми роками багато уваги приділяють так званій прегравідарній підготовці. Пероральний прийом антиоксидантів та полівітамінних комплексів підвищує антиоксидантні властивості сироватки крові та фолікулярної рідини, що важливо для досягнення оптимальної зрілості ооцитів, покращення їх якісних характеристик, збільшенню відсотка правильного запліднення та сприяє отриманню більшої кількості морфологічно якісних ембріонів [10]. З метою підвищення результативності ДРТ шляхом зменшення впливу оксидативного стресу часто застосовують препарати інозитолу, α -ліпоевої кислоти, а також останні кілька років приділяють увагу використанню як потужного антиоксиданту препарату мелатоніну [11–13]. Численні мета-аналізи підтверджують, що покращення морфокінетики ембріонів за рахунок антиоксидантної терапії дає в подальшому вищі показники імплантації, настання клінічної вагітності та живонародження, що може знайти достатнє застосування в рутинній практиці лікарів-репродуктологів. Окрім репродуктивних результатів, це також позитивно впливає на якість життя жінок з ендометріозом за рахунок зменшення проявів дисменореї та хронічного тазового болю [14, 15].

Мета дослідження – оцінити вплив прегравідарної антиоксидантної та вітамінотерапії в комплексі із склеротерапією ендометріодних кіст яєчника на показники гормонального профілю та онкомаркери у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям.

Матеріал і методи. Проспективне клінічне дослідження проведено серед жінок із безпліддям, спричиненим ендометріозом яєчників. До I клінічної групи увійшли 38 жінок, яким перед протоколом екстракорпорального запліднення проведено малоінвазивне хірургічне лікування ендометріозу – склеротерапію ендометріодних кіст яєчника. До II

клінічної групи увійшли 40 жінок, яким за 2-3 місяці до початку КОС проведено склеротерапію ендометріоми в комплексі із прегравідарною підготовкою, що включала пероральний прийом препарату мелатоніну, полівітамінного комплексу з інозитомом "FT500Plus" та препарату α -ліпоєвої кислоти "Пелвідол". Група порівняння сформована з 32 жінок, які проходили цикл ЕКЗ без попередньої прегравідарної підготовки та склеротерапії та мали активні одно- чи двобічні ендометріоми розмірами до 4-5 см у діаметрі. Оцінено зміни показників гормонального профілю та онкомаркерів при першому зверненні та на момент початку контрольованої оваріальної стимуляції залежно від типу попередньої підготовки до циклу ЕКЗ. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica 7.0. Як статистично достовірний показник вважали $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. На етапі клінічного дослідження середній вік пацієнток становив $(28,5 \pm 3,5)$ років у першій групі, $(30,3 \pm 4,5)$ років – у другій та $(31,0 \pm 3,8)$ років – у третій. За тривалістю безпліддя не виявлено статистично значущої різниці між групами. Індекс маси тіла у всіх жінок відповідав межах норми із тенденцією до більш низьких показників.

На момент першого звернення до репродуктолога у пацієнток всіх груп клінічного дослідження були наявні одно- або двобічні ендометріоми яєчника. Рівень АМГ у сироватці крові визначено на 2-4-й день менструального циклу до старту КОС. За даними ультразвукового

дослідження встановлено, що середні діаметри ендометріюїдних кіст склали $(35,74 \pm 5,58)$ мм у першій групі, $(39,32 \pm 8,26)$ мм - у другій та $(37,50 \pm 10,58)$ мм – у третій групі (порівняння). Рівень сироваткового онкомаркера СА 125 у сироватці було додатково оцінено в усіх жінок після первинного виявлення ультразвукових ознак ендометріозу яєчників. З метою дообстеження жінки досліджуваних груп були скеровані на МРТ органів малого таза та визначення інших сироваткових онкомаркерів (таких як HE4, індекс ROMA, а за показаннями – додаткові показники з метою диференційного діагнозу об'ємних утворень яєчника та виключення онкопроцесів), втім, до основного порівняльного дослідження ці параметри не входили.

На основі провідних скарг, із якими звернулися пацієнтки, визначено, які саме характерні особливості ендометріозу спостерігаються в клінічних групах.

Тяжкість дисменореї оцінено за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) за допомогою опитувальника, в якому досліджувані жінки могли визначити ступінь дискомфорту та больових відчуттів, пов'язаних із діагностованим у них ендометріозом. Ступінь вираженості дисменореї оцінювали в межах від 0 до 10 балів. Середні показники за ВАШ становили $(6,85 \pm 2,16)$ у першій групі, $(6,40 \pm 1,96)$ – у другій та $(5,78 \pm 2,11)$ – у третій, що не складало значущої різниці між групами.

Наступним етапом після первинного обстеження стало визначення тактики для кожної групи. Відповідно, у першій групі проведено склеротерапію ендометріюїдних кіст яєчників із обов'язковим

Таблиця 1

Порівняння основних клініко-лабораторних даних пацієнток груп дослідження

	Перша клінічна група (n=38)	Друга клінічна група (n=40)	Третя клінічна група (n=32)	p
Вік жінок, років	$28,5 \pm 3,5$	$30,3 \pm 4,5$	$31,0 \pm 3,8$	$p < 0,05^*$
Тривалість безпліддя, років	$5,12 \pm 4,3$	$5,8 \pm 2,1$	$6,2 \pm 3,9$	$p > 0,05$
ІМТ, кг/м ²	$21,48 \pm 3,27$	$22,30 \pm 4,12$	$20,10 \pm 2,73$	$p > 0,05$
Рівень АМГ на 2-3-й день МЦ (при першому зверненні), нг/мл	$1,78 \pm 1,12$	$1,82 \pm 1,37$	$2,04 \pm 1,82$	$p > 0,05$
Рівень ФСГ на 2-3-й день МЦ (при першому зверненні), МО/мл	$10,50 \pm 2,20$	$9,98 \pm 1,45$	$10,15 \pm 1,76$	$p > 0,05$
Середні діаметри ендометріюїдних кіст (за даними УЗД), мм	$35,74 \pm 5,58$	$39,32 \pm 8,26$	$37,50 \pm 10,58$	$p < 0,05^*$
Рівень СА 125 у сироватці крові (при першому зверненні), Од/мл	$78,30 \pm 10,58$	$81,27 \pm 15,41$	$63,80 \pm 12,17$	$p < 0,05^*$

Примітка. * – статистично значуща різниця між групами ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Особливості клінічного перебігу ендометріозу у жінок усіх клінічних груп

Основні скарги	Перша клінічна група (n=38)	Друга клінічна група (n=40)	Третя клінічна група (n=32)	p
Тільки безпліддя	13 (34,21 %)	10 (25,00 %)	12 (37,50 %)	$p > 0,05$
Безпліддя + дисменорея	14 (36,84 %)	11 (27,50 %)	9 (28,13 %)	$p > 0,05$
Безпліддя + дисменорея + хронічний газований біль	11 (28,95 %)	19 (47,50 %)	11 (34,37 %)	$p > 0,05$

Примітка. * – статистично значуща різниця між групами ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

Таблиця 3

Ступінь вираженості дисменореї у жінок усіх клінічних груп

ВАШ	Перша клінічна група (n=38)	Друга клінічна група (n=40)	Третя клінічна група (n=32)	p
0 – 2	13 (34,21 %)	12 (30,00 %)	13 (40,63 %)	p>0,05
2 – 5	15 (39,47 %)	20 (50,00 %)	12 (37,50 %)	p>0,05
6 – 9	10 (26,32 %)	8 (20,00 %)	7 (21,87 %)	p>0,05

Примітка. * – статистично значуща різниця між групами (p<0,05).

цитологічним дослідженням пунктату та подальшою підготовкою до старту КОС через один менструальний цикл після проведення хірургічної маніпуляції. У другій групі в комплексі із склеротерапією розпочато прегравідарну підготовку, а саме пероральний прийом препарату мелатоніну, інозитулу (FT500Plus) та α -ліпоєвої кислоти

(Пелвідол).

На момент початку циклу контрольованої оваріальної стимуляції проведено контроль таких обов'язкових показників, як рівень сироваткового ФСГ, ЛГ, пролактину, естрадіолу та прогестерону, а також додатково – АМГ та СА 125.

Таблиця 4

Рівні гормонів репродуктивної системи на 2-3-й день менструального циклу перед початком КОС у досліджуваних групах

Показники гормонів	Перша клінічна група (n=38)	Друга клінічна група (n=40)	Третя клінічна група (n=32)	p
ФСГ, МО/л	8,52 ± 1,89	6,83 ± 1,14	10,02 ± 2,18	p<0,05*
ЛГ, МО/л	7,38±1,09	7,15 ± 1,25	5,66 ± 1,76	p>0,05
Співвідношення ЛГ/ФСГ	0,87	1,04	0,56	p<0,05*
Пролактин, мкг/л	10,25 ± 1,98	9,29 ± 2,13	12,32 ± 2,98	p>0,05
Прогестерон, нг/мл	1,05 ± 0,30	0,99 ± 0,12	1,20 ± 0,28	p>0,05
Естрадіол, пг/мл	45,3 ± 30,1	39,5 ± 24,4	44,7 ± 31,5	p>0,05
АМГ, нг/мл	1,70 ± 0,50	1,80 ± 0,51	1,99 ± 1,01	p>0,05
СА 125, Од/мл	48,13 ± 9,81	41,65 ± 10,10	65,78 ± 10,27	p<0,05*

Примітка. * – статистично значуща різниця між групами (p<0,05).

Встановлено значущі відмінності між групами, залежно від підготовки до циклу ЕКЗ. Як у першій клінічній групі, де було проведено виключно склеротерапію, так і в другій, жінки якої отримували прегравідарну підготовку в комплексі із проведенням склеротерапії, встановлено зниження рівня базального ФСГ на 1,2 та 1,5 раза відповідно. За рахунок зменшення показників ФСГ спостерігалась нормалізація співвідношення ЛГ до ФСГ, у той час як у групі порівняння рівень ФСГ майже не змінився та співвідношення ЛГ/ФСГ залишалось низьким.

За рівнями антимюллерового гормону встановлена тенденція до відносно сталого рівня гормону в сироватці крові, що може свідчити про безпечність методу склеротерапії та її щадний вплив на оваріальний резерв.

Зменшення рівня сироваткового онкомаркера СА 125 більшою мірою спостерігалось у жінок другої клінічної групи (в 1,95 раза), дещо менше – у першій групі (в 1,6 раза), тоді як у групі порівняння показник залишився відносно сталим. Використання препаратів інозитулу, мелатоніну та α -ліпоєвої кислоти як прегравідарної підготовки позитивно вплинуло на загальний гормональний баланс і жінок із ендометріозом яєчників, що також свідчать показники естрадіолу, пролактину та прогестерону, які за своїми

рівнями відрізнялись в більшій мірі від групи порівняння та були дещо схожими до групи склеротерапії.

Висновки

1. Застосування методу склеротерапії ендометріюїдних кіст яєчника в комплексі із прегравідарною антиоксидантною та вітамінотерапією перед циклом ЕКЗ позитивно впливає на основні параметри гормонального профілю та онкомаркери у пацієнтів із ендометріоз-асоційованим безпліддям.

2. Зменшення токсичного навантаження на фолікулярний апарат яєчників та впливу оксидативного стресу на фолікулогенез у перспективі позитивно впливатиме на результативність програм ДРТ за рахунок збереження оваріального резерву та покращення якості ооцитів.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати вказують на те, що прегравідарна підготовка перед проведенням КОС у комплексі із проведенням малоінвазивної хірургічної процедури – склеротерапії ендометріюїдних кіст яєчника – може позитивно вплинути на загальну результативність програм ЕКЗ у жінок із ендометріоз-асоційованим безпліддям. Це є перспективним напрямком для подальшого дослідження та застосування на практиці.

References

1. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciș N, Crețoiu SM, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(9):460. DOI: 10.3390/medicina56090460.
2. Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of Endometriosis: A Large Population-Based Database Study From a Healthcare Provider With 2 Million Members. *BJOG*. 2018;125(1):55-62. DOI: 10.1111/1471-0528.14711.
3. Wu Y, Yang R, Lan J, Lin H, Jiao X, Zhang Q. Ovarian Endometrioma Negatively Impacts Oocyte Quality and Quantity But Not Pregnancy Outcomes in Women Undergoing IVF/ICSI Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 22;12:739228. DOI: 10.3389/fendo.2021.739228.
4. Pais AS, Flagothier C, Tebache L, Almeida Santos T, Nisolle M. Impact of Surgical Management of Endometrioma on AMH Levels and Pregnancy Rates: A Review of Recent Literature. *J Clin Med*. 2021 Jan 22;10(3):414. DOI: 10.3390/jcm10030414.
5. Chen Y, Pei H, Chang Y, Chen M, Wang H, Xie H, et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2014 Nov 26;7:108. DOI: 10.1186/s13048-014-0108-0.
6. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril*. 2006;86(1):192-96. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.034.
7. García-Tejedor A, Castellarnau M, Ponce J, Fernández ME, Burdio F. Ethanol sclerotherapy of ovarian endometrioma: a safe and effective minimal invasive procedure. Preliminary results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;187:25-9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.004.
8. Ronsini C, Iavarone I, Braca E, Vastarella MG, De Francis P, Torella M. The Efficiency of Sclerotherapy for the Management of Endometrioma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Fertility Outcomes. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Sep 11;59(9):1643. DOI: 10.3390/medicina59091643.
9. Nasab S, Bedrick BS, Christianson MS. Ethanol sclerotherapy for endometriomas: ready for prime time? *Fertil Steril*. 2021;115(1):100-101. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.035.
10. Ozkaya MO, Nazıroğlu M. Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2465-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.066.
11. Li Y, Hung SW, Zhang R, Man GC, Zhang T, Chung JP, et al. Melatonin in Endometriosis: Mechanistic Understanding and Clinical Insight. *Nutrients*. 2022 Oct 1;14(19):4087. DOI: 10.3390/nu14194087.
12. Yalçın Bahat P, Ayhan I, Üreyen Özdemir E, İnceboz Ü, Oral E. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Biomed*. 2022 Mar 14;93(1):e2022159. DOI: 10.23750/abm.v93i1.11237.
13. Vitagliano A, Noventa M, Gizzo S. Is it time to consider patients suffering from endometriosis-related infertility as "novel candidates" for targeted peri-conceptual D-chiro inositol supplementation? Hypothesis, rationale and some considerations. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Mar;32(3):407-8. DOI: 10.1007/s10815-014-0412-z.
14. Zheng SH, Chen XX, Chen Y, Wu ZC, Chen XQ, Li XL. Antioxidant vitamins supplementation reduce endometriosis related pelvic pain in humans: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023 Aug 29;21(1):79. DOI: 10.1186/s12958-023-01126-1.
15. Baradwan S, Gari A, Sabban H, Alshahrani MS, Khadawardi K, Bukhari IA, et al. The effect of antioxidant supplementation on dysmenorrhea and endometriosis-associated painful symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obstet Gynecol Sci*. 2024 Mar;67(2):186-98. DOI: 10.5468/ogs.23210.

Відомості про авторів

Хміль Стефан Володимирович – професор кафедри акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, заслужений діяч науки і техніки України, д-р мед. наук, професор, генеральний директор мережі медичних центрів «Клініка професора Стефана Хміля». ORCID: 0000-0003-0892-9861

Візняк Тетяна Богданівна – аспірантка кафедри акушерства та гінекології №1 Тернопільського національного медичного університету ім.І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна. ORCID: 0009-0002-2211-5047

Information about the authors

Stefan Khmil – MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Ternopil Gorbachevsky National Medical University, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Doctor of Medicine, Professor, CEO of the network of medical centers "Clinic of Professor Stefan Khmil." ORCID: 0000-0003-0892-9861

Tetiana Vizniak – PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID: 0009-0002-2211-5047

Надійшла до редакції 11.04.24

Рецензент – проф. Каліновська І.В.

© С.В. Хміль, Т.Б. Візняк, 2024

ФІЗИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТИПОВИХ СУХОЖИЛКОВИХ СТРУН АТРІОВЕНТРИКУЛЯРНИХ КЛАПАННИХ АПАРАТІВ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНОСТІ ЗА УМОВ НОРМИ

Н.П. Пентелейчук, Т.О.Семенюк, А.А. Ходоровська

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: новонароджені, сухожилкові струни, передсердно-шлуночкові клапани, мітральний клапан, тристулковий клапан, лазерна поляриметрія, світлова мікроскопія.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 83-87.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.13

E-mail:

*pentelejchuk.nataliia@bsmu.edu.ua
semeniuk.tetiana@bsmu.edu.ua
khorodovska.alla@bsmu.edu.ua*

Резюме. У роботі представлена мікроскопічна будова та поляризаційна характеристика сухожилкових струн мітрального та тристулкового клапанів серця новонароджених дітей у нормі на основі гістологічних зрізів.

Мета роботи – вивчити гістологічні препарати сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів серця новонароджених дітей за допомогою світлової мікроскопії, а також за допомогою методу лазерної поляриметрії.

Матеріал і методи. Дослідження виконані на 34 передсердно-шлуночкових клапанах, взятих із сердець новонароджених дітей (від народження до 28-ї доби життя). При дослідженні використано світлооптичний та поляризаційний методи.

Результати. Із використанням морфологічного методу дослідження здійснено дослідження структурних компонентів сухожилкових струн мітрального та тристулкового клапанів серця новонароджених в нормі та встановлена гістоархітектоніка їх складових на поляризаційному рівні.

Висновки. Таким чином, отримані дані проведених досліджень із використанням методу лазерної поляриметрії підтвердили дані світлової мікроскопії про будову типових сухожилкових струн атріовентрикулярних клапанних апаратів серця новонароджених. Даний метод дає можливість розрізнити у складі сухожилкових струн волокнисті компоненти міжклітинної речовини сполучної тканини та скоротливі кардіоміоцити, а також диференціювати їх на два типи сухожилкових струн - фіброзно-м'язового та фіброзного.

PHYSICAL CHARACTERISTICS OF TYPICAL CHORDAE TENDINEAE OF ATRIOVENTRICULAR VALVULAR HEART APPARATUSES IN CHILDREN OF THE NEONATAL PERIOD IN NORM

N.P. Penteleichuk, T.O. Semeniuk, A.A. Khodorovska

Key words: newborns, chordae tendineae, atrioventricular valves, mitral valve, tricuspid valve, laser polarimetry, light microscopy.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 83-87.

Resume. This article presents the microscopic structure and polarization characteristics of the chordae tendineae of the mitral and tricuspid heart valves of normal newborns based on histological sections.

The purpose – to study histological specimens of chordae tendineae of atrioventricular heart valves of newborn children using light microscopy, as well as using the method of laser polarimetry.

Material and methods. The studies were performed on 34 atrioventricular valves taken from the hearts of newborn children (from birth to the 28th day of life). The light-optical and polarization methods were used in the research.

Results. The structural components of the chordae tendineae of the mitral and tricuspid heart valves of newborns in norm were studied using the morphological method and the histoarchitectonics of their components at the polarization level was established.

Conclusions. Thus, the obtained data of these studies using the method of laser polarimetry completely confirmed the data of the structure of the typical chordae tendinea of the cardiac atrioventricular valvular apparatuses of newborns using light microscopy. This method makes it possible to differentiate fibrous components of the extracellular matrix of connective tissue and contractile cardiac muscle cells within the chordae tendinea, as well as to differentiate chordae tendinea into two types: fibro-muscular and fibrous.

Оригінальні дослідження

Вступ. Перше місце серед причин інвалідності та смертності дітей посідають аномалії розвитку клапанів серця та їх структурних складових, які діагностуються як уроджені або набуті вади [1, 2]. Клапанний апарат серця є складним морфологічним комплексом, який виконує важливу функцію під час серцевого циклу [3, 4]. Ушкодження однієї із його структурних складових призводить до появи його патології, що, у свою чергу, викликає зміни в гемодинаміці [5, 6]. Клапанний апарат серця дітей у теперішній час досить часто є об'єктом оперативних втручань [7, 8]. Без оперативного втручання близько 60 % немовлят з аномаліями серця помирає впродовж першого року життя [9].

У зв'язку зі зростаючою необхідністю більш глибокого вивчення етіології і патогенезу захворювань серцево-судинної системи, пізнання механізмів, що лежать в основі цих станів, збільшився інтерес до фізичних методів дослідження, які вивчають явища світлорозсіяння, за допомогою якого можна отримати об'єктивні дані динаміки змін досліджуваної біологічної тканини організму [10].

Методи лазерної поляриметрії дають додаткову інформацію про морфологічну та оптико-анізотропну структуру біологічних тканин у нормі та за патології, яка спрямована на візуалізацію та отримання інформативних зображень поляризаційно-неоднорідних об'єктних полів та їх статистичний аналіз [10, 11]. Поле випромінювання, розсіяне біологічною тканиною, стає носієм інформації про її властивості [10]. Встановлено, що така інформація міститься у фотометричних, спектральних, поляризаційних і кореляційних характеристиках світлових коливань, що дає можливість встановити критерії діагностики стану біологічних тканин у нормі та при патології [11].

Мета роботи – вивчити гістологічні препарати сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів серця новонароджених дітей за допомогою світлової мікроскопії, а також за допомогою методу лазерної поляриметрії.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 34 препаратах передсердно-шлуночкових клапанів сердець новонароджених дітей (від народження до 28-ї доби життя), причини смерті яких не пов'язані зі серцево-судинними захворюваннями. Для світлової мікроскопії біологічний матеріал вилучали та фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Після фіксації проводили зневоднення матеріалу та заливали в парафін і виготовляли серійні зрізи товщиною 5-7 мкм. З метою вивчення загальної будови використовували барвники гематоксилін та еозин. Для виявлення колагенових, еластичних волокон та поперечнопосмугової серцевої м'язової тканини у складі сухожилкових струн, серійні зрізи забарвлювали методами ван Гізон, ван Гізон-Вейгерта та Слінченко.

Для поляризаційного дослідження зображень біологічних тканин сухожилкових струн мітрального та тристулкового клапанів серця досліджувалися

заморожені гістологічні зрізи (26 препаратів), що були виготовлені на заморожуючому мікромомі без депарафінації товщиною 20-35 мкм не фарбовані.

Результати дослідження та їх обговорення. Світлооптичне дослідження типових сухожилкових струн атріовентрикулярних клапанів серця новонароджених дітей показало, що їх поверхня вистелена ендокардом, який складається із ендотеліального шару та розташованого під ним підендотеліального шару ендокарда, в якому еластичні волокна лежать у вигляді сітки. Основа сухожилкових струн мітрального та тристулкового клапанів серця утворена щільною оформленою волокнистою сполучною тканиною, до складу якої входять паралельно розташовані пучки колагенових волокон, клітини фібробластичного ряду, в основному, це фіброласти і фіброцити та аморфний компонент міжклітинної речовини (рис. 1).

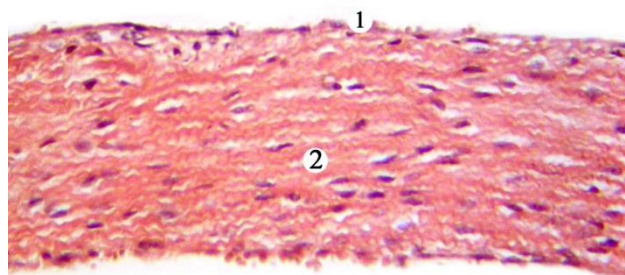


Рис. 1. Поздовжній зріз сухожилкової струни мітрального клапана серця новонародженого, 9-й день. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Зб.: 150 \times : 1 – ендотелій; 2 – товща сухожилкової струни

Більша кількість типових сухожилкових струн (72 %) побудована лише з щільної оформленої волокнистої сполучної тканини. У товщі 28 % сухожилкових струн, окрім паралельних пучків колагенових волокон і клітин фібробластичного ряду, спостерігалася поперечнопосмугована серцева м'язова тканина у вигляді скупчення серцевих м'язових клітин – типових кардіоміоцитів. У товщі таких сухожилкових струн спостерігалися кровоносні судини мікроциркуляторного русла.

При проведенні досліджень сухожилкових струн атріовентрикулярних клапанів серця новонароджених дітей з використанням методу лазерної поляриметрії об'єктом дослідження слугували депарафіновані, заморожені гістологічні зрізи сухожилкових струн товщиною 20-35 мкм (коефіцієнт ослаблення $\tau \leq 0.1$).

Щоб розрізнити у складі типових сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів сердець новонароджених дітей волокнисті компоненти (колагенові волокна, еластичні волокна) міжклітинної речовини сполучної тканини та скоротливі кардіоміоцити, проведені обрахунки поляризаційних розподілів – мапи азимутів та еліптичностей поляризації, координатні розподіли елементів матриці Мюллера.

З Мюллер-матричних ілюстрацій, які визначають поляризаційні характеристики впорядкованої сітки оптично - одноосних кристалів типових сухожилкових струн, виходить, що координатні розподіли діагональних матричних елементів M_{22} і M_{33} утворені поляризаційними доменами $M_{22}(m \times n) \approx \text{const}$, $M_{33}(m \times n) \approx \text{const}$ (рис. 2).

Статистика для $M_{44}(x,y)$

Mean	=	-0.0126933
Math. waiting	=	-0.0126933
S. K. V.	=	0.1916296
Dispersion	=	0.0367219
Assimetrie	=	-0.0212024
Extcess	=	-0.2764270
Median	=	-0.01308275
Median	=	0.2844130

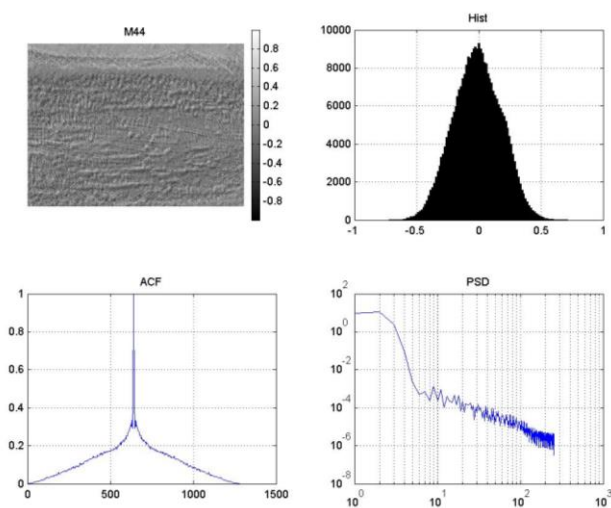


Рис. 2. Двовимірні розподіли елементів матриці Мюллера упорядкованих пучків волокон зрізів сухожилкових струн атріовентрикулярних клапанів серця дітей періоду новонародженості із кількісним статистичним аналізом моментів вищих порядків

Топологічна побудова таких доменів близька за розмірами та орієнтацією до структури локальних мікрокристалів шарів сухожилкових струн. Переважна більшість значень матричних елементів M_{22} і M_{33} у межах поляризаційних доменів набагато менша за 1. Даний факт пов'язаний із тим, що елементи M_{22} і M_{33} характеризують ступінь збереження стану лінійної поляризації опромінюючої лазерної хвилі при проходженні крізь кристалічну сітку.

З іншого боку, сукупність кристалічних структур шарів сухожилкових струн виразно перетворює тип і форму поляризації лазерного випромінювання за рахунок фазової модуляції між ортогональними компонентами амплітуди лазерної хвилі. Такий механізм виявляється у великих значеннях координатних розподілів значень елемента $M_{44}(m \times n)$, який характеризує фазозсуваючу здатність структурних компонентів сухожилкових струн у кожній його точці.

Процеси взаємних перетворень станів поляризації (поворот площини поляризації та формування еліптичності поляризації) характеризує серія інших Мюллер-матричних зображень ($M_{23}(m \times n)$ – поворот площини поляризації; $M_{24}(m \times n)$, $M_{34}(m \times n)$ – формування еліптичності поляризації).

Порівняльний аналіз координатної структури всієї сукупності Мюллер-матричних зображень недиагональних елементів виявив, що переважним типом механізму взаємодії лазерного випромінювання із полікристалічними шарами сухожилкових струн є явище двопронезаломлення. Таке твердження випливає із більш високих значень координатно-розподілених поляризаційних доменів Мюллер-матричних зображень елементів $M_{24}(m \times n)$ та $M_{34}(m \times n)$ порівняно з координатним розподілом іншого Мюллер-матричного зображення елемента $M_{23}(m \times n)$ (див. рис. 3).

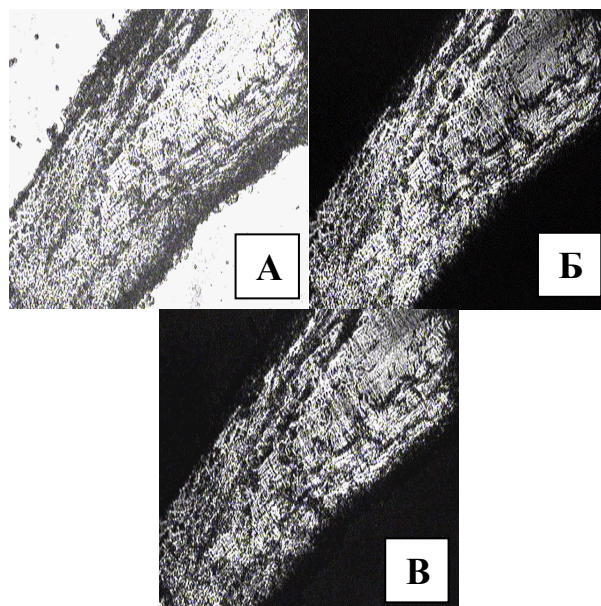


Рис. 3. Поляризаційні мапи зрізів типових сухожилкових струн атріовентрикулярних клапанів серця дітей періоду новонародженості фіброзного типу (орієнтація азимутів аналізатор-поляризатор 0–0 (А), 0–90 (Б), 45–135 (В)).

Об'єктивно координатну структуру Мюллер-матричних елементів $M_{ik}(m \times n)$ характеризує набір відповідних гістограм $h(M_{ik}(m \times n))$ і сукупність статистичних моментів 1-го – 4-го порядків.

Порівняльний аналіз гістограм $h(M_{ik}(m \times n))$ розподілу відносних значень сукупності елементів матриці Мюллера виявив широкий діапазон зміни їх значень порівняно із дзвоноподібною будовою відповідних гістограм розподілів азимутів і еліптичності поляризаційних зображень кристалічних сіток із впорядкованими напрямками оптичних осей.

Такі розбіжності модельних і теоретичних значень даних, на нашу думку, пов'язані з тим, що полікристалічний шар сухожилкових струн

Оригінальні дослідження

складається із сукупності різноорієнтованих кристалічних моноблоків (див. рис. 4). Поляризаційні властивості сітки біологічних кристалів у межах окремого моноблоку близькі та однотипні, що впливає із незначної зміни відносних значень матричних елементів у межах відповідного домену розподілу $M_{ik}(m \times n)$. З іншого боку, поляризаційні властивості іншого моноблоку суттєво відрізняються від сусіднього за рахунок іншої орієнтації оптичних осей його кристалічної сітки. Таким чином, вся сукупність моноблоків полікристалічного шару формує свій внесок у розподіл значень його Мюллер-матричних зображень.

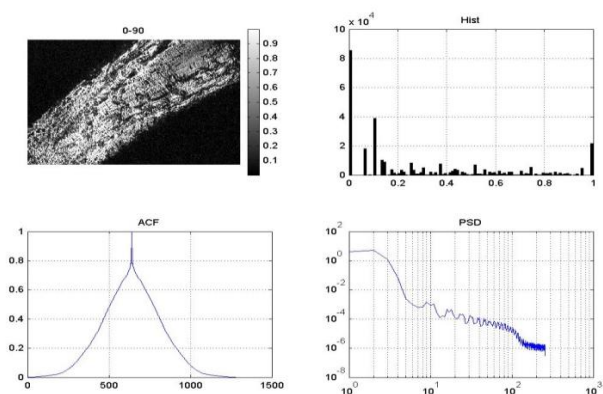


Рис. 4. Структура поляризаційної проекції (0–90) зрізів типових сухожилкових струн атріовентрикулярних клапанів серця дітей періоду новонародженості фіброзного типу та розраховані гістограми розподілу інтенсивностей, кореляційна характеристика та спектр потужності сигналу

Складний координатний розподіл поляризаційних властивостей полікристалічного шару сухожилкових струн підтверджує і відмінні від нуля значення статистичних моментів 3-го і 4-го порядків, які характеризують $M_{ik}(m \times n)$. Апроксимуючі криві логарифмічних залежностей спектрів потужності елементів матриці Мюллера $M_{ik}(m \times n)$ характеризуються двома переважними кутами нахилу.

Отже, незважаючи на зміну оптико-геометричної

будови полікристалічної сітки, як і у випадку циліндричних кристалів типу волокнистого, її поляризаційні властивості описуються мультифрактальною множиною Мюллер-матричних зображень. Поляризаційної структури зображень сухожилкових струн вибраного типу показали, що сухожилкові струни фіброзного типу являють собою суперпозицію моношарів впорядкованих, за напрямком оптичних осей, циліндричних кристалів фібрил колагену.

Результати досліджень поляризаційної структури зображень сухожилкових струн показали, що орієнтаційно-фазова структура сухожилкових струн фіброзного типу більш складна порівняно з будовою сухожилкових струн, у складі яких є м'язові волокна, вона представлена у вигляді суперпозиції багатьох моношарів сіток біологічних кристалів із упорядкованими напрямками оптичних осей.

Отже, представлені кількісні результати експериментальних досліджень поляризаційних мап зрізів сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів новонароджених підтверджують ефективність методів лазерної поляриметрії оптичних шарів тканини сухожилкових струн у диференціації її тканинної організації.

Висновки. Таким чином, отримані дані проведених досліджень із використанням методу лазерної поляриметрії підтвердили дані світлової мікроскопії про будову типових сухожилкових струн атріовентрикулярних клапанних апаратів серця новонароджених. Даний метод дає можливість розрізнити у складі сухожилкових струн волокнисті компоненти міжклітинної речовини сполучної тканини та скоротливі кардіоміоцити, а також диференціювати їх на два типи сухожилкових струни фіброзно-м'язового та фіброзного.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані можуть бути підґрунтям для морфологічної діагностики стану сухожилкових струн дітей у нормі та при аномаліях клапанного апарату серця дітей з подальшою розробкою адекватних методів профілактики та лікування серцево-судинних захворювань.

Список літератури

1. Касьянова АЮ, Лебідь ІГ. Медико-психологічні особливості якості життя молодих дорослих пацієнтів із прооперованими вродженими вадами серця. Журнал клінічних та експериментальних досліджень. 2014;2(3):365-72.
2. Сивівська Р. Морфологічні особливості клапанних апаратів серця людини й експериментальних тварин у нормі та за умов впливу патогенних чинників. Праці НТШ Медичні науки. 2018;54(2):26-32.
3. Попадинець ОГ, Саган ОВ, Дубина НМ. Клапани серця людини: розвиток, макро- та мікроскопічна будова, особливості кровопостачання. Буковинський медичний вісник. 2014;18(4):212-16.
4. Сивівська РР. Макро-, мікро- та ультраструктурна організація тристулкового та двостулкового клапанів серця. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2018;17(4):24-9.
5. Hosapatna M, Souza AD, Ankolekar VH. Morphology of the papillary muscles and the chordae tendineae of the ventricles of adult human hearts. Cardiovascular pathology. 2022;56(4):107383. doi: 10.1016/j.carpath.2021.107383.
6. Ross CJ, Zheng J, Ma L, Wu Y, Lee C-H. Mechanics and Microstructure of the Atrioventricular Heart Valve Chordae Tendineae: A Review. Bioengineering (Basel). 2020;7(1):25. doi: 10.3390/bioengineering7010025.
7. Пукас КВ, Лазоришинець ВВ. Клапанозберігаючі операції на хордо-папілярному континуумі при протезуванні мітрального клапана. Клінічна хірургія. 2020;87(1-2):8-10.
8. Chen S, Sari CR, Gao H, Lei Y, Segers P, De Beule M, et al. Mechanical and morphometric study of mitral valve chordae tendineae and related papillary muscle. J Mech Behav Biomed Mater. 2020;111:104011. doi: 10.1016/j.jmbm.2020.104011.

9. Серцево-судинні захворювання — головна причина смерті українців. Висновки з дослідження глобального тягаря хвороб у 2019 році [Интернет]. [Цитовано 2021 січень 04]. Доступно: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>.
10. Бачинський ВТ, Ванчуляк ОЯ, Сивокоровська А-ВС, Гараздюк МС, Паливода ОГ. Перспективи використання лазерних поляриметричних методів дослідження біотканин та середовищ організму людини. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української стоматологічної академії. 2015;15(3):193-98.
11. Ушенко ОГ, Пішак ВП, Пересунько ОП, Ушенко ЮО. Поляризаційна корелометрія біологічних тканин людини. Чернівці: Рута; 2007. 606 с.

References

1. Kas'ianova AIu, Lebid' IH. Medyko-psykholohichni osoblyvosti yakosti zhyttia molodykh doroslykh patsientiv iz prooperovanymu vrodzhenymu vadamy sertsia [Medical and psychological characteristics of the quality of life of young adult patients with operated on congenital heart defects]. Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen'. 2014;2(3):365-72. (in Ukrainian).
2. Symivs'ka R. Morfolohichni osoblyvosti klapannykh aparativ sertsia liudyny y eksperymental'nykh tvaryn u normi ta za umov vplyvu patohennykh chynnykiv [Morphological features of the valvular apparatus of the human heart and experimental animals in normal conditions and under the influence of pathogenic factors]. Pratsi NTSh Medychni nauky. 2018;54(2):26-32. (in Ukrainian).
3. Popadynets' OH, Sahan OV, Dubyna NM. Klapany sertsia liudyny: rozvytok, makro- ta mikroskopichna budova, osoblyvosti krovopostachannia [Human heart valves: development, macro- and microscopic structure, features of blood supply]. Bukovyns'kyi medychnyi visnyk. 2014;18(4):212-16. (in Ukrainian).
4. Symivs'ka RR. Makro-, mikro- ta ul'trastrukturna orhanizatsiia trystulkovoho ta dvostulkovoho klapany sertsia [Macro-, micro- and ultrastructural organization of tricuspid and bicuspid heart valves]. Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia. 2018;17(4):24-9. (in Ukrainian).
5. Hosapatna M, Souza AD, Ankolekar VH. Morphology of the papillary muscles and the chordae tendineae of the ventricles of adult human hearts. Cardiovascular pathology. 2022;56(4):107383. doi: 10.1016/j.carpath.2021.107383.
6. Ross CJ, Zheng J, Ma L, Wu Y, Lee C-H. Mechanics and Microstructure of the Atrioventricular Heart Valve Chordae Tendineae: A Review. Bioengineering (Basel). 2020;7(1):25. doi: 10.3390/bioengineering7010025.
7. Pukas KV, Lazoryshynets' VV. Klapanozberihaiuchi operatsii na khordo-papiliarnomu kontynuumi pry protezuvanni mitral'noho klapana [Valve Preservation operations on the chordo-papillary continuum during mitral valve prosthetics]. Klinichna khirurhiia. 2020;87(1-2):8-10. (in Ukrainian).
8. Chen S, Sari CR, Gao H, Lei Y, Segers P, De Beule M, et al. Mechanical and morphometric study of mitral valve chordae tendineae and related papillary muscle. J Mech Behav Biomed Mater. 2020;111:104011. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.104011.
9. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia — holovna prychna smerti ukrainsiv. Vysnovky z doslidzhennia hlobal'noho tiaharia khvorob u 2019 rotsi [Cardiovascular diseases are the main cause of death of Ukrainians. Findings from the Global Burden of Disease Study 2019] [Internet]. [Cited 2021 Jan 04]. Available from: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>. (in Ukrainian).
10. Bachyns'kyi VT, Vanchuliak OIa, Syvokorovs'ka A-VS, Harazdiuk MS, Palyvoda OH. Perspektyvy vykorystannia lazernykh poliarmetrychnykh metodiv doslidzhennia biotkanyh ta seredovysch orhanizmu liudyny [Prospects for the use of laser polarimetric methods for the study of biotissues and environments of the human body]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrains'koi stomatolohichnoi akademii. 2015;15(3):193-98. (in Ukrainian).
11. Ushenko OH, Pishak VP, Peresun'ko OP, Ushenko YuO. Poliaryzatsiina korelometriia biolohichnykh tkanyh liudyny [Polarization correlometry of human biological tissues. Chernivtsi: Ruta; 2007. 606 p. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Пентелейчук Наталія Петрівна – канд.біол.наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Семенюк Тетяна Олексіївна – канд.мед.наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Ходоровська Алла Анатоліївна – канд.мед.наук, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Information about the authors

Penteleichuk Nataliia Petrivna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Semeniuk Tetiana Oleksiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Khodorovska Alla Anatoliivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 12.03.24

Рецензент – проф. Присяжнюк В.П.

© Н.П. Пентелейчук, Т.О.Семенюк, А.А. Ходоровська, 2024

ПОРІВНЯЛЬНА МОРФОЛОГІЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО АНГІОГЕНЕЗУ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ ТА СВИНІ СВІЙСЬКОЇ (*SUS DOMESTICA*)

О.В. Цигикало, К.А. Владиченко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: порівняльна анатомія, ембріологія, сечостатева система, ембріогенез, свиня свійська, людина.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 88-95.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.14

E-mail:

tsyhykalo.olexandr@bsmu.edu.ua,
vladychenko75@gmail.com

Резюме. У дослідженнях остаточно не з'ясовано процес ангиогенезу в нирках, які формуються. Оскільки не існує детальних досліджень мікроциркуляторного русла мезонефроса ссавців, це становить фундаментальний інтерес. Виявлена здатність стимулювати локальний ангиогенез та життєвись з відповідного судинного русла створює потенціал для трансплантації метанефроса, що є важливим для практичної медицини. Тому поглиблення знань про особливості топографо-анатомічних перетворень органів і структур сечової системи людини та свині свійської може допомогти у вирішенні клінічного завдання – розвитку ксенотрансплантології нирки.

Мета роботи – визначити особливості джерел закладки та хронологічну послідовність топографо-анатомічних перетворень органів і структур сечової системи людини та свині свійської.

Матеріал і методи. Досліджено препарати 12 передплідів людини та 8 – свині свійської. Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження, який включає мікроскопію, тривимірне реконструювання, морфометрію та статистичний аналіз. Періодизацію пренатального розвитку з позицій порівняльної морфології проводили за стадіями Карнегі.

Результати. До стадії розвитку CS19 у передпліда людини від аорти до краніальних відділів первинних нирок відходять чотири пари мезонефричних артерій. Приносна артеріола мезонефроса коротка та закінчується клубочком. Артерії в мезонефросі передпліда людини демонструють тенденцію до дихотомічного галузження. Мезонефроси людини та свині свійської містили добре розвинені клубочки в медіальних частинах, які розташовані відносно близько до аорти. Чотири добре розвинені бічні гілки аорти постачали мезонефральні клубочки до CS19 і вісім артерій після CS19, тоді як венозна мережа охоплювала канальці. Між CS16 і CS18 мезонефральна протока поступово змінила положення з дорсолатерального на вентролатеральний відносно мезонефроса в людини і навіть на вентромедіальне розташування в ембріонів свині свійської (між CS16 і CS19). В ембріонів людини невеликі гілки, що відходять від каудальних кардинальних вен, які перетинають мезонефрос, з'явилися на CS15, тоді як такі гілки вже були помічені в ембріонах свині свійської на CS11. Субкардинальні вени наявні по всій довжині мезонефроса в ембріонів свині свійської, але в ембріонів людини лише в каудальній половині мезонефроса. Відсутність цієї мережі в краніальній частині мезонефроса людини на CS15 може бути раннім маркером майбутньої регресії краніальній частині мезонефроса. Краніальна регресія мезонефроса людини починається на CS15, тоді як у свині свійської пізніше – на CS19. Використання програмного забезпечення для 3D-реконструкції дозволило оцінити судинну архітектуру та її відносне положення щодо інших органів під час розвитку без порушення просторового розташування ембріона.

Висновки. Використання шкали Карнегі для оцінки хронологічної послідовності топографо-анатомічних перетворень органів і структур сечової системи людини та свині свійської дає змогу проводити адекватне порівняння морфологічних структур. Перебудова артеріального кровопостачання, а саме – міжкардинальні анастомози до судин пуповини – вперше з'явилися в ембріонів людини на CS15, а в ембріонів свині свійської – на CS21. В ембріонів людини та свині свійської перша поява цих анастомозів збіглася з початком регресії мезонефроса. Раннім маркером майбутньої регресії краніальній частині мезонефроса людини на CS15 може бути регресія венозної мережі в цій ділянці.

COMPARATIVE MORPHOLOGY OF PRENATAL ANGIOGENESIS OF THE URINARY SYSTEM OF HUMANS AND DOMESTIC PIG (*SUS DOMESTICA*)

O.V. Tsyhykalo, K.A. Vladychenko

Key words: comparative anatomy, embryology, urogenital system; embryogenesis, domestic pig, human.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 88-95.

Resume. Research has not conclusively clarified the process of angiogenesis in the kidneys that are being formed. Since there are no detailed studies of the microcirculatory bed of the mammalian mesonephros, this is of fundamental interest. The revealed ability to stimulate local angiogenesis and feed from the appropriate vascular bed creates the potential for metanephros transplants, which is important for practical medicine. Therefore, deepening knowledge about the peculiarities of topographical and anatomical transformations of organs and structures of the urinary system of humans and domestic pigs can help in solving the clinical task - the development of kidney xenotransplantation.

The aim of the study. The purpose of the work is to determine the peculiarities of the sources of the bookmark and the chronological sequence of topographical and anatomical transformations of the organs and structures of the urinary system of humans and domestic pigs.

Material and methods. Specimens of 12 human and 8 domestic pig pre-fetuses were studied. A set of morphological research methods was applied, which included microscopy, three-dimensional reconstruction, morphometry and statistical analysis. Periodization of prenatal development from the standpoint of comparative morphology was carried out according to Carnegie stages.

The results. By the stage of CS19 development in the human fetus, four pairs of mesonephric arteries depart from the aorta to the cranial divisions of the primary kidneys. The supply arteriole of the mesonephros is short and ends with a glomerulus. Arteries in the mesonephros of the human fetus show a tendency to dichotomous branching. Human and domestic pig mesonephros contained well-developed glomeruli in the medial parts, which are located relatively close to the aorta. Four well-developed aortic lateral branches supplied the mesonephric glomeruli before CS19 and eight arteries after CS19, while the venous network covered the tubules. Between CS16 and CS18, the mesonephric duct gradually changed its position from dorsolateral to ventrolateral relative to the human mesonephros and even to a ventromedial position in domestic pig embryos (between CS16 and CS19). In human embryos, small branches arising from the caudal cardinal veins that cross the mesonephros appeared at CS15, whereas such branches were already seen in domestic pig embryos at CS11. Subcardinal veins are present along the entire length of the mesonephros in domestic pig embryos, but in human embryos only in the caudal half of the mesonephros. The absence of this network in the cranial part of the human mesonephros at CS15 may be an early marker of future regression of the cranial part of the mesonephros. Cranial regression of the human mesonephros begins at CS15, while that of the domestic pig occurs later at CS19. The use of 3D reconstruction software allowed the assessment of vascular architecture and its relative position to other organs during development without disturbing the spatial arrangement of the embryo.

Conclusions. The use of the Carnegie scale to assess the chronological sequence of topographic and anatomical transformations of the organs and structures of the urinary system of humans and domestic pigs makes it possible to conduct an adequate comparison of morphological structures. Reorganization of the arterial blood supply, namely, intercardinal anastomoses to the vessels of the umbilical cord, first appeared in human embryos at CS15, and in domestic pig embryos at CS21. In human and domestic pig embryos, the first appearance of these anastomoses coincided with the beginning of regression of the mesonephros. An early marker of the future regression of the cranial part of the human mesonephros at CS15 may be the regression of the venous network in this area.

Вступ. У лікуванні термінальної стадії хронічної хвороби нирок використовують трансплантації органів, але ця методика обмежена їх кількістю, доступних для реципієнтів. Дефіцит донорських органів є глобальною медико-соціальною проблемою, яка поки не має ефективного вирішення. Одним із

Оригінальні дослідження

шляхів подолання цих труднощів могло би стати використання ксенотрансплантації нирок. Клінічні випробування демонструють значні проблеми використання ниркових ксенотрансплантатів від донорів-приматів [1–6].

Потенційним розв'язком цієї проблеми може стати створення міжвидових химер за участю ссавців, шляхом доповнення ембріонів тварин плюрипотентними стовбуровими клітинами людини з редагованим геномом. Проводяться експериментальні дослідження з міжвидового органогенезу, які демонструють можливість цього процесу між мишами та щурами для таких органів, як підшлункова залоза, вишочкова залоза та нирки. Свиня свійська є перспективною моделлю для вирощування людських органів, урахувавши їх схожість з людьми в ембріональному розвитку, фізіології та розмірі органів [7–12].

Узагальнення результатів досліджень про архітектуру та ультраструктурну будову мезонефроса свині свійської виявило недостатні дані про процес ангиогенезу в цьому органі. Основні судини, що живлять мезонефрос та метанефрос, починаються з ембріональної аорти через процес ангиогенезу. Предметом дискусій є варіанти ангиогенезу: чи виникає судинна система мезонефроса та метанефроса виключно через ангиогенний процес з ембріональної аорти, чи беруть у цьому участь ендотеліальні клітини, що знаходяться безпосередньо в мезонефросі та метанефросі. Встановлено, що під час свого розвитку метанефрос свині свійської отримує більшу частину своєї судинної мережі з аорти, що розвивається. Ця морфологічна особливість – стимулювати локальний ангиогенез та отримувати живлення з відповідного судинного русла – створює потенціал для трансплантацій метанефроса [6].

З'ясування і порівняння етапів ангиогенезу мезонефроса та метанефроса людини та свині свійської допоможе визначити найбільш оптимальні терміни для трансплантації людям. Існує теоретичне підґрунтя, яке дозволяє вважати, що трансплантація на стадії мезонефроса та метанефроса потребуватиме меншої імуносупресії порівняно з тією, яка зараз використовується під час трансплантації дефінітивної нирки [13, 14].

Дослідники вказують на те, що трансплантація невазуляризованих органів або клітинних субстанцій від свині свійської до приматів не викликає надгострого або гострого васкулярного відторгнення. Експерименти з фетальними острівцями Лангерганса свині свійської демонструють можливість трансплантації людині, не викликаючи гіпергострого або гострого васкулярного відторгнення. Теоретично, невазуляризована фетальна нирка свині свійської буде виконувати свої функції після трансплантації. Можливість використання такої стратегії замість трансплантації розвинених нирок є предметом дослідження протягом принаймні двох десятиліть [6, 15].

На відміну від розвинених нирок, метанефрос

вазуляризовано мінімально. Оскільки васкуляризацію метанефроса свинячого плода остаточно не сформовано, можна очікувати, що він не буде піддаватися гострому відторгненню після трансплантації приматам або людям [16].

У дослідженнях остаточно не з'ясовано процес ангиогенезу в нирках, які формуються. Оскільки не існує детальних досліджень мікроциркуляторного русла мезонефроса ссавців, це становить фундаментальний інтерес. Виявлена здатність стимулювати локальний ангиогенез та жити з відповідного судинного русла створює потенціал для трансплантацій метанефроса, що є важливим для практичної медицини. Тому поглиблення знань про особливості топографо-анатомічних перетворень органів і структур сечової системи людини та свині свійської може допомогти у вирішенні клінічного завдання – розвитку ксенотрансплантології нирки.

Мета роботи – визначити особливості джерел закладки та хронологічну послідовність топографо-анатомічних перетворень кровопостачання структур сечової системи людини та свині свійської.

Матеріал і методи. Досліджено препарати 12 передплідів людини та 8 – свині свійської. Застосовано комплекс методів морфологічного дослідження, який включав мікроскопію, тривимірне реконструювання, морфометрію та статистичний аналіз. Періодизацію пренатального розвитку з позицій порівняльної морфології проводили за стадіями Карнегі (CS) (табл.).

Таблиця

Вікова періодизація пренатального розвитку людини та свині свійської за стадіями Карнегі

Стадія Карнегі (CS)	Людина		Свиня свійська	
	Дні	ТКД, мм	Дні	ТКД, мм
CS11	29	3.2	16	4.5
CS12	30	3.9	17	5
CS13	32	4.9	18	4
CS14	34	6.5	19	7
CS15	36	7.8	21	9
CS16	39	9.6	22	11
CS17	41	12.2	23	13
CS18	44	14.9	24	15
CS19	46	18.2	26	18
CS20	49	20.7	28	21
CS21	51	22.9	29	23
CS22	54	25.5	31	27
CS23	56	28.8	33	30

Дослідження виконані з дотриманням основних положень Резолюції Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001), ICH GCP (1996), Конвенції Європейського Союзу про права людини та біомедицину (1997), Гельсінкської декларації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людей (1964-2008), Директив ЄС № 609 (1986), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009, № 944 від

14.12.2009, № 616 від 03.08.2012 та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.).

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено аналіз топографії судин у поперековій ділянці передплідів свині свійської та людини для вивчення та порівняння аспектів походження та розвитку судинної сечової системи.

Судинне постачання мезонефроса як перехідного органа відрізняється від кровопостачання метанефроса насамперед кількістю артерій. До стадії розвитку CS19 у передпліда людини від аорти до краніальних відділів первинних нирок відходять чотири пари мезонефричних артерій. Приносна артеріола мезонефроса коротка та закінчується клубочком. Еферентні артеріоли мезонефроса більші, ніж у метанефросах, спостерігаються до п'яти на кожен мезонефрос. Діаметр цих артерій у проксимальній частині дещо перевищує такий при входженні в паренхіму первинної нирки (рис. 1). Артерії в мезонефросі передпліда людини демонструють тенденцію до дихотомічного галузження.

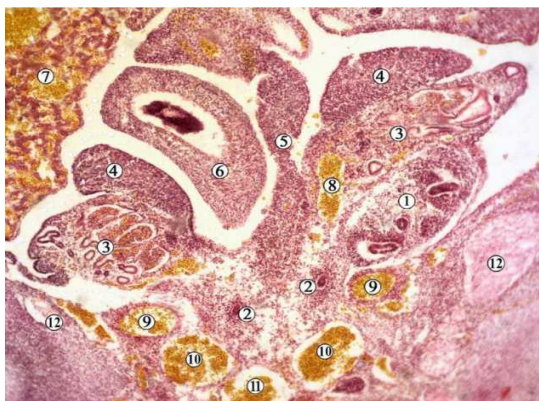


Рис. 1. Фронтальний зріз органів таза передпліда людини на стадії CS18 (16,0 мм ТКД, 7-й тиждень ВУР). Забарвлення за методом Ван Гізона. Фото мікропрепарату. Зб. x50: 1 – метанефрос; 2 – сечовід; 3 – мезонефрос; 4 – гонада; 5 – вентральна брижа; 6 – середня кишка; 7 – печінка; 8 – аорта з лівою нирковою артерією; 9 – пупкова артерія (сегмент зачатка загальної клубової артерії); 10 – задня кардинальна вена; 11 – пупкова вена; 12 – клубова кістка

Вени мезонефросів об'єднуються, утворюючи два великі стовбури в кожній половині тіла після виходу з ділянки воріт органа (рис. 2). Зазвичай чотири притоки мезонефральних вен від краніальних двох третин органа утворюють загальний стовбур на вентральній поверхні дефінітивної нирки та впадають у задні кардинальні вени. Біля краніальної частини мезонефроса утворюється венозний стовбур, який включає в себе верхні мезонефральні вени, вени дефінітивної нирки та надниркової залози. Вени, що відходять від каудальної третини мезонефроса,

зливаються, утворюючи більш короткі стовбури, які впадають у субкардинальні вени.

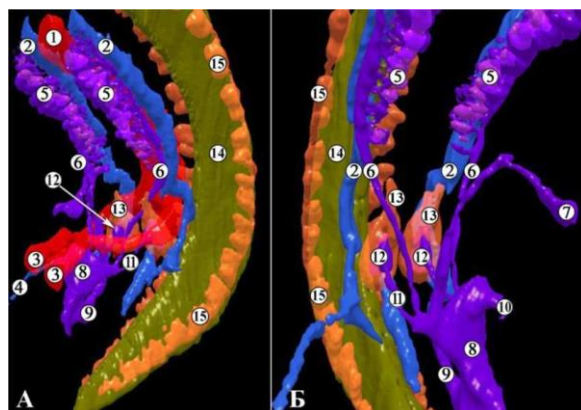


Рис. 2. Тривимірна комп'ютерна реконструкція структур нижньої частини тіла зародка людини на стадії CS15 (7,5 мм ТКД, середина 5-го тижня ВУР).

А – ліва передньобічна проекція, Б - права передньобічна проекція. Зб. x40: 1 – дорзальна аорта; 2 – задня кардинальна вена; 3 – пупкова артерія; 4 – пупкова вена; 5 – мезонефральні каналці та клубочки; 6 – мезонефральна протока; 7 – протока алантоїса; 8 – сечостатева пазуха; 9 – зачаток прямої кишки; 10 – сечова протока; 11 – сечовід; 12 – ниркова миска; 13 – ниркова паренхіма; 14 – нервова трубка; 15 – спинномозкові вузли

Для порівняння розвитку венозної системи ембріонів свині свійської та людини були обрані подібні стадії Карнегі (CS). Мезонефрос в ембріонів свині свійської простягається між T1 і S2 від CS13 до CS16 (рис. 3). Під час CS19 краніальна межа мезонефроса в ембріонів свині свійської розташовується на рівні T2 і регресує далі до T7 на CS21 і до L3 на CS23. Каудальна мезонефральна межа простягається до S3 (рис. 4).



Рис. 3. Сагітальний зріз передпліда свині свійської на стадії CS14. Забарвлення гематоксилином і еозином. Фото мікропрепарату. Зб. x50: 1 – аорта; 2 – мезонефрос; 3 – пупкові судини; 4 – серце; 5 – печінка; 6 – первинна кишка; 7 – мезонефральні артерії; 8 – хребтовий стовп

Оригінальні дослідження

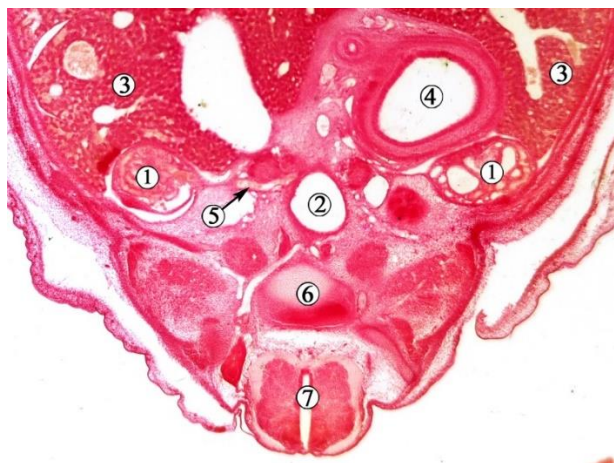


Рис. 4. Фронтальний зріз передплода свині свійської на стадії CS23. Забарвлення гематоксилином і еозином. Фото мікропрепарату. Зб. x50: 1 – мезонефрос; 2 – пупкова вена; 3 – печінка; 4 – шлунок; 5 – мезонефральна вена; 6 – тіло S1 хребця; 7 – спинний мозок

Мезонефроси людини та свині свійської містили добре розвинені клубочки в медіальних частинах, які розташовані відносно близько до аорти (рис. 5). Чотири добре розвинені бічні гілки аорти постачали мезонефральні клубочки до CS19 і вісім артерій після CS19, тоді як венозна мережа охоплювала каналці. Між CS16 і CS18 мезонефральна протока поступово змінила положення з дорсолатерального на вентролатеральний відносно мезонефроса в людини і навіть на вентромедіальне розташування в ембріонів свині свійської (між CS16 і CS19). Ці зміни в положенні мезонефральної протоки вказують на те, що мезонефрос людини та свині свійської розширився переважно в дорсальній частині. В ембріонів людини невеликі гілки, що відходять від каудальних кардинальних вен, які перетинають мезонефрос, з'явилися на CS15, тоді як такі гілки вже були помічені в ембріонах свині свійської на CS11. Субкардинальні вени наявні по всій довжині мезонефроса в ембріонів свині свійської, але в ембріонів людини лише в каудальній половині мезонефроса. Відсутність цієї мережі в краніальній частині мезонефроса людини на CS15 може бути раннім маркером майбутньої регресії краніальної частини мезонефроса. Краніальна регресія мезонефроса людини починається на CS15, тоді як у свині свійської пізніше – на CS19.

Міжкардинальні анастомози до судин пуповини вперше з'являються в ембріонів людини на CS15, а в ембріонів свині свійської – на CS21. В обох видів перша поява цих анастомозів збіглася з початком регресії мезонефроса. Особливістю змін ангіоархітектури венозної системи в ембріонів свині свійської є тимчасовий розвиток вентральних і бічних мезонефральних вен всередині порівняно великого мезонефроса та дуже пізній розвиток міжкардинального венозного анастомозу до судин пуповини на CS21 при зіставленні з людиною.

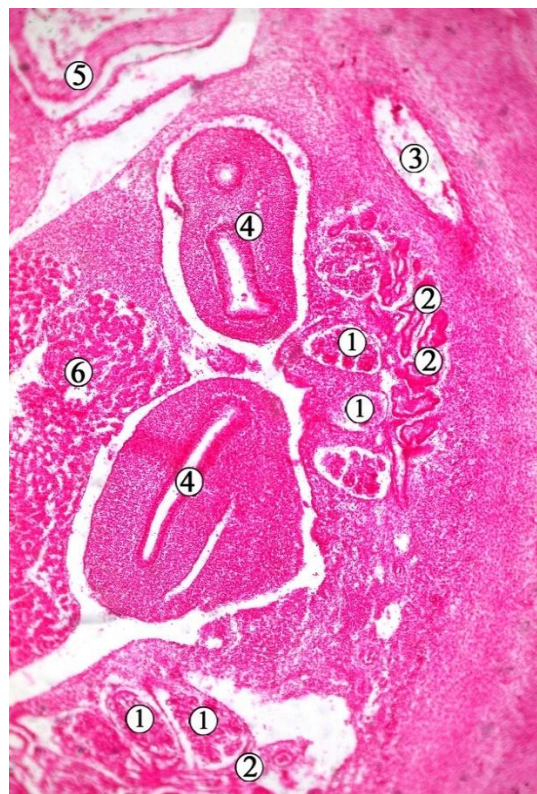


Рис. 5. Сажітальний зріз передплода свині свійської на стадії CS19. Забарвлення гематоксилином і еозином. Фото мікропрепарату. Зб. x70: 1 – клубочки мезонефроса; 2 – каналці мезонефроса; 3 – аорта; 4 – первинна кишка; 5 – серце; 6 – печінка

Обговорення. У дослідженні морфогенезу судин свині свійської у мезонефральній ділянці висловлено думку про можливі дві моделі ангіогенезу – супракардинальну та сакрокардинальну [17, 18]. На цей час немає остаточної загальноприйнятої теорії щодо ремоделювання судин на рівні мезонефроса під час ембріонального періоду онтогенезу. Низка дослідників вказують, що на транспозицію судин значний вплив мають пупкові артерії [18, 21, 22].

Зміни конфігурації вен внаслідок морфогенезу мезонефроса та метанефроса призводять до конфігурації, описаної як супракардинальні вени на стадії CS19 (ТКД 17–19 мм) ембріона свині, або крижово-кардинальні вени на стадії CS16 (ТКД 9 мм) ембріонів людини [19, 20].

Незважаючи на міжвидові відмінності тім'яно-куприкової довжини у внутрішньоутробному періоді розвитку людини та свині свійської, стадійність розвитку судинної архітектури за шкалою Карнегі збігається з видоспецифічною періодизацією розвитку сечовидільної системи [20].

Дослідники стверджують, що венозний відтік з мезонефроса здійснюється за допомогою вен, які тимчасово утворюють анастомози з венами азігоса, тоді як Грюнвальд заперечував ці дані. Дотепер остаточно не відображено точного процесу розвитку та

регресії судин в ембріональному періоді онтогенезу [20–22].

На сучасному етапі розвитку ксенотрансплантології нирки поглиблення знань про особливості етапів ангиогенезу мезонефроса та метанефроса людини і свині свійської допоможе покращити результати трансплантації нирки [1–12, 16].

Використання програмного забезпечення для 3D-реконструкції дозволило оцінити судинну архітектуру та її відносне положення щодо інших органів під час розвитку без порушення просторового розташування ембріона. Перспективним для подальших досліджень є поєднання неінвазивних 3D-технік, таких як мікрокомп'ютерна томографія (СТ), мікромагнітно-резонансна томографія (МРТ) або оптична проєкційна томографія (ОПТ). Незважаючи на те, що КТ є рентгеновською технологією, її можна використовувати для візуалізації зразків м'яких тканин. Практичному використанню МРТ додатково заважає висока вартість обладнання в поєднанні з часто поганою роздільною здатністю. ОПТ є найбільш доцільним методом для візуалізації внутрішньої структури ембріона, але метод обмежений зразками розміром понад 0,5 мм [21].

Морфогенез судинної системи ембріонів свавців є складним процесом, який передбачає формування та регресію судин у чітко визначеному порядку. Через складність цього процесу варіації ангиогенезу трапляються часто. Існують численні гіпотези про механізми, що призводять до аномалій розвитку судин сечової системи, але нормальний ембріональний розвиток судинної системи ще не повністю з'ясовано [22].

Компіляція результатів досліджень про архітектуру

нефрону й ультраструктуру нефрону в мезонефросі свині виявила недостані дані про процес ангиогенезу в цьому органі. Оскільки не існує детальних досліджень мікроциркуляторного русла мезонефроса свавців, це становить фундаментальний інтерес.

Висновки

1. Використання шкали Карнегі для оцінки хронологічної послідовності топографо-анатомічних перетворень органів і структур сечової системи людини та свині свійської дає змогу проводити адекватне порівняння морфологічних структур.

2. Відсутність венозної мережі в краніальній частині мезонефроса людини на CS15 може бути раннім маркером майбутньої регресії краніальній частині мезонефроса. Краніальна регресія мезонефроса людини починається на CS15, тоді як у свині свійської пізніше – на CS19.

3. Перебудова артеріального кровопостачання, а саме – міжкардинальні анастомози до судин пуповини – вперше з'явилися в ембріонів людини на CS15, а в ембріонів свині свійської – на CS21. В ембріонів людини та свині свійської перша поява цих анастомозів збіглася з початком регресії мезонефроса.

Перспективи подальших досліджень. Компіляція результатів дослідження за допомогою неінвазивних 3D-технік, таких як мікрокомп'ютерна томографія, мікромагнітно-резонансна томографія та оптична проєкційна томографія, дозволить більш точно досліджувати топографо-анатомічні перетворення органів і структур сечової системи.

Поглиблення знань про особливості етапів ангиогенезу мезонефроса та метанефроса людини і свині свійської допоможе у вирішенні клінічного завдання – розвитку ксенотрансплантології нирки.

References

1. Rodger D, Hurst DJ, Cooper DK. Xenotransplantation: A historical-ethical account of viewpoints. *Xenotransplantation*. 2023 Mar;30(2):e12797. DOI: 10.1111/xen.12797.
2. Hurst DJ, Padilla LA, Cooper DKC, Paris W. Scientific and psychosocial ethical considerations for initial clinical trials of kidney xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2022 Jan;29(1):e12722. DOI: 10.1111/xen.12722.
3. Rodger D, Cooper DKC. Kidney xenotransplantation: Future clinical reality or science fiction? *Nurs Health Sci*. 2023 Mar;25(1):161-70. DOI: 10.1111/nhs.12994.
4. Cooper DKC, Hara H, Iwase H, Yamamoto T, Jagdale A, Kumar V, et al. Clinical Pig Kidney Xenotransplantation: How Close Are We? *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jan;31(1):12-21. DOI: 10.1681/ASN.2019070651.
5. Yu XH, Deng WY, Jiang HT, Li T, Wang Y. Kidney xenotransplantation: Recent progress in preclinical research. *Clin Chim Acta*. 2021 Mar;514:15-23. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.028.
6. Hammerman MR. Transplantation of embryonic kidneys. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(6):599-612. DOI: 10.1042/cs1030599.
7. Wang J, Xie W, Li N, Li W, Zhang Z, Fan N, et al. Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation. *Cell Stem Cell*. 2023 Sep 7;30(9):1235-45.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2023.08.003.
8. Dos Santos RMN. Kidney Xenotransplantation: Are We Ready for Prime Time? *Curr Urol Rep*. 2023 Jun;24(6):287-97. DOI: 10.1007/s11934-023-01156-7.
9. Cooper DKC, Hara H, Iwase H, Yamamoto T, Wang ZY, Jagdale A, et al. Pig kidney xenotransplantation: Progress toward clinical trials. *Clin Transplant*. 2021 Jan;35(1):e14139. DOI: 10.1111/ctr.14139.
10. Wang J, Liu M, Zhao L, Li Y, Zhang M, Jin Y, et al. Disabling of nephrogenesis in porcine embryos via CRISPR/Cas9-mediated SIX1 and SIX4 gene targeting. *Xenotransplantation*. 2019 May;26(3):e12484. DOI: 10.1111/xen.12484.
11. Cowan PJ, Hawthorne WJ, Nottle MB. Xenogeneic transplantation and tolerance in the era of CRISPR-Cas9. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Feb;24(1):5-11. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000589.
12. Ryczek N, Hryhorowicz M, Zeyland J, Lipiński D, Słomski R. CRISPR/Cas Technology in Pig-to-Human Xenotransplantation Research. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 21;22(6):3196. DOI: 10.3390/ijms22063196.
13. Dekel B, Burakova T, Arditti F, Reich-Zeliger S, Milstein O, Aviel-Ronen S, et al. Human and porcine early kidney precursors as a new source for transplantation. *Nat Med*. 2003;9(1):53-60. doi: 10.1038/nm812.
14. Lucander ACK, Nguyen H, Foote JB, Cooper DKC, Hara H. Immunological selection and monitoring of patients undergoing pig kidney transplantation. *Xenotransplantation*. 2021 Jul;28(4):e12686. DOI: 10.1111/xen.12686.

Оригінальні дослідження

15. Li P, Zhang W, Smith LJ, Ayares D, Cooper DKC, Ekser B. The potential role of 3D-bioprinting in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Oct;24(5):547-54. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000684.
16. Hammerman MR. Xenotransplantation of developing kidneys. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(4):601-6. DOI:10.1152/ajprenal.00126.2002.
17. Egerer G, Taugner R, Tiedemann K. Renin immunohistochemistry in the mesonephros and metanephros of the pig embryo. *Histochemistry*. 1984;81(4):385-90. DOI:10.1007/BF00514334.
18. Doménech-Mateu JM, Gonzalez-Compta X. Horseshoe kidney: A new theory on its embryogenesis based on the study of a 16-mm human embryo. *Anat Rec*. 1988;222(4):408-17. doi: 10.1002/ar.1092220413.
19. Tiedemann K, Egerer G. Vascularization and glomerular ultrastructure in the pig mesonephros. *Cell Tissue Res*. 1984;238(1):165-75. DOI: 10.1007/BF00215158.
20. Hikspoors JP, Mekonen HK, Mommen GM, Cornillie P, Köhler SE, Lamers WH. Infrahepatic inferior caval and azygos vein formation in mammals with different degrees of mesonephric development. *J Anat*. 2016 Mar;228(3):495-510. DOI: 10.1111/joa.12423.
21. Cornillie P, Van Den Broeck W, Simoens P. Three-dimensional reconstruction of the remodeling of the systemic vasculature in early pig embryos. *Microsc Res Tech*. 2008 Feb;71(2):105-11. DOI: 10.1002/jemt.20531.
22. Cornillie P, Van Den Broeck W, Simoens P. Origin of the infrarenal part of the caudal vena cava in the pig. *Anat Histol Embryol*. 2008 Oct;37(5):387-93. DOI: 10.1111/j.1439-0264.2008.00868.x.

References

1. Rodger D, Hurst DJ, Cooper DK. Xenotransplantation: A historical-ethical account of viewpoints. *Xenotransplantation*. 2023 Mar;30(2):e12797. DOI: 10.1111/xen.12797.
2. Hurst DJ, Padilla LA, Cooper DKC, Paris W. Scientific and psychosocial ethical considerations for initial clinical trials of kidney xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2022 Jan;29(1):e12722. DOI: 10.1111/xen.12722.
3. Rodger D, Cooper DKC. Kidney xenotransplantation: Future clinical reality or science fiction? *Nurs Health Sci*. 2023 Mar;25(1):161-70. DOI: 10.1111/nhs.12994.
4. Cooper DKC, Hara H, Iwase H, Yamamoto T, Jagdale A, Kumar V, et al. Clinical Pig Kidney Xenotransplantation: How Close Are We? *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jan;31(1):12-21. DOI: 10.1681/ASN.2019070651.
5. Yu XH, Deng WY, Jiang HT, Li T, Wang Y. Kidney xenotransplantation: Recent progress in preclinical research. *Clin Chim Acta*. 2021 Mar;514:15-23. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.028.
6. Hammerman MR. Transplantation of embryonic kidneys. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(6):599-612. DOI:10.1042/cs1030599.
7. Wang J, Xie W, Li N, Li W, Zhang Z, Fan N, et al. Generation of a humanized mesonephros in pigs from induced pluripotent stem cells via embryo complementation. *Cell Stem Cell*. 2023 Sep 7;30(9):1235-45.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2023.08.003.
8. Dos Santos RMN. Kidney Xenotransplantation: Are We Ready for Prime Time? *Curr Urol Rep*. 2023 Jun;24(6):287-97. DOI: 10.1007/s11934-023-01156-7.
9. Cooper DKC, Hara H, Iwase H, Yamamoto T, Wang ZY, Jagdale A, et al. Pig kidney xenotransplantation: Progress toward clinical trials. *Clin Transplant*. 2021 Jan;35(1):e14139. DOI: 10.1111/ctr.14139.
10. Wang J, Liu M, Zhao L, Li Y, Zhang M, Jin Y, et al. Disabling of nephrogenesis in porcine embryos via CRISPR/Cas9-mediated SIX1 and SIX4 gene targeting. *Xenotransplantation*. 2019 May;26(3):e12484. DOI: 10.1111/xen.12484.
11. Cowan PJ, Hawthorne WJ, Nottle MB. Xenogeneic transplantation and tolerance in the era of CRISPR-Cas9. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Feb;24(1):5-11. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000589.
12. Ryczek N, Hryhorowicz M, Zeyland J, Lipiński D, Słomski R. CRISPR/Cas Technology in Pig-to-Human Xenotransplantation Research. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 21;22(6):3196. DOI: 10.3390/ijms22063196.
13. Dekel B, Burakova T, Arditti F, Reich-Zeliger S, Milstein O, Aviel-Ronen S, et al. Human and porcine early kidney precursors as a new source for transplantation. *Nat Med*. 2003;9(1):53-60. doi: 10.1038/nm812.
14. Lucander ACK, Nguyen H, Foote JB, Cooper DKC, Hara H. Immunological selection and monitoring of patients undergoing pig kidney transplantation. *Xenotransplantation*. 2021 Jul;28(4):e12686. DOI: 10.1111/xen.12686.
15. Li P, Zhang W, Smith LJ, Ayares D, Cooper DKC, Ekser B. The potential role of 3D-bioprinting in xenotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Oct;24(5):547-54. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000684.
16. Hammerman MR. Xenotransplantation of developing kidneys. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(4):601-6. DOI: 10.1152/ajprenal.00126.2002.
17. Egerer G, Taugner R, Tiedemann K. Renin immunohistochemistry in the mesonephros and metanephros of the pig embryo. *Histochemistry*. 1984;81(4):385-90. DOI:10.1007/BF00514334.
18. Doménech-Mateu JM, Gonzalez-Compta X. Horseshoe kidney: A new theory on its embryogenesis based on the study of a 16-mm human embryo. *Anat Rec*. 1988;222(4):408-17. doi: 10.1002/ar.1092220413.
19. Tiedemann K, Egerer G. Vascularization and glomerular ultrastructure in the pig mesonephros. *Cell Tissue Res*. 1984;238(1):165-75. DOI: 10.1007/BF00215158.
20. Hikspoors JP, Mekonen HK, Mommen GM, Cornillie P, Köhler SE, Lamers WH. Infrahepatic inferior caval and azygos vein formation in mammals with different degrees of mesonephric development. *J Anat*. 2016 Mar;228(3):495-510. DOI: 10.1111/joa.12423.
21. Cornillie P, Van Den Broeck W, Simoens P. Three-dimensional reconstruction of the remodeling of the systemic vasculature in early pig embryos. *Microsc Res Tech*. 2008 Feb;71(2):105-11. DOI: 10.1002/jemt.20531.
22. Cornillie P, Van Den Broeck W, Simoens P. Origin of the infrarenal part of the caudal vena cava in the pig. *Anat Histol Embryol*. 2008 Oct;37(5):387-93. DOI: 10.1111/j.1439-0264.2008.00868.x.

Відомості про авторів

Цигикало О.В. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології і ембріології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Владиченко К. А. – канд. мед. наук, асистент кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Information about the authors

Tsyhykalo O. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>

Vladychenko K. – Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of General surgery, Urology and Neurosurgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8735>

Надійшла до редакції 10.03.24

Рецензент – проф. Проняєв Д.В.

© О.В. Цигикало, К.А. Владиченко, 2024

CONSIDERATION OF MORPHOLOGICAL-FUNCTIONAL CHANGES IN THE COMPONENTS OF CALOT'S TRIANGLE IN ACUTE CHOLECYSTITIS AND THEIR INFLUENCE ON THE SPECIFIC LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY TECHNIQUE IN PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS

V.K. Grodeckyi, V.D. Foundiur, A.G. Iftodiy, S.O. Yakobchuk, O.Y. Khomko, O.V. Foundiur

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: *cholecystectomy, laparoscopic cholecystectomy, Calo's triangle, acute and chronic calculous cholecystitis.*

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 2 (110). P. 96-103.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.15

E-mail:
grodeckyj.valentyn@bsmu.edu.ua
iftodiy.a@gmail.com
homko.oleg@bsmu.edu.ua

Abstract. *From 2018 to 2023, a study was conducted on 89 (100%) patients operated on for acute cholecystitis in the surgical department of the Storozhynets Multidisciplinary Hospital for Intensive Care.*

The goal is to study the clinical features of acute cholecystitis based on the results of surgical treatment in the general surgery department of a multidisciplinary district hospital for intensive care.

Materials and methods. *From 2018 to 2023, 89 patients who underwent surgery for acute cholecystitis were studied in the surgical department of the Storozhynets Multidisciplinary Hospital for Intensive Care. Clinical, laboratory, instrumental examinations, and surgical treatment were performed on 89 patients of various age groups (from 18 to 74 years) with manifestations of acute cholecystitis. The patients were divided into two groups. The diagnosis was confirmed clinically, laboratory, by instrumental methods, intraoperative examination, and histological study of the removed specimens. The state of changes in peripheral blood was assessed: the number of erythrocytes, hemoglobin content, number of leukocytes, leukocyte formula, erythrocyte sedimentation rate, and leukocyte intoxication index according to the Kalf-Kalif formula. Statistical processing of the material was performed using the t-test with the determination of the probability corresponding to the Student's t-criterion. When performing statistical processing, the arithmetic mean (M) and the reliability of differences in study results (p) relative to the indicators of different groups were calculated. The results were considered reliable when the confidence coefficient was less than or equal to 0.05.*

Results. *The results of our laparoscopic cholecystectomies for grade I and II (moderate) severity of acute cholecystitis (according to the International Classification) showed a quantitative advantage in prioritizing the laparoscopic method of surgical intervention. However, in the presence of a purulent-inflammatory process in the hepatobiliary zone, priority is given to performing cholecystectomy by the "open method," involving highly experienced surgeons in the surgical team. This option of cholecystectomy is advisable mainly for severe acute cholecystitis (stage III of the pathological process) with a purulent-necrotic process in the hepatobiliary zone detected at the preoperative stage and in the case of peritonitis. Contraindications for laparoscopic cholecystectomy include chronic duodenal obstruction, gangrenous-perforative cholecystitis, and diffuse peritonitis. Considering the features of surgical tactics for treating acute cholecystitis confirms the need for its differentiated determination based on already developed tactical and therapeutic recommendations, the effectiveness of which is evidenced by the accumulated experience of the international school of surgeons and confirmed by our clinical results.*

Conclusions. *1. Laparoscopic cholecystectomy is currently performed for both chronic and acute cholecystitis. 2. The most optimal time for performing "laparoscopic cholecystectomy" is the first two days from the onset of the inflammatory process in the gallbladder. 3. Performing laparoscopic cholecystectomy considering anatomical landmarks according to the recommendations for "safe cholecystectomy" by Steven Strasberg (1992, 1995 - SVS) and Gary G. Wind (1999) is an effective component of successful laparoscopic cholecystectomy for chronic cholecystitis and in the early stages of acute inflammatory processes in the gallbladder. 4. For acute destructive cholecystitis, the "elephant trunk" technique is practically preferred.*

РОЗГЛЯД МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У СКЛАДОВИХ ТРИКУТНИКА КАЛЛО ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СПЕЦИФІКУ ТЕХНІКИ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

В.К. Гродецький, В.Д. Фундюр, А.Г. Іфтодій, С.О. Якобчук, О.Й. Хомко, О.В. Фундюр

Ключові слова:

холецистектомія,
лапароскопічна
холецистектомія, трикутник
Калло, гострий та хронічний
калькульозний холецистит.

Буковинський медичний
вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110).
С. 96-103.

Резюме. З 2018 по 2023 рр. у хірургічному відділенні Сторожинецької багатoproфільної лікарні інтенсивного лікування провели дослідження 89 (100%) хворих, яких прооперували з приводу гострого холециститу.

Мета дослідження – вивчити особливості клінічного перебігу гострого холециститу за результатами операційного лікування, в умовах загально-хірургічного відділення багатoproфільної районної лікарні інтенсивного лікування.

Матеріал і методи. За період з 2018 по 2023 рр. у хірургічному відділенні Сторожинецької багатoproфільної лікарні інтенсивного лікування проведено дослідження 89 (100%) хворих, яких прооперовано з приводу гострого холециститу. Клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження та хірургічне лікування виконане 89 хворим різних вікових груп (від 18 до 74 років) із проявами гострого холециститу. Досліджувані хворі були розподілені на дві групи. Діагноз підтверджувався клінічно, лабораторно, інструментальними методами, інтраопераційним обстеженням та гістологічним дослідженням видалених препаратів. Проводили оцінку стану змін у периферичній крові: кількість еритроцитів, вміст гемоглобіну, кількість лейкоцитів, лейкоцитарну формулу, швидкість зсідання еритроцитів, лейкоцитарний індекс інтоксикації за формулою Kalf-Kalif. Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою t-тесту з визначенням імовірності, яка відповідає t-критерію Стюдента. При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), достовірність різниць результатів дослідження (p) відносно показників різних груп. Результати вважалися вірогідними у тому разі, коли коефіцієнт достовірності був менший або дорівнював 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати виконаних нами лапароскопічних холецистектомій при I та II (середньому) ступені тяжкості перебігу гострого холециститу (за Міжнародною класифікацією) сформували кількісну перевагу в пріоритеті вибору лапароскопічного способу операційного втручання. Однак, за умови прояву гнійно-запального процесу в гепатобіліарній зоні, пріоритетом є виконання холецистектомії «відкритим способом», із залученням до хірургічної бригади високодосвідчених хірургів. Такий варіант холецистектомії доцільно виконувати переважно при тяжкому перебігу гострого холециститу (III ст. розвитку патологічного процесу) з виявленим на доопераційному етапі гнійно-некротичним процесом у гепатобіліарній зоні та за умови перитоніту.

Протипоказанням до виконання лапароскопічної холецистектомії є хронічна дуоденальна непрохідність, гангренозно-перфоративний холецистит, розлитий перитоніт. Врахування особливостей хірургічної тактики лікування гострого холециститу підтверджує необхідність її диференційованого визначення на підставі вже опрацьованих тактико-лікувальних рекомендацій, ефективність яких засвідчена накопиченим досвідом міжнародної школи хірургів та підтверджена нашими клінічними результатами.

Висновки. 1. Лапароскопічну холецистектомію в сучасних умовах виконують як при хронічному, так і гострому холециститі. 2. Найбільш оптимальним терміном виконання операційного втручання «лапароскопічна холецистектомія» є перші дві доби від початку активізації запального процесу в жовчечному міхурі. 3. Виконання лапароскопічної холецистектомії з урахуванням анатомічних орієнтирів згідно з рекомендаціями з виконання «безпечної холецистектомії» за Стівеном Стразбергом (1992, 1995 р. – SVS) та Gary.G. Wind (1999 р.), є ефективною складовою успіху досконалого виконання лапароскопічної холецистектомії при хронічному холециститі та

Оригінальні дослідження

за умови активації гострого запального процесу на початковому етапі формування запального процесу в жовчному міхурі. 4. При гострому деструктивному холециститі практичну перевагу має методика «хобот слона».

Introduction. In Ukraine, 15-20% admitted into surgical department are the patients with acute inflammation of the gallbladder. 48 to 50% of them are 60-70-year old patients [2,3]. In acute cholecystitis, the dynamics of inflammatory process in the hepatobiliary area quickly acquires a dangerous manifestation of an infiltrative-inflammatory nature. Such changes in the area of Calot's triangle cause an increasing risk of sub- and postoperative complications [2-4]. This fact requires a clear differentiation of criteria to select tactical and therapeutic measures and consider sub-operative anatomical features for the safe performance of surgery [1, 2-3, 7].

Objective. To study peculiar features of the influence of pathomorphological changes in the area of Calot's triangle in acute destructive cholecystitis and determine the optimal list of criteria to perform safe cholecystectomy.

Materials and methods. 89 (100 %) patients operated on for acute cholecystitis were examined at the surgical department of Storozhynets Multidisciplinary Intensive Care Hospital from 2018 to 2023. The diagnosis was confirmed clinically, by means of laboratory and instrumental methods, intra-operation examination and histological studies of the specimens removed. 28 (31,46%) men and 61 (68,5 %) women were examined (Table 1).

Table 1

Distribution of patients by number and gender

Group of patients	Number of men	Number of women	General number of patients (n)
Examined patients	29 (32,58%)	60 (67,41%)	89 (100%)

Table 2

Distribution of patients of both groups by their age

N	Group of patients	Distribution by age				Age (M±m)
		18-44 years	45 -59 years	60-74 years	75-90 years	
Total number of patients	89 (100%)	4 (4,49%)	24 (26,96%)	61 (68,12%)	-	56±3,3

An average age of patients was 56±3,3 years (Table 2). The ratio of men to women was 1:2. The majority of patients were of a middle and old age groups from 45 to 74 years (on an average 56±3,3) (Table 3). 4 patients (4,49%) under 30 were operated on. The number of patients operated laparoscopically prevailed in their number and age – 77 patients (86,5%). 12 patients (13,48) underwent open surgery (Tables 1-2). The analysis of the study conducted indicated that the most probable time of hospitalization was 51±26 hours (from 24 to 78 hours) (Table 3), and the patients aged 60-74 prevailed (50 patients – 56,17%). Considering peculiarities of the manifestation of the disease and concomitant pathology, all the patients were prepared 12-24 hours before surgery. In case of a destructive process in the gallbladder, surgery was performed within 12 hours since the moment of admission to the hospital. When the disease lasted for 4-5 days resulting in the formation of an infiltrative process, comprehensive antibacterial therapy was conducted followed by individual determination of indications for surgery [4]. In case purulent-inflammatory process manifested in the hepatobiliary area with the signs of peritonitis, open cholecystectomy was prioritized involving highly qualified specialists into the team of surgeons. Chronic duodenal obstruction, gangrenous-perforating cholecystitis, and diffuse peritonitis were contraindications for performing laparoscopic cholecystectomy. In these cases, the surgery was exclusively open. During laparoscopic cholecystectomy, under conditions of an infiltrative process formed, puncture

decompression of the gallbladder with aspiration of its liquid contents was performed (Fig. 3-a).

When laparoscopic cholecystectomy was performed, a careful and step-by-step dissection of the elements of Calot's triangle was carried out with identification of its components. To remove destructively changed gallbladder auxiliary technical means were used, that made it impossible for infected biological components enter the abdominal cavity and operative wound. Those were a container, wound dilators adapted for laparoscopic access or operative-technical methods including extracorporeal removal of contents from the container due to elimination of the calculi with a Luer clamp, dilation and retraction of the paraumbilical access, and the use of aspiration devices. The anatomical landmarks for performing safe cholecystectomy recommended by Stephen Strasberg (in 1992, 1995 – SVS) and Gary.G. Wind (in 1999) were considered suboperatively [5, 11].

The main technical difficulties occurring when performing cholecystectomy in the examined patient with acute calculous cholecystitis were associated with sclerotic changes in the gallbladder and infiltrative process in the area of Calot's triangle (Table 4).

Different types of surgery in acute cholecystitis are demonstrated in Table 5.

The following tactic-therapeutic measures were carried out in surgery:

Laparoscopic cholecystectomy was performed as soon as possible before infiltrative or determined sclerotic changes were formed in the area of the gallbladder (Fig.1).

Table 3

Distribution of patients by age and time since the onset of the disease and hospitalization

Distribution by age														
Age		18-44 years				45-59 years				60-74 years and >				Age M±m
Time of hospitalization since the onset of the disease		hours				hours				hours				
		6 12	6 24	24 78	> 78	6 12	6 24	24 78	78 >	6 12	6 24	24 78	> 78	
Type of surgery	Open Cholecystectomy (12 - patients 13,48%)	-	1	-	-	-	1	5	-	-	2	3	-	58± 3,3
	Number of patients by age, %	1 – 1,12 %				6 – 6,74%				5 – 5,61 %				
	Laparoscopic cholecystectomy (77 patients 86,5%)	-	1	2	-	1	5	17	-	4	9	38	-	54± 3,3
	Number of patients by age, %	3 – 3,37%				29 – 32,58%				51 – 57, 30%				
Total number of patients (89 - patients 100%)		1+3 = 4 (4,49)				6 + 23 = 29 (32,58%)				51 + 5 = 56 (62,92 %)				56± 3,3

Table 4

Causes of technical difficulties occurring when performing cholecystectomy in the examined patient with acute calculous cholecystitis

Cause	I group (n=12)	II group (n=77)
Sclerosed gallbladder	3 (4,23 %)	3 (4,23 %)
Infiltration in the body of the gallbladder	4 (4,49 %)	42 (47,19%)
Infiltration in the neck of the gallbladder	2 (2,24 %)	15 (16,85%)
Marked infiltrative changes in the wall of the gallbladder	2 (2,24%)	5 (5,61%)
Intraoperative perforation of the gallbladder	0 (%)	3 (3,37%)
Bleeding from the gallbladder bed	1 (1,12 %)	2 (2,24%)
Bleeding from the cystic artery	0 (%)	0 (0%)
Intrahepatic location of the gallbladder	0 (%)	4 (4,49 %)

Table 5

Surgery performed in patients with acute calculous cholecystitis

Type of surgery	Open cholecystectomy (n=12)	Laparoscopic cholecystectomy (n= 77)	Total (n=89)
Open cholecystectomy	9 (11,11%)	0 (%)	9 (11,11%)
Laparoscopic cholecystectomy	0 (%)	71 (79,77%)	71 (79,77%)
Conversion + cholecystectomy	0 (%)	3 (3,37%)	3 (3,37%)
Laparoscopic cholecystectomy + removal of stones from the gallbladder	0 (%)	0 (%)	0 (%)
Endoscopic papillosphincterotomy + Laparoscopic cholecystectomy	0 (%)	1 (1,12%)	1 (1,12%)
Laparoscopic cholecystectomy + Endoscopic papillosphincterotomy	0 (%)	2 (2,24%)	2 (2,24%)
Open cholecystectomy + revision of the common bile duct	3 (3,37%)	0 (%)	3 (3,37%)
Total	12 (13,48%)	77 (86,51%)	89 (100%)

Оригінальні дослідження

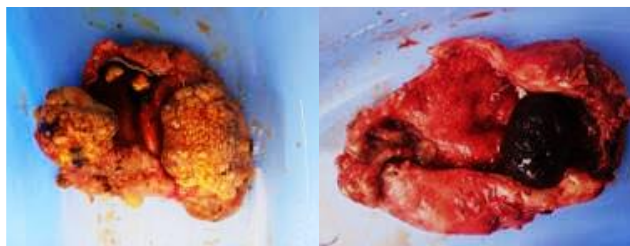


Fig 1. Morphological signs of sclerotic changes in the wall of the gallbladder

1. The nature of inflammatory changes in the area of gallbladder was estimated in order to determine anatomical features in the area of Calot's triangle (Fig. 2-3).

2. Peculiarities of anatomical changes caused by an inflammatory process in the superior-horizontal area of the duodenum, hepatoduodenal ligament, antral portion of the stomach and the area of the transverse colon close to the gallbladder were considered.

3. Before deciding the sequence of the dissection stage and taking into account the inflammatory changes in the gallbladder, the surgeons focused on several parameters. They are the location of Reviere's notch, considered the condition of the superior-horizontal area of the duodenum, location of the round ligament of the liver, and the part of the anterior wall of the transverse colon close to the gallbladder (Fig.2).

4. The cystic artery and the cystic duct are the only

structures combined with the neck of the gallbladder which was confirmed suboperatively (Fig. 2 - D, E; Fig. 3 - e, f).

5. Special attention was paid to the peculiarities in the location of the lymph node in the area of the neck of the gallbladder, since the cystic artery is often located behind it (Fig. 2, A-C).

6. The most optimal variant of dissection of the neck of the gallbladder was determined under the supervision of an experienced surgeon. The priority of performing this stage was "from down to up" in the inferior lateral area of the neck of the gallbladder (Fig. 3-5).

7. The lower part of the gallbladder bed was immobilized along its lateral margin (Fig. 3 b, c, d).

8. After the elements of Calot's triangle were released from infiltrative and adhesive components, attention was focused on the stage of separate clipping of the cystic artery and cystic duct (Fig.2 F; 3 e, f).

9. When separate isolation of Calot's triangle elements was impossible due to destructive cholecystitis, cholecystectomy according to "elephant's trunk" method was performed, and the risk of an increased probability of possible injury to the common bile duct was considered.

10. Complete release of the cystic duct and cystic artery from the adjacent tissues is the guarantee to perform safe laparoscopic cholecystectomy most frequently performed in patients with chronic cholecystitis within 48 hours since the onset of activation of the inflammatory process, mainly among the patients under 45 (Fig.1).

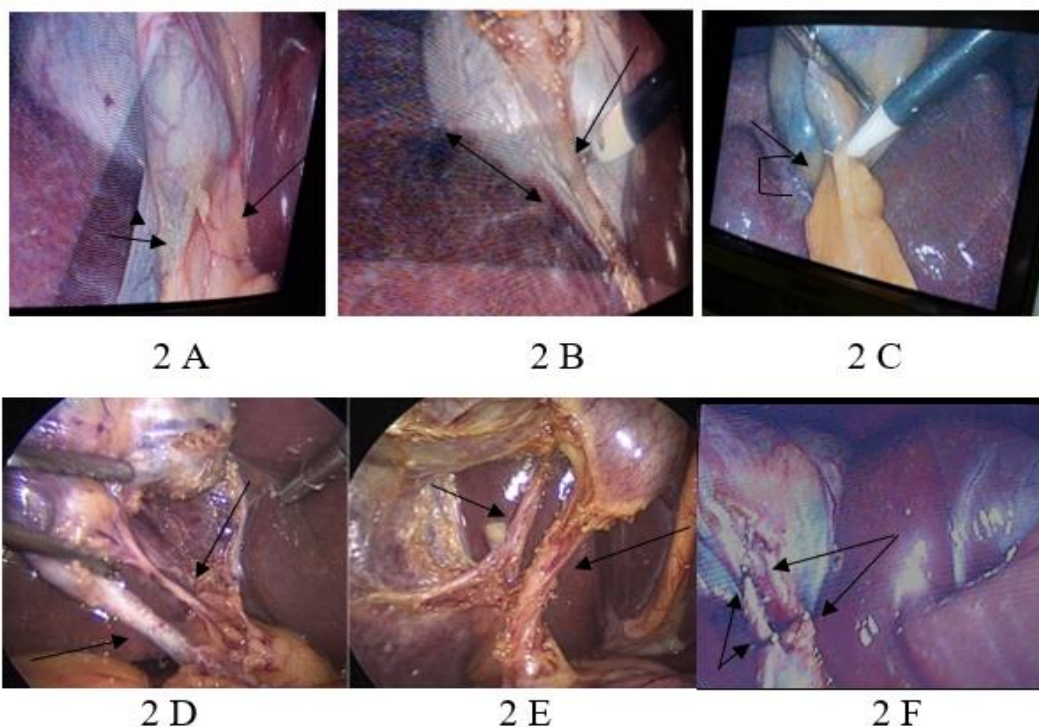


Fig. 2. Suboperative stages of separate dissection of Calot's triangle elements according to the method of "safe cholecystectomy" by Stephen Strasberg (in 1992, 1995 - SVS) and Gary.G. Wind (in 1999)

2A- identification of the location of the cystic duct and cystic artery; 2 B, C – dissection in the area of the cystic duct in the direction to the inferior-lateral area and upwards; 2 D, E – separate isolation of the cystic duct and cystic artery; 2 F – separate clipping of the cystic duct and cystic artery

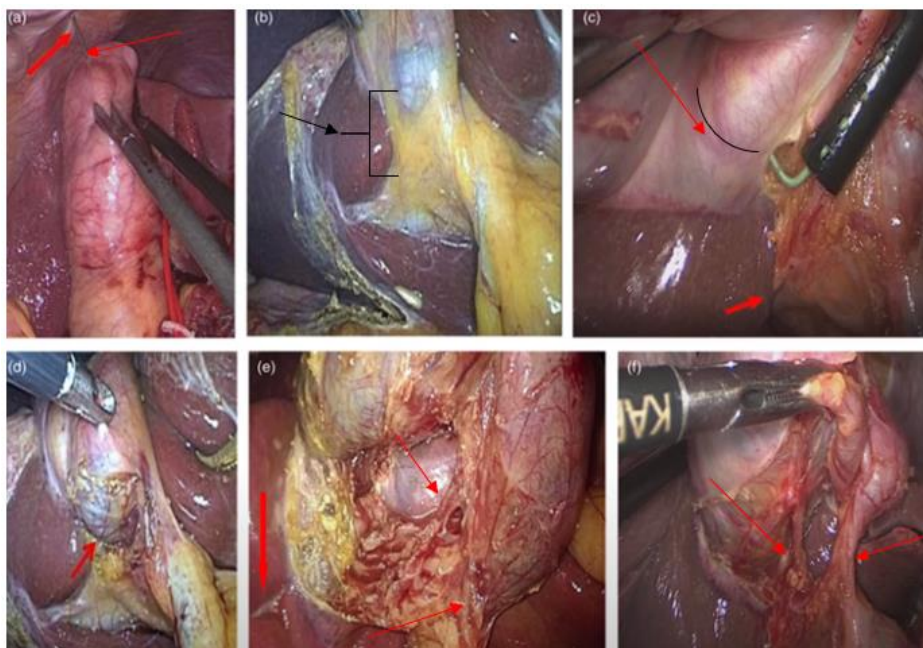


Fig. 3. Suboperative anatomical landmarks according to the recommendations of performing “safe cholecystectomy” and dissection of the inferior lateral area of the gallbladder
 3 (a) - performed decompression of the gallbladder with aspiration of its liquid contents; 3 (b,c,d.)– priority area of gallbladder dissection; 3 (e,f.) – completed bilateral dissection of Calot’s triangle elements above Reviere’s notch

11. With the signs of infiltrative changes in order to reduce the risk of clip failure or detachment from the anatomical structures, two clips were applied in a distal direction and one – in the proximal direction (on the cystic artery and cystic duct). In case anatomical changes of the specified anatomical structures were preserved and a long stump was possible to form with intersection of the cystic artery and cystic duct, one clip in the distal and proximal directions was applied (Fig. 2 F).

12. After the stage of gallbladder coagulation (from up to down) етапу коагуляції ложа жовчного міхура (згори донизу) drainage of the subhepatic space was carried out with the drainage removed through a separate lateral contraperture access in the right subcostal area.

13. Accumulated liquid including blood, washing solution, bile, inflammatory exudate were extracted by means of vacuum aspiration through the central port in the epigastric area.

14. Joint work in the team of surgeons having skills of laparoscopic surgery and an experienced specialist having the skills of traditional open cholecystectomy, allowed the possibility to timely conversion that decreased considerably the duration and risk of surgery performed.

15. When the cystic artery was isolated, attention was focused on localization and morphological changes in the area of the lymph node located close to the neck of the gallbladder. Careful layer-by-layer dissection in the “from up to down” direction enabled to perform the safest variant of isolation of this portion with minimum risk to injure the cystic artery and other Calot’s triangle structures.

16. Before removal of the gallbladder from the abdominal cavity, the gallbladder was placed into the container and removed through the access in the paraumbilical area.

17. In our opinion, with destructive changes in the area of Calot’s triangle the variant of laparoscopic cholecystectomy optimal for chronic cholecystitis according to the methods recommended by Stephen Strasberg (in 1992, 1995 - SVS) and Gary.G. Wind (in 1999) is inferior to a more practical “elephant’s trunk” method under such circumstances.

18. Probable suboperative complications were minimized due to involvement of an experienced surgeon-consultant into the team that allowed successful performance of 89 (100%) cholecystectomy without lethal outcome and complications.

The results of our performed cholecystectomies with I and II (moderate) degrees of severity of acute cholecystitis (according to the International classification) formed a quantitative advantage in the priority of choosing laparoscopic method of surgery. Nevertheless, when purulent-inflammatory process is manifested in the hepatobiliary area, open cholecystectomy should be prioritized, and highly qualified surgeons involved into the team. This variant of cholecystectomy is reasonable in severe acute cholecystitis (III degree of pathological process) with purulent-necrotic process found in the hepatobiliary area and peritonitis before surgery.

Contraindications to perform laparoscopic cholecystectomy are chronic duodenal obstruction,

Оригінальні дослідження

gangrenous-perforating cholecystitis, and diffuse peritonitis. Taking into account the peculiarities of surgical tactics in the treatment of acute cholecystitis confirms the necessity for its differentiated definition based on already developed tactical and therapeutic recommendations, the effectiveness of which is evidenced by the accumulated experience of the international school of surgeons [8-10, 12] and our own clinical results.

Conclusions

1. In modern conditions, laparoscopic cholecystectomy is performed both for chronic and acute cholecystitis.

2. The most optimal term to perform laparoscopic cholecystectomy is the first two days since the activation

of the inflammatory process in the gallbladder.

3. Performance of laparoscopic cholecystectomy considering anatomical landmarks according to the recommendations of safe cholecystectomy by Stephen Strasberg (in 1992, 1995 - SVS) and Gary.G. Wind (in 1999), is an effective component of a successful perfect performance of laparoscopic cholecystectomy in chronic cholecystitis and when acute inflammatory process is activated at the initial stage of inflammatory process formation in the gallbladder.

4. In case of acute destructive cholecystitis, the "elephant's trunk" method has a practical advantage.

Список літератури

1. Герич ІД, Огурцов ОВ, Федоров ВЮ, Семань ТЕ. Анатомо-топографічні обставини як чинник ризику інтраопераційних ускладнень при лапароскопічній холецистектомії. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2014;18(1):192-95.
2. Василюк СМ, Чурпій ВК. Аналіз причин інтраопераційних труднощів при проведенні ЛХЕ у пацієнтів похилого та старечого віку з гострим калькульозним холециститом. Український журнал хірургії. 2015;1-2:89-94.
3. Воровський ОО, Карий ЯВ. Причини конверсії при лапароскопічній холецистектомії у хворих похилого і старечого віку та способи їх уникнення. Шпитальна хірургія. 2009;3:51-4.
4. Каніковський ОС, Карий ЯВ, Боднарук ОІ, Бабійчук ЮВ, Жупанов ОО, Каніковський ДО. Етапне хірургічне лікування ускладнених форм жовчнокам'яної хвороби у віковому аспекті. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2014;23:164-68.
5. Федорчук ОТ, Драченко ВП, Карголь ОС, Шевчук БЛ, Чоплак ІВ. Переваги лапароскопічної холецистектомії при гострому холециститі. IV Міжнародні Пироговські читання: Міжнародний науковий конгрес (м. Вінниця, 2-5 червня 2010 р.): тези доповідей. 2010. с. 192-93.
6. Карий ЛВ, Ничитайло МЮ, Шапринський ВО, Воровський ОО, Сергійчук ОЛ. Профілактика ятрогенного пошкодження позапечіночних жовчних проток і судин та діагностика холедохолітазу при відкритті і лапароскопічній холецистектомії. Клінічна хірургія. 2007;2-3:71-2.
7. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary. J Am Coll Cardiol. 2007;50(17):1707-32.
8. Park SY, Chung JS, Kim SH, Kim YW, Ryu H, Kim DH. The safety and prognostic factors for mortality in extremely elderly patients undergoing an emergency operation. Surg Today. 2016;46(2):241-7.
9. Costantini R, Caldalaro F, Palmieri C, Napolitano L, Aceto L, Cellini C, et al. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. Ann Ital Chir. 2012;83(3):245-52.
10. Wind GG. Applied laparoscopic anatomy: abdominal cavity and pelvis. Baltimor-Philadelphia-London-Bqangkok; 1999. 360 p.
11. Guideline 2018 Flowchart for the management of acute cholecystitis – Tokyo - CCI та ASA-PS.16 October 2017. Number of times cited according to CrossRef: 412.

References

1. Herych ID, Ohurtsov OV, Fedorov BIu, Seman' TE. Anatomо-topografichni obstavyny yak chynnyk ryzyku intraoperatsiinykh uskladnen' pry laparoskopichnii kholetsystektomii [Anatomical and topographic circumstances as a risk factor for intraoperative complications during laparoscopic cholecystectomy]. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2014;18(1):192-95. (in Ukrainian).
2. Vasyliuk SM, Churpii VK. Analiz prychny intraoperatsiinykh trudnoschiv pry provedenni LKhE u patsiientiv pokhyloho ta starechoho viku z hostryim kal'kul'oznym kholetsystytom [Analysis of the causes of intraoperative difficulties during LHE in elderly and senile patients with acute calculous cholecystitis]. Ukrains'kyi zhurnal khirurhii. 2015;1-2:89-94. (in Ukrainian).
3. Vorovs'kyi OO, Karyi YaV. Prychyny konversii pry laparoskopichnii kholetsystektomii u khvorykh pokhyloho i starechoho viku ta sposoby yikh unykennnia [Causes of conversions during laparoscopic cholecystectomy in elderly and senile patients and ways to avoid them]. Shpytal'na khirurhiia. 2009;3:51-4. (in Ukrainian).
4. Kanikovs'kyi OIe, Karyi YaV, Bodnaruk OI, Babiichuk YuV, Zhupanov OO, Kanikovs'kyi DO. Etapne khirurhichne likuvannia uskladnenykh form zhovchnokam'ianoi khvoroby u vikovomu aspekti [Staged surgical treatment of complicated forms of gallstone disease in the age aspect]. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2014;23:164-68. (in Ukrainian).
5. Fedorchuk OT, Drachenko VP, Karhol' OS, Shevchuk BL, Choplak IV. Perevahy laparoskopichnoi kholetsystektomii pry hostromu kholetsystyti. IV Mizhnarodni Pyrohovs'ki chytannia: mizhnarodnyi naukovyi konhres (m. Vinnytsia, 2-5 chervnia 2010 r.): tezy dopovidei [Advantages of laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. IV International Pirogov readings: international scientific congress (Vinnytsia, June 2-5, 2010): abstracts of reports]. 2010. p. 192-93. (in Ukrainian).
6. Karyi LV, Nychytailo MIu, Shapryns'kyi VO, Vorovs'kyi OO, Serhiichuk OL. Profilaktyka yatrohennoho poshkodzhennia pozapечinkovykh zhovchnykh protok i sudyn ta diahnostryka kholedokholitiazu pry vidkrytii i laparoskopichnii kholetsystektomii [Prevention of iatrogenic damage to extrahepatic bile ducts and vessels and diagnosis of choledocholithiasis during open and laparoscopic cholecystectomy]. Klinichna khirurhiia. 2007;2-3:71-2. (in Ukrainian).
7. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary. J Am Coll Cardiol. 2007;50(17):1707-32.

8. Park SY, Chung JS, Kim SH, Kim YW, Ryu H, Kim DH. The safety and prognostic factors for mortality in extremely elderly patients undergoing an emergency operation. *Surg Today*. 2016;46(2):241-7.
9. Costantini R, Caldalaro F, Palmieri C, Napolitano L, Aceto L, Cellini C, et al. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. *Ann Ital Chir*. 2012;83(3):245-52.
10. Wind GG. *Applied laparoscopic anatomy: abdominal cavity and pelvis*. Baltimore-Philadelphia-London-Bangkok; 1999. 360 p.
11. Guideline 2018 Flowchart for the management of acute cholecystitis – Tokyo - CCI та ASA-PS. 16 October 2017. Number of times cited according to CrossRef: 412 p.

Відомості про авторів

Гродецький Валентин Корнелійович – канд. мед. наук, доцент кафедри хірургії № 2 закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID iD 0000-0001-6614-4849

Фундюр Володимир Дмитрович – канд. мед. наук, д-р філософії медичних наук, асистент кафедри хірургії № 2 закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID iD 0000-0003-3239-0413

Іфтодій Андрій Григорович – д-р мед. наук, професор, професор кафедри хірургії № 2 закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID iD 0000-0002-7061-5305

Якобчук Світлана Олександрівна – канд. мед. наук, доцент кафедри хірургії № 2 закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID iD 0000-0002-9050-6384

Хомко Олег Йосипович – канд. мед. наук, доцент кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID iD 0000-0003-0268-0524

Фундюр Олександр Володимирович – лікар - хірург КНП, Староконстянтинівська БЛЛЛ, відділення загальної хірургії, м. Староконстянтинів, Україна.

Information about the authors

Grodeckyj Valentyn Korneliyovych – PhD in Surgery, Assoc. Professor, Department of Surgery №2 Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID iD 0000-0001-6614-4849

Foundiur Volodymyr Dmytrovych – PhD in Surgery, Doctor of Philosophy in Medical Sciences, Department of Surgery № 2, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID iD 0000-0003-3239-0413

Iftodii Andrii H. – MD of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgery № 2, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID iD 0000-0002-7061-5305

Yakobchuk Svitlana Oleksandrivna – PhD in Surgery, Assoc. Professor, Department of Surgery №2, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID iD 0000-0002-9050-6384

Khomko Oleh Yosypovych – MD, PhD (Med), Assoc. Professor, Department of Nursing and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID iD 0000-0003-0268-0524

Foundiur Oleksandr V. – surgeon of KNP, Starokonstantynivska BLIL, Department of General Surgery, Starokostiantyniv, Ukraine.

Надійшла до редакції 09.05.24

Рецензент – проф. Гринчук Ф.В.

*© В.К. Гродецький, В.Д. Фундюр, А.Г. Іфтодій,
С.О. Якобчук, О.Й. Хомко, О.В. Фундюр, 2024*

THE SAPHENOUS VEINS – THEIR ORIGIN, DRAINAGE AND VARIANT ANATOMY**A.B. Bendelic, V.C. Bendelic, I.M. Catereniuc***Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova*

Key words: superficial veins of the lower limb, saphenous veins, saphenofemoral junction, saphenopopliteal junction.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 2 (110). P. 104-110.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.16

E-mail:
Iliia.Catereniuc@usmf.md

Abstract. The superficial veins of the lower limb, the saphenous veins, are subject to significant anatomical variability. The knowledge of variant anatomy of the saphenous veins is essential to surgical procedures such saphenous ablation or using them as a graft in coronary bypass surgery.

The objective of the study was to investigate the morphological variation in origin and drainage of the saphenous veins due to their importance in vascular surgery.

Materials and methods. The study involved classic dissection conducted on 24 formalized lower limbs within the Department of Anatomy and Clinical Anatomy of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

Results. The origin of the saphenous veins, the dorsal venous arch, was present in 87.5% (21 limbs), it was double in 8.3% (2 limbs) and absent in 4.2% (1 limb). The great saphenous vein drained into the femoral vein forming the saphenofemoral junction, the last one being present in all the cases. The distance from the saphenofemoral junction to the anterior superior iliac spine showed a value of 12.25 ± 1.1 cm, the distance from the junction to the pubic tubercle was 4.23 ± 0.64 cm, and the distance from the junction to the middle of the inguinal ligament had a value of 4.3 ± 0.65 cm. However, the saphenopopliteal junction was found in 45.8% of cases (11 limbs), in other 50% of cases (12 limbs) the small saphenous vein ascended proximally on the posterior surfaces of the thigh as the cranial extension of the small saphenous vein, and in 4.2% of cases (1 limb) it flowed into the medial gastrocnemius veins. The cranial extension of the small saphenous vein in 29.2% (7 limbs) drained both into the great saphenous vein and into the muscular veins (via perforators of the thigh), in 12.5% (3 limbs) it continued with Giacomini's vein and drained into the great saphenous vein, and in 8.3% (2 limbs) it continued directly with the deep femoral vein.

Conclusions. Both the origin and drainage of the saphenous veins present anatomical variability. Knowledge of drainage of the saphenous veins is essential in pre-operative assessment of patients and may also lead to improvements in surgical techniques.

ПІДСКІРНІ ВЕНИ – ЇХ ПОХОДЖЕННЯ, РОЗГАЛУЖЕННЯ ТА ВАРІАНТИ АНАТОМІЇ**А.Б. Бенделік, В.К. Бенделік, І.М. Катеренюк**

Ключові слова: поверхневі вени нижньої кінцівки, підшкірні вени, сафенофеморальне з'єднання, сафено-підколінне з'єднання.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 104-110.

Резюме. Поверхневі вени нижньої кінцівки, підшкірні вени, схильні до значної анатомічної мінливості. Знання варіантної анатомії підшкірних вен є важливим для хірургічних процедур, таких як абляція підшкірної залози або використання їх як трансплантата в коронарному шунтуванні.

Мета дослідження - вивчити морфологічні варіації походження та дренажу підшкірних вен через їх важливість у судинній хірургії.

Матеріал і методи. Дослідження включало класичну дисекцію, проведеною на 24 формалізованих нижніх кінцівках на кафедрі анатомії та клінічної анатомії Кишинівського державного університету медицини та фармації імені Ніколая Тестеміцану.

Результати дослідження. Початок підшкірних вен – дорсальна венозна дуга – у 87,5 % (21 кінцівка), подвійний – у 8,3 % (2 кінцівки) і відсутній – у 4,2 % (1 кінцівка). Велика підшкірна вена впадала в стегову вену, утворюючи сафенофеморальне з'єднання, останнє в усіх випадках. Відстань від сафенофеморального з'єднання до передньої верхньої ості клубової кістки становила $12,25 \pm 1,1$ см, відстань від з'єднання до лобкового горбка – $4,23 \pm 0,64$ см, відстань від з'єднання до середини пахової зв'язки – $4,3 \pm 0,65$ см. Однак у

45,8% випадків (11 кінцівок) виявлено підшкірно-підколінне з'єднання, в інших 50% випадків (12 кінцівок) мала підшкірна вена піднімалася проксимально по задній поверхні стегна як краніальне продовження малої підшкірної вени, і в 4,2% випадків (1 кінцівка) впадала в медіальні литкові вени.

Краніальний відросток малої підшкірної вени у 29,2 % (7 кінцівок) впадав як у велику підшкірну вену, так і в м'язові вени (через перфоратори стегна), у 12,5 % (3 кінцівки) продовжувався веною Джакоміні та впадав у велику підшкірну вену, а у 8,3% (2 кінцівки) продовжувався безпосередньо в глибоку стегнову вену.

Висновки. Як походження, так і дренаж підшкірних вен мають анатомічну варіативність. Знання про дренажування підшкірних вен є важливим для передопераційної оцінки пацієнтів, а також може призвести до вдосконалення хірургічних методів.

Introduction. The venous anatomy of the lower limbs is somewhat different from the corresponding arterial anatomy. According to the relation to the muscular fascia the veins of the lower limbs are subdivided into three groups: deep, superficial and perforating veins. The veins that lie beneath the muscular fascia, accompanying the major arteries, are the deep veins; those that are above the muscular fascia, in the subcutaneous tissue, are the superficial veins; and those that penetrate the muscular fascia and connect the superficial and deep veins are the perforating veins [6,7].

The two major superficial veins of the lower limbs are the great saphenous vein (*vena saphena magna*) and the small saphenous vein (*vena saphena parva*).

In this article we will examine the variant anatomy of the superficial veins of the lower limbs, knowledge of which is of great importance when assessing the surgical anatomy of the saphenous veins.

Both the great saphenous vein and the small saphenous vein derive from the dorsal venous arch of the foot.

The great saphenous vein originates in the medial extremity of the dorsal venous arch of the foot as the medial marginal vein. It is the longest vein in the human body, as it travels through the entire length of the lower limb. It ascends anteriorly to the medial malleolus, and then passes along the medial surface of the tibia to the knee joint. The great saphenous vein runs further posterior to the medial condyle of the femur, and from there it ascends medially in the thigh to drain into the femoral vein. In the femoral triangle it perforates the muscular fascia and join the femoral vein at the saphenofemoral junction, 2-4 cm distal to the inguinal ligament.

The great saphenous vein receives the following tributaries: perforating veins, accessory saphenous veins, superficial circumflex iliac vein, superficial epigastric vein and external pudendal veins.

The great saphenous vein can be congenitally duplicated in approximately 1% of cases [3].

The small saphenous vein arises from the lateral extremity of the dorsal venous arch of the foot as the lateral marginal vein. It ascends posteriorly to the lateral malleolus, and then runs upward along the lateral border of the calcaneal tendon. Running upward it reaches the middle of the posterior surface of the leg. It then passes between the two heads of the gastrocnemius muscle and ends in the popliteal vein forming the saphenopopliteal

junction. However, there are many variations in the termination of the small saphenous vein, including without connection to the popliteal vein. Before it penetrates the muscular fascia, it may branch out a cranial extension of the small saphenous vein that goes upward to join the great saphenous vein through the posterior thigh circumflex vein (the vein of the Giacomini) [6].

The tributaries of the small saphenous vein are the perforating veins and the accessory saphenous veins.

The mid-portion of the small saphenous vein may be duplicated in 4% of individuals [3].

The objective of the study was to evaluate the anatomical variants of the saphenous veins at their origin and drainage that would be of great help in planning varicose vein treatment and coronary bypass procedures.

Materials and methods. In the present study, twenty-four formolized lower limbs were dissected at the Department of Anatomy and Clinical Anatomy of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, in order to evaluate the origin and the drainage of the saphenous veins. Using the classical dissection twenty-four small saphenous veins and twenty-two great saphenous veins were exposed.

The anatomical variants were recorded and compared with those of the previous studies.

Results and discussion. The origin of the saphenous veins, the dorsal venous arch of the foot, located at the base of the metatarsal bones, was formed by confluence of four dorsal metatarsal veins. The perforating vein of the first intermetatarsal space was present in all of studied cases and it connected the dorsal venous arch of the foot with the plantar venous arch (deep venous system). The extremities of the dorsal venous arch continued proximally with the medial and lateral marginal veins. Such a situation was found in 87.5% of cases (21 limbs). In 8.3% of cases (2 limbs) at the dorsal surface of both feet of the same male corpse the double dorsal arch was found. The double venous arch continued proximally with double medial and double lateral marginal veins. In 4.2% of cases (1 limb) the dorsal venous arch was absent and two dorsal metatarsal veins continued cranially with two medial marginal veins, which in turn continued in the leg with double great saphenous vein. However, the other two dorsal metatarsal veins joined to form the lateral marginal vein that continued with the small saphenous vein.

We found no data about absence or double venous arch

Оригінальні дослідження

of the foot in the specialty literature.

The medial extremity of the dorsal venous arch, the medial marginal vein, ascended in front of the medial malleolus to continue proximally with the great saphenous vein. The medial marginal vein, in turn, received 3-4 medial foot perforating veins, which connected the medial marginal vein with the medial plantar veins. According to their topography, Uhl J-F et al. [12] described malleolar (or talar), navicular and cuneiform perforating veins; the malleolar perforating vein being one of the three roots of the great saphenous vein formation, along with the medial marginal vein and the dorsal perforating vein of the ankle (fig. 1). The dorsal perforating vein of the ankle linked the medial marginal vein with the dorsalis pedis veins.

The lateral extremity of the dorsal venous arch, the lateral marginal vein, run behind of the lateral malleolus to continue proximally with the small saphenous vein. The

lateral marginal vein received two lateral foot perforating veins that derived from the lateral plantar veins. The lateral perforating veins were described by Uhl J-F et al. [12] as calcaneal and cuboidal perforating veins. These two lateral foot perforating veins often joined into a common trunk becoming in this way the main root of the small saphenous vein formation, along with the lateral marginal vein. In our study, the common trunk of the lateral foot perforators was present in 66.7% of cases (fig. 2).

In front of the lateral malleolus the lateral marginal vein often divided in 2-3 trunks and resulting veins surrounded the lateral malleolus to form the malleolar plexus, which varied in shape and size (fig. 3).

The perforating veins of the foot are characterized by a directed venous flow from the deep veins to the superficial veins, due to the presence of the unidirectional valves or the absence of valves, a unique feature of the venous system of the lower limbs [15].

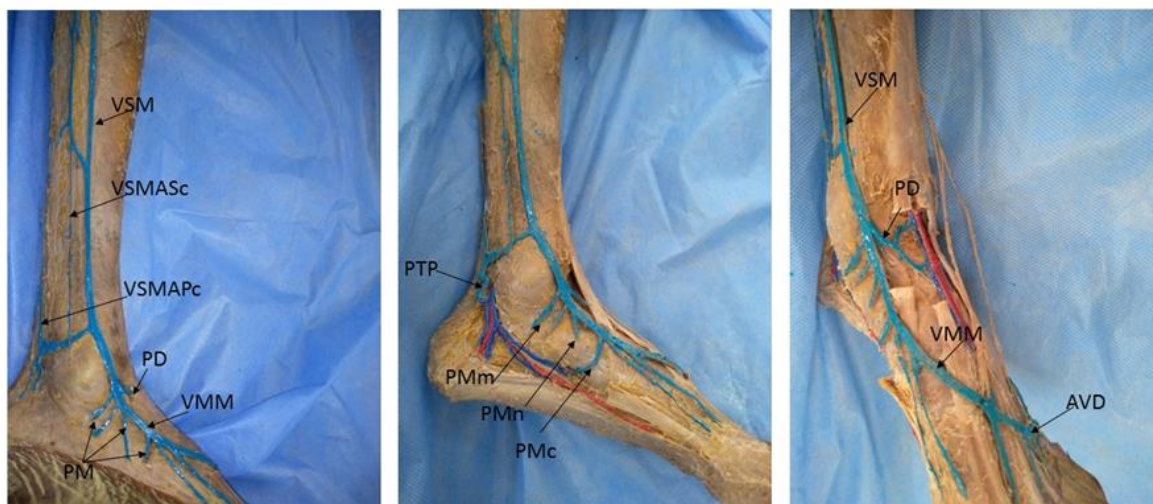


Fig. 1. The medial marginal vein and the medial foot perforating veins. ADV – arcus venosus dorsalis pedis; VMM – vena marginalis medialis; PM (PMm, PMn, PMc) – venae perforantes pedis mediales; PD – vena perforans tarsalis dorsalis; PTP – vena perforans cruris tibialis posterior; VSM – vena saphena magna; VSMAPc – vena saphena magna accessoria posterior cruris; VSMASc – vena saphena magna accessoria superficialis cruris

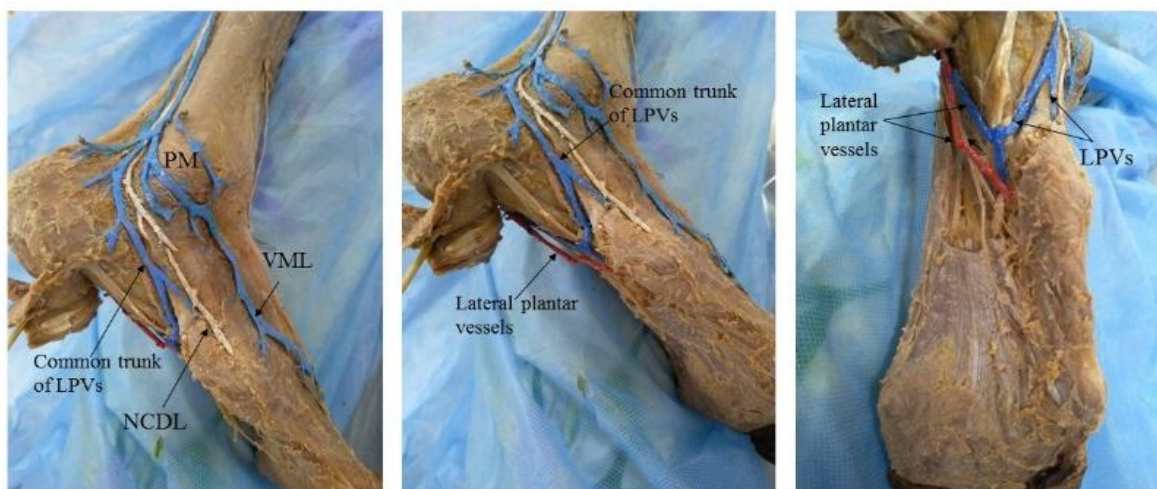


Fig. 2. The lateral marginal vein and the common trunk of the lateral foot perforating veins VML – vena marginalis lateralis, PM – plexus malleolaris, LPVs – lateral perforating veins of the foot, NCDL – nervus cutaneus dorsalis lateralis



Fig. 3. The malleolar plexus as the origin of the small saphenous vein
 VSP – vena saphena parva, PM – plexus malleolaris, VML – vena marginalis lateralis, LPVs – lateral foot perforating veins, NS – nervus suralis, NCDL – nervus cutaneus dorsalis lateralis

In the region of the leg the great saphenous vein was solitary in 31.82% of cases (7 limbs), was double in 4.55% of cases (1 limb), and was accompanied by the accessory saphenous veins in 63.63% of cases (14 limbs). The anterior accessory great saphenous vein of the leg was found in 50% (11 limbs), the posterior accessory great saphenous vein – in 59.1% (13 limbs) and the superficial accessory great saphenous vein of the leg – in 9.1% (2 limbs).

The posterior accessory great saphenous vein of the leg (Leonardo's vein) when present, first ascended parallel to the small saphenous vein in the distal and middle thirds of the calf with numerous anastomoses (communicating veins) between them, then in the proximal third surrounded the medial surface of the leg to flow into the great saphenous vein. In 4 of 13 cases the posterior accessory great saphenous vein of the leg drained into the small saphenous vein.

According to an ultrasound study performed on 200 limbs, the incidence of the posterior accessory great saphenous vein of the leg is 49.5%; to the right being present with an incidence of 45% and to the left – 54%. The confluence of the posterior accessory saphenous vein of the leg with the great saphenous vein is located above the knee level in 4% of cases, at the knee level – in 14% of cases, below the knee level – in 74% of cases [16].

In the thigh a single trunk of the great saphenous vein was observed in 40.9% of cases (9 limbs), a duplicated vein was found in 13.6% of cases (3 limbs), and in 45.5% of cases (10 limbs) was accompanied by the anterior or superficial accessory great saphenous vein.

The duplication of the great saphenous vein, a rare anatomic variant, in our study was observed in 4.55% (1 limb) in the region of the leg and in 13.6% (3 limbs) in the region of the thigh.

Although, the specialized literature suggests that the great saphenous vein is present in 1-49% of cases [10], L'Union Internationale de Phlébologie in 2006 defines the

great saphenous vein duplicity as being present in 1.6-2% of cases [5, 10]. According to Caggiati A. et al. [4] the duplication of the great saphenous vein occurs only in 1% of cases and the accessory saphenous veins with parallel path, but located more superficially, are found in 26% of cases.

The anterior great saphenous vein of the thigh is detected in 14% of patients with varicose veins [9] and can be confused with great saphenous vein. It is located anterior and lateral to the great saphenous vein, while the latter is located medially and along the femoral artery and vein.

In case of the double great saphenous vein, as well as in case of presence of the anterior or superficial accessory great saphenous veins of the thigh, the *confluens venosus subinguinalis* located close to saphenofemoral junction had the appearance of the "venous star" described by Paturet (fig. 4).

In our study the confluence received the following tributaries: the superficial circumflex iliac vein in 72.7% (16 limbs), the superficial epigastric vein in 68.2% (15 limbs), the superficial external pudendal vein in 68.2% (15 limbs), the deep external pudendal vein in 9.1% (2 limbs), the anterior accessory great saphenous vein of the thigh in 40.9% (9 limbs), the superficial accessory great saphenous vein of the thigh in 4.55% (1 limb).

The posterior accessory great saphenous vein of the thigh was observed in 68.2% of cases (15 limbs), but it drained into the great saphenous vein distinctly below the saphenofemoral junction (from 4 cm to 10 cm).

Muhlberger D. et al. [8] found an average of 3.7 tributaries draining into the great saphenous vein near the saphenofemoral junction, including the superficial circumflex iliac vein in 82.9% of cases, the superficial epigastric vein in 78.3%, the superficial external pudendal vein in 90.3%. The accessory saphenous veins were less frequent, the anterior accessory great saphenous vein being identified in 50.7% and the posterior accessory great

Оригінальні дослідження

saphenous vein in 67.7% of cases.

According to Souroullas P et al. [11] the median number of the saphenofemoral junction's tributaries is 4, in 43% of cases at least one tributary flows into the femoral vein, usually this being the deep external pudendal vein (91.9%). The anterior accessory great saphenous vein was identified in 35.8% and the posterior accessory great saphenous vein in 53.8% of cases.

One of the characteristics of the saphenofemoral junction was its anatomical fixity in relation to the adjacent anatomical landmarks: the anterior superior iliac spine, pubic tubercle and inguinal ligament (fig.7). The distance from the saphenofemoral junction to the anterior superior iliac spine showed an average value of 12.25 ± 1.1 cm, the distance from the junction to the pubic tubercle was 4.23 ± 0.64 cm, and the distance from the junction to the middle of the inguinal ligament had an average value of 4.3 ± 0.65 cm.

The small saphenous vein ascended first between the lateral malleolus and the Achilles tendon, then along the lateral border of the calcaneal tendon. At the borderline between the tendon and muscular part of the triceps surae muscle the small saphenous vein was placed in the middle

of the posterior surface of the calf and finally ascended cranially along the groove between two heads of the gastrocnemius muscle to the popliteal fossa.

The saphenopopliteal junction was found in 45.8% of cases (11 limbs), in other 50% of cases (12 limbs) the small saphenous vein ascended proximally on the posterior surfaces of the thigh as the cranial extension of the SSV, and in 4.2% of cases (1 limb) it flowed into the medial gastrocnemius veins.

In 5 (20.8%) from 11 limbs the small saphenous vein drained only into the popliteal vein forming the saphenopopliteal junction, in other 6 limbs (25%) the small saphenous vein divided into two trunks: one formed the saphenopopliteal junction, the other continued proximally on the posterior side of the thigh with cranial extension.

In the other 12 limbs (50%) the small saphenous vein ascended proximally on the thigh without having connections with the popliteal vein: in 7 limbs (29.2%) it drained into the great saphenous vein and into the muscular veins (via perforators of the thigh), in 3 limbs (12.5%) it continued with Giacomini's vein and drained into the great saphenous vein, and in 2 limbs (8.3%) it continued directly with the deep femoral vein (fig. 5).



Fig. 4. „Venous star” described by Paturet. 1 – vena saphena magna; 2 – vena saphena magna accessoria anterior femoris; 3 – vena circumflexa ilium superficialis; 4 – vena epigastrica superficialis; 5 – vena pudenda externa superficialis; 6 – nervus femoralis; 7 – arteria femoralis; 8 – vena femoralis

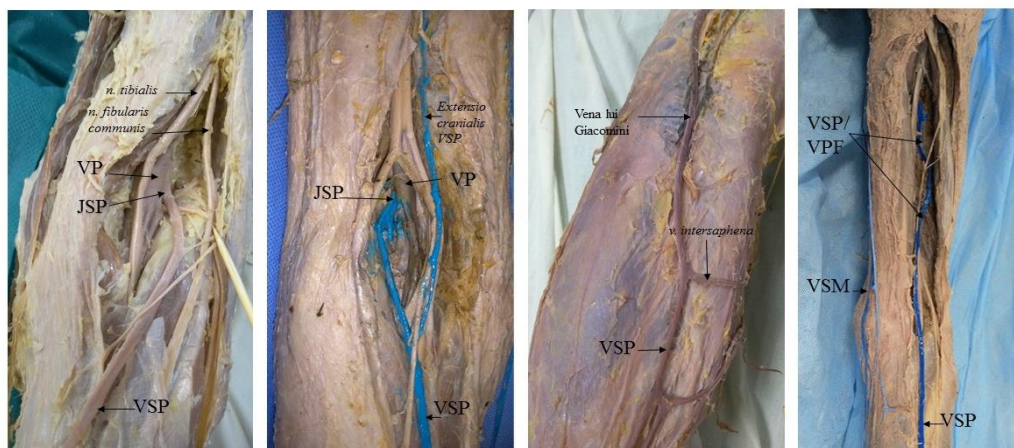


Fig. 5. Variations in the termination of the small saphenous vein. VSP – vena saphena parva; VP – vena poplitea; JSP – junctio saphenopoplitea; VPF – vena profunda femoris; VSM – vena saphena magna

Uhl J.-F. et al. [13, 14] describes five types of drainage of the small saphenous vein: two with the presence of saphenopopliteal junction (types A and B) and other three with absence of the saphenopopliteal junction (types C, D and E):

- type A: normal position of the saphenopopliteal junction (83%);

- type B: higher position of the saphenopopliteal junction (6%);

- type C: absence of the saphenopopliteal junction, the cranial extension of the small saphenous vein continues as Giacomini's vein (5%);

- type D: absence of the saphenopopliteal junction, the cranial extension of the small saphenous vein ends deep in the thigh muscles (5%);

- type E: absence of the saphenopopliteal junction, the lower termination of the small saphenous vein at the leg level (1%).

According to the embryogenesis of the vessels of the lower limbs in the literature the other types of the small saphenous vein inflow are described [1, 2]:

- type I: the small saphenous vein flows into the popliteal vein forming the saphenopopliteal junction; this type being divided into subtypes: a) the small saphenous vein drains only into the popliteal vein, b) the small

saphenous vein divides into two venous trunks: one drain into the popliteal vein, the second continues as Giacomini's vein and drains into the great saphenous vein;

- type II: the small saphenous vein extends proximally on the thigh and drains into: a) the deep veins of the thigh, b) both the deep veins of the thigh and the great saphenous vein, c) directly into the great saphenous vein;

- type III: the small saphenous vein flows into the veins of the leg without reaching the popliteal vein, draining into: a) the gastrocnemius veins or b) the great saphenous vein.

Conclusions. Both the origin and drainage of the saphenous veins present anatomical variability. The origin of the saphenous veins, the dorsal venous arch of the foot, can be double or absent. The accessory saphenous veins are found along the trajectory of the great saphenous vein however the double great saphenous vein is a rare anomaly.

Knowledge of drainage of the saphenous veins is essential in pre-operative assessment of patients and may also lead to improvements in surgical techniques.

Prospects for further research. The combination of the variant anatomy of the saphenous veins and their embryogenesis could have a promising research work for better comprehension and clinical management of venous disease.

References

1. Abhinitha P, Mohandas Rao KG, Nayak SB, Shetty SD, Kumar N. Anomalous termination of a small (short) saphenous vein associated with its abnormal course in the thigh: a case report. *OA Case Reports*. 2013;2(7):63. DOI: 10.13172/2052-0077-2-7-725.
2. Anbumani TL, Anthony Ammal S, Thamarai Selvi A. An anatomical study of the variations of short saphenous vein and its termination. *Int J Med Res Health Sci*. 2016;5(3):28-33.
3. Baliyan V, Tajmir S, Hedgire SS, Ganguli S, Prabhakar AM. Lower extremity venous reflux. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(6):533-43. DOI: 10.21037/cdt.2016.11.14.
4. Caggiati A, Mendoza E, Murena-Schmidt R, Lattimer C. Anatomy of the Superficial Veins. *Duplex Ultrasound of Superficial Leg Veins*. 2014. p. 19-47.
5. Kockaert M, De Roos KP, Dijk L, Nijsten T, Neumann M. Duplication of the great saphenous vein: a definition problem and implications for therapy. *Dermatol Surg*. 2012;38(1):77-82. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2011.02154.x.
6. Lee DK, Ahn KS, Kang CH, Cho SB. Ultrasonography of the lower extremity veins: anatomy and basic approach. *Ultrasonography*. 2017;36(2):120-30. DOI: 10.14366/usg.17001.
7. Meissner MH. Lower extremity venous anatomy. *Semin Intervent Radiol*. 2005 Sep;22(3):147-56. DOI: 10.1055/s-2005-921948.
8. Mühlberger D, Morandini L, Brenner E. Venous valves and major superficial tributary veins near the saphenofemoral junction. *J Vasc Surg*. 2009;49(6):1562-69. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.02.241.
9. Oğuzkurt L. Ultrasonographic anatomy of the lower extremity superficial veins. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18(4):423-30. DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.5321-11.1.
10. Rajeev Panwar, Dharmaraj W, Tamgire Yogesh A, Sontakke Rajasekhar SSSN. A rare variation of great saphenous vein: a case report. *Int J Anat Res*. 2018;6(2.2):5246-49. DOI: 10.16956/ijar.2018.169.
11. Souroullas P, Barnes R, Smith G, Nandhra S, Carradice D, Chetter I. The classic saphenofemoral junction and its anatomical variations. *Phlebology*. 2017;32(3):172-78. DOI: 10.1177/0268355516635960.
12. Uhl J-F, Lo Vuolo M, Gillot C. Anatomy of foot and ankle perforator veins. *Phlebology*. 2017;24(2):105-12.
13. Uhl J-F, Gillot C. Embryology and three-dimensional anatomy of the superficial venous system of the lower limbs. *Phlebology*. 2007;22(5):194-206. DOI: 10.1258/026835507782101717.
14. Uhl J-F, Gillot C. Anatomy and embryology of the small saphenous vein: nerve relationships and implications for treatment. *Phlebology*. 2013;28(1):7-15. DOI: 10.1258/phleb.2012.012J08.
15. Khanna AK, Jindal R, editors. *Venous Disorders. Current concepts. Anatomy of the venous system of the lower limbs*. Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2018. p. 1-21. ISBN 978-981-13-1108-6.
16. Yuce I, Oğuzkurt L, Eren S, Levent A, Kantarci M, Yalcin A, et al. Assessment of posterior accessory great saphenous vein of the leg using ultrasonography: a preliminary study. *Surg Radiol Anat*. 2016;38(1):123-26. DOI: 10.1007/s00276-015-1523-7.

Відомості про авторів

Бенделік Анастасія – д-р мед. наук, доцент кафедри анатомії та клінічної анатомії Державного університету медицини та фармації імені Ніколая Тестеміцану, м. Кишинів, Республіка Молдова. Ідентифікатор ORCID: 0000-0002-2838-3168

Бенделік Валентин – MD, PhD, доцент кафедри хірургії № 2 Державного університету медицини та фармації

Оригінальні дослідження

імені Ніколая Тестеміцану, м.Кишинів, Республіка Молдова. ORCID ID: 0000-0002-8352-5704

Катеренюк Ілія – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії та клінічної анатомії Державного університету медицини та фармації імені Ніколая Тестеміцану, м. Кишинів, Республіка Молдова. ORCID ID: 0000-0002-5479-4198

Information about the authors

Bendelic Anastasia – MD, PhD, Assistant Professor at the Department of Anatomy and Clinical Anatomy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova. ORCID ID: 0000-0002-2838-3168

Bendelic Valentin – MD, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery № 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova. ORCID ID: 0000-0002-8352-5704

Catereniuc Iia – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Anatomy and Clinical Anatomy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova. ORCID ID: 0000-0002-5479-4198

Надійшла до редакції 19.04.24

Рецензент – проф. Кривецький В.В.

© А.В. Bendelic, V.C. Bendelic, I.M. Catereniuc, 2024

EVALUATION OF THE LEVEL OF KNOWLEDGE OF PATIENTS IN THE CHERNIVTSI REGION REGARDING THE ONSET AND DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

H. Mararash, L. Boreiko, Z. Chornenka, D. Sobko

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: arterial hypertension, risk factors, prevention, level of knowledge.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 2 (110). P. 111-117.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.17

E-mail:
chornenka.zhanetta@bsmu.edu.ua

Abstract. The modern strategy for the prevention and treatment of hypertension involves considering the mechanisms of influence of various risk factors. The early detection and correction of these factors will significantly improve the cardiovascular prognosis. The prevention of hypertension should first be directed to the formation of the patient's outlook on improving the quality of his life and eliminating the provoking factors that cause the pathology.

The aim of the study is to investigate the awareness of patients with risk factors for the development of cardiovascular disease regarding the onset of arterial hypertension in them.

Material and methods. The main method of studying the respondents' awareness was a questionnaire about the patients' knowledge of their disease and risk factors for the development of hypertension, in which 120 respondents aged 23 to 79, took part, among whom 43.3% were men and 56.7% were women.

Results. In patients with hypertension, a low level of awareness of their own disease, risk factors, insufficient mastery of blood pressure measurement skills, and pulse checking, improper attitude to non-drug and drug treatment methods was found. The majority of our respondents (82%) have been suffering from hypertension for more than 10 years, and among those examined, hypertension of the 1st and 2nd degrees prevailed. It was important for our research to obtain information from patients about the state of the disease. The majority of patients, 49.17% (59 people), are aware of the extent of the disease, which is associated with a long course of the disease, 40% (48 people) are not aware enough, and 10.83% (13 people) are not aware of it. The unfortunate fact is that among the respondents there are those who are not interested in this information, which suggests a passive and irresponsible attitude towards their own health.

Conclusion. The results of the survey showed that patients are poorly informed about hypertension, in particular about its risk factors and prevention. Poor awareness does not allow the formation of motivation for self-control and the need to prevent and correct risk factors.

ОЦІНКА РІВНЯ ОБІЗНАНОСТІ ПАЦІЄНТІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ЩОДО ВИНИКНЕННЯ ТА РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Г.Г. Марараш, Л.Д. Борейко, Ж.А. Чорненька, Д.І. Собко

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фактори ризику, профілактика, рівень знань.

Буковинський медичний вісник.
2024. Т. 28, № 2 (110). С. 111-117.

Резюме. Сучасна стратегія профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ) передбачає врахування механізмів впливу різноманітних факторів ризику (ФР), раннє виявлення та корекція яких дозволить значно покращити серцево-судинний прогноз. Профілактика артеріальної гіпертензії повинна бути спрямована, перш за все, на формування у пацієнта поглядів на поліпшення якості власного життя та усунення провокуючих факторів, що викликають патологію.

Мета дослідження – вивчити обізнаність пацієнтів із факторами ризику (ФР) розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) щодо виникнення у них артеріальної гіпертензії (АГ).

Матеріал і методи. Основним методом вивчення обізнаності респондентів було анкетування щодо обізнаності пацієнтів свого захворювання та факторів ризику розвитку гіпертонічної хвороби, в якому взяли участь 120 респондентів віком від 23 до 79 років, серед яких 43,3% чоловіків і 56,7% були жінки.

Результати. У хворих на гіпертонічну хворобу виявлено низький рівень

Оригінальні дослідження

поінформованості про власне захворювання, фактори ризику, недостатнє володіння навичками вимірювання артеріального тиску та підрахунку пульсу, неправильне ставлення до немедикаментозних та медикаментозних методів лікування. Більшість наших респондентів (82%) хворіють на гіпертонічну хворобу більше 10 років, причому серед обстежених переважала гіпертонія 1-2-го ступеня. Для нашого дослідження важливо було отримати від пацієнтів інформацію про стан захворювання. Більшість хворих - 49,17% (59 осіб) - усвідомлюють ступінь захворювання, що пов'язано з тривалим перебігом хвороби, 40% (48 осіб) - недостатньо обізнані, 10,83% (13 осіб) не знають про це. Прикро те, що серед респондентів є і такі, яких ця інформація не цікавить, що свідчить про пасивне та безвідповідальне ставлення до власного здоров'я.

Висновок. Результати анкетування засвідчили недостатню поінформованість пацієнтів про артеріальну гіпертензію, зокрема про фактори ризику виникнення та профілактику. Слабка поінформованість не дозволяє сформувавши мотивацію до свого контролю, усвідомити необхідність профілактики та корекції факторів ризику.

Introduction. According to WHO [1], almost every fourth person of working age in the world suffers from primary arterial hypertension (AH). The trend in the incidence and prevalence of AH in different countries has its own characteristics. In European countries, the prevalence of hypertension is 30–45% [2]. Taking into account the recommendations of the American Heart Association / American College of Cardiology (AHA / ACC) 2019) [3], according to which the I stage of hypertension corresponds to values of 130–139/80–89 mm Hg, the prevalence indicators on hypertension will definitely increase [4]. According to various authors, the number of people with AH will increase by 15–20% and reach about 1.5 billion by 2025. Features of the age gradation of hypertension are that 60% of people over 60 years of age suffer from AH [2]. The number of patients who do not suspect that they have AH is 56.7%; informed about the presence of AH, but not treated - 28.8%; receive AH therapy, but without adequate control - 14.5%. The target level of blood pressure (BP) is below 140/90 mm Hg. Art. can't be achieved in 69% of patients [5]. Even in very high-risk hypertensive patients, BP target levels remain unsatisfactory [6].

About 14 million people suffer from cardiovascular diseases in Ukraine. Mortality from cardiovascular diseases is one of the highest both in Ukraine and in the world. In the structure of total mortality, it reaches 65% [7]. AH ranks first in the structure of cardiovascular diseases, and it is present in 13 million people. AH is an independent predictor of the development of such diseases as coronary heart disease, cerebrovascular diseases, chronic heart failure, chronic kidney disease, which, in turn, causes early disability and death [2]. High blood pressure is a key risk factor for the development of coronary heart disease. The awareness of the residents of Ukraine about the presence of hypertension is 70%, of which about half are treated [8]. Such a high prevalence, a prognostic tendency to increase, and the disabling consequences of hypertension, in particular for persons of working age, determine a considerable social problem.

It is known that the effectiveness of preventive and curative measures is influenced by the awareness of

patients about diseases, their causes, problems and the possibilities of their elimination, control of indicators, issues of care or self-care of a person [9,10].

The purpose of the work is to study the awareness of patients with risk factors for the development of CVD regarding the occurrence of arterial hypertension.

Material and methods. 120 respondents aged 23 to 79 took part in our study, of which: 43.3% were men, 56.7% were women. In the group of patients aged 70 and over, a decrease in their number was found due to the development of complications (heart attack, stroke). According to the history of hypertension indicators, which varied widely, the majority of respondents (82%) suffered from hypertension for more than 10 years. Depending on the level of blood pressure increase, it turned out that among the examined, hypertension of the 1st and 2nd degrees prevailed. In most patients, elevated blood pressure and pulse rate exceeding the norm were found. The main part of patients – 73 people (60.83%) had hypertension of the first degree, less – 29 people (24.17%) of the second and 18 people (15%) of the third degree.

The main method of studying the awareness of the respondents was a questionnaire regarding the patients' knowledge of their disease and risk factors for the development of hypertension. Simultaneously with the questionnaire and measurement of blood pressure, a preventive conversation was conducted regarding adherence to a healthy lifestyle, modification of risk factors and possible complications of the disease. Processing of the survey results was carried out using the Statistica 10 program.

Results. The first and most important task was to obtain information from the patients regarding knowledge about their disease. It was established that the majority of patients, 59 people (49.17 %) know about their disease, which is probably related to the long course of the disease, 48 people (40 %) were not sufficiently informed, 13 (10.83 %) respondents were not interested in their disease (Fig. 1). The greatest concern is caused by those patients who do not know enough or are not at all interested in information about the disease, which allows them to think about a passive and irresponsible attitude

towards their health.

In the course of the survey, the following data were obtained on the question of awareness of the risk factors for the development of hypertension: 90.0% of respondents answered "yes", including: 44 men (40.74%) and 64 women (59.26%). The 40-59 age group is better informed, the 20-39 age group is the worst (Fig 2).

Interesting results were also obtained regarding the

probable risk factor (RF) in the development of the respondents' disease. All patients were offered a list of risk factors: age, profession, excess body weight, presence of hypertension in parents (heredity), violation of work and rest regime, irrational diet (high content of fats, carbohydrates, excessive salt consumption), sedentary lifestyle, stressful situations, bad habits (smoking, alcohol abuse). The obtained results are shown in Fig. 3.

Knowledge about disease

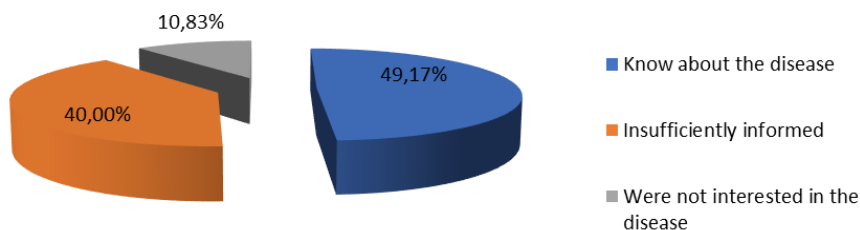


Fig. 1 Level of knowledge of patients about their disease

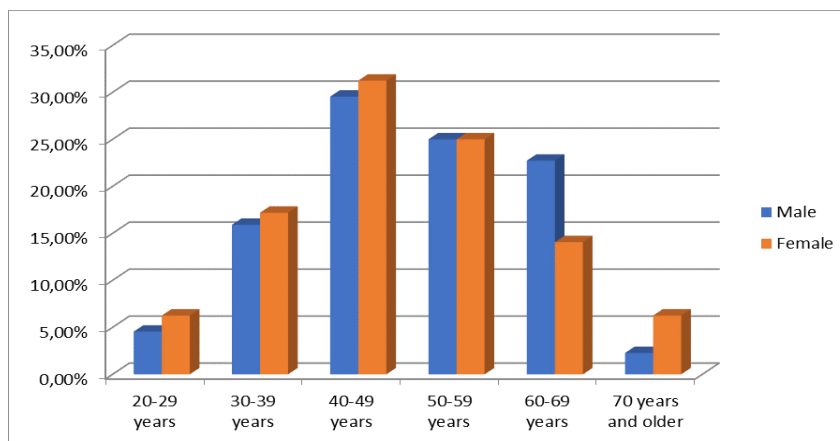


Fig. 2. The level of knowledge of patients about risk factors for the development of AH

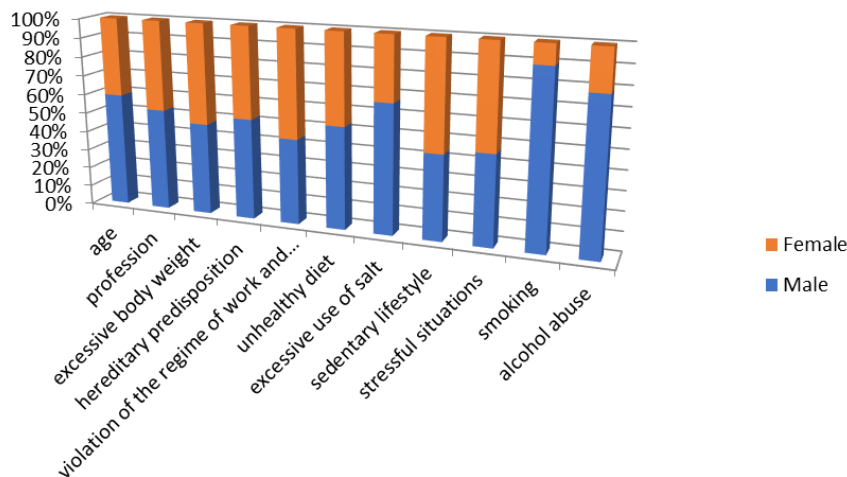


Fig. 3 Probable factors for the development of AH

The total sum of shares exceeds 100%, as patients could indicate several RFs. The majority of women noted such

Оригінальні дослідження

RFs as emotional stress, stress, violation of the work and rest regime, irrational nutrition; while men mostly - age, smoking, abuse of table salt. It should be noted that these are modified factors, that is, they themselves can change. The given data show that patients are sufficiently knowledgeable and aware of the "harm of self-destructive behavior."

The results of the survey regarding compliance with the principles of a healthy lifestyle: respondents answered "yes" - 31.7%, "no" - 18.3%, "not always" - 50%. Each patient understood the concept of CSF in a different way. The following answer options were received: avoidance of such behaviors as smoking, abuse of alcohol, drugs, etc.; implementation of such forms of behavior as proper nutrition, systematic exercise, stress management, lack of addiction, etc.; correct behavior in various diseases.

In patients with hypertension, it is important to be able to correctly measure and control the blood pressure level, count the pulse rate. The majority of respondents (79%) have a tonometer for personal home use. Blood pressure is measured once a day (21%), twice a day (9%), once a week (13%), 24% of people when feeling worse, 9% of respondents measure blood pressure sporadically, 21% of patients do not measure blood pressure at home because lack of equipment, and 3% did not comment on this issue.

To the question "Do you know how to measure blood

pressure yourself and carry out self-monitoring?" the answers were distributed as follows: "yes" answered 69% (mostly women), respectively 31% "no" (mostly men); 73% and 27% of respondents are unable to calculate the pulse rate.

Therefore, the respondents measure blood pressure not regularly and when they feel worse, which is unacceptable for patients with hypertension. To perform these manipulations, patients, first of all, must be provided with means of control; secondly, the nurse should teach the patient and his relatives how to measure blood pressure correctly, count pulses and understand their meaning.

Every patient with hypertension should have data on normal blood pressure indicators and possible complications. This allows you to correctly assess your condition, prevent a possible hypertensive crisis and seek medical help in time if necessary.

Among all respondents, 81 (67.5%) people know BP indicators in the norm, among them women are better than men and more in the age category of 40-49 years. Survey of respondents regarding awareness of possible complications of hypertension: 48 (40%) patients know about complications, in particular, such as stroke and heart attack, but 72 (60%) respondents do not have such information (respectively, 59.6% of men and 60.3 % of women) (Fig. 4).

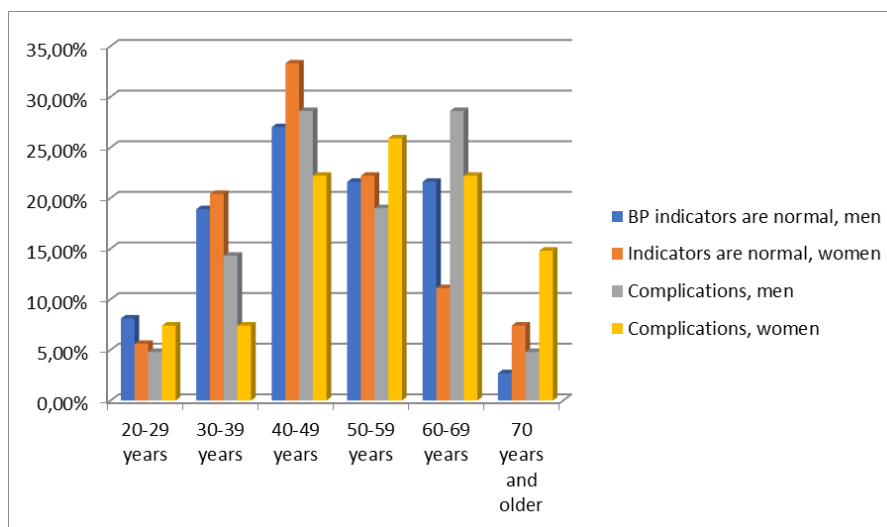


Fig. 4 Respondents' awareness of normal blood pressure indicators and possible complications of AH

During the survey on the question "When do you take medicines for this disease?" it turned out that 30 (25%) respondents answered - constantly, 69 (57.5%) - only with high blood pressure, and 21 (17.5%) respondents - in courses of 1-2 weeks. Studying patients' awareness of preventive technologies for hypertension is appropriate because such data are the basis for their development, improvement, and implementation.

Since the majority of RFs is modified, it was important to identify the level of knowledge of patients about preventive measures for hypertension. Patients are aware of the need to reduce body weight with its excess (60%), limit the use of table salt (59%), stop smoking (48%), limit

the use of alcoholic beverages (26%), reduce the use of saturated fats, sweets and cholesterol (68%), increased physical activity during leisure hours (68%), psycho-emotional relief and relaxation (59%). The total sum of the shares exceeds 100%, as the patients indicated several preventive measures. However, the awareness of patients about the prevention of this disease is insufficient, which, in our opinion, is a significant reason for the increase in the incidence of hypertension.

To the question "Are you able to improve your health on your own?" 50 (41.7%) respondents answered "yes", 29 (24.2%) - "no", and 41 (34.2%) respondents - "don't know".

In our opinion, it was also important to determine the

readiness of all patients to receive this information and the way it was provided. Among the examined, 68.3% of patients wish to receive information about hypertension. Such a large percentage is quite positive. However, it is alarming that 20.0% of respondents do not want to be informed about their disease, and 11.7% of patients do not know about the feasibility of receiving any information.

Among the ways of obtaining information offered to patients were: mass media, oral conversation, health bulletin, reminders with a verbal comment from a nurse, reminder without explanations. It was found that 42% of patients would like to receive this information through the mass media (television, radio, press) and 48% through the Internet (websites, e-mail newsletter), 15% - in the form of a note without explanations from a nurse. 39% - in the form of a poster report, 42% - to receive a memo with a verbal comment from a nurse, and 51% - through an oral conversation. It should be noted that older patients, mainly pensioners, wanted to receive information through oral conversation, while younger patients of the studied group preferred the Internet. According to patients, it is necessary to increase the availability of information on the prevention of diseases at receptions in medical institutions, publications in the local press, increase the number of TV and radio programs about health.

Discussion. AH is one of the most serious health problems both in European countries and in the world in general. Regardless of the level of development of the country or social group, hypertension is "democratic" and affects many people. This is one of the most common forms of cardiovascular diseases [11, 12]. Hypertension, classified as an epidemic, limits the patient's physical capabilities and burdens the health care system [13- 16]. Hypertension is caused by many factors, including factors beyond our control (gender, age) and social factors (lifestyle, physical activity, obesity). Blood pressure correlates with body mass index [17, 18] and socioeconomic factors (living in an area prone to noise and smog). For this reason, it is important to determine the knowledge and awareness of patients regarding the factors that can cause hypertension.

Scientists from different countries have found out in their research that patients with hypertension are at a very low level informed about hypertension and its complications, normal blood pressure indicators and lifestyle changes that must be followed during treatment. Our study aimed to find out about the awareness of patients with CVD risk factors that can cause hypertension. Based on the results of this study, hypotheses can be formed that can be tested in in-depth studies of the factors that cause hypertension in humans.

Teaching the patient how to manage chronic diseases takes on a special meaning and becomes an important part

of the daily work of medical professionals. Informed patients will be much more effective in interacting with healthcare professionals in an effort to follow instructions to improve health [19]. It is also important to remember that changes in the patient's lifestyle require increased family involvement, and the final factors will have consequences for the entire family. A good example of adjusting the diet is reducing the amount of salt and fat in food, engaging in physical training of one's body, etc. [20].

According to research by B. Krymska [21], the goals of health promotion among patients with hypertension are: informing about the risk factors of hypertension; conviction that there is a risk of developing atherosclerosis and associated cardiovascular diseases (stroke, ischemic heart disease), chronic kidney disease; familiarization with the principles of a healthy lifestyle regarding: rational nutrition, reducing excess weight, quitting smoking, moderate alcohol consumption, individually selected physical activities, maintaining proper relationships between people, fighting stress; development of a strategy for combating risk factors and overcoming psychosomatic stress (family, medical workers); formation of motivation for leading a healthy lifestyle by stimulating realistic aspirations adapted to the individual psychophysical characteristics of the individual: physical fitness, intellectual work, experience, knowledge and skills; increasing motivation to take responsibility for one's own health; formation of the patient's own independence, preparation for combating the disease, solving life problems; increasing interest in obtaining knowledge about health; maintaining motivation for leading a healthy lifestyle.

Conclusions. The results of the questionnaire showed an insufficient level of awareness of patients about hypertension and possible complications, blood pressure indicators in the norm, insufficient level of possession of practical skills for blood pressure measurement, pulse rate calculation and self-monitoring. These data are quite disappointing, and therefore require medical professionals, incl. nurse, carrying out explanatory work. This will contribute to self-monitoring of blood pressure, prevention of blood pressure increase, and improvement of interaction between the nurse and the patient. Thus, the results of the questionnaire demonstrated a lack of knowledge among patients about hypertension, in particular, the RF of occurrence and prevention. Poor awareness does not allow forming motivation for their control, to realize the need for prevention and correction of RF.

Prospects for further research are teaching patients the skills of blood pressure measurement, pulse checking, etc., which will certainly become an effective additional method of complex therapy for patients with hypertension.

Список літератури

1. World Health Organization. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva: WHO; 2013. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?sequence=1.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Кобалава ЖД, Троицкая ЕА, Колесник ЭЛ. Современные рекомендации по артериальной гипертензии: согласованные и

Оригінальні дослідження

несогласованные позиции. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):105-14. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-105-114.

4. Acevedo M, Valentino G, Kramer V, Bustamante MJ, Adasme M, Orellana L, et al. Evaluation the American College of Cardiology and American Heart Association Predictive score for cardiovascular diseases. Rev Med Chil. 2017;145(3):292-98. DOI: 10.4067/S0034-98872017000300002.

5. Messerli FH, Fischer U, Rimoldi SF, Bangalore S. Hypertension control and cardiovascular disease. Lancet. 2017;389(10068):153. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30017-X.

6. Сиренко ЮН, Рековец ОЛ. Аттенто - новое слово в лечении артериальной гипертензии. Артеріальна гіпертензія. 2018;1:9-14. DOI: 10.22141/2224-1485.1.57.2018.125494.

7. Щорічна доповідь Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини про стан дотримання прав і свобод людини. Київ; 2017. 661 с.

8. Кваша ЕА, Смирнова ИП, Горбась ИМ, Срибная ОВ. Динамика структуры липидного фактора сердечно-сосудистого риска на протяжении 35 лет в городской популяции мужчин. Український кардіологічний журнал. 2016;2:54-60.

9. Сміянов ВА, Тарасенко СВ, Сміянова ОІ, Бокатов АВ. Медико-соціальне дослідження рівня поінформованості хворих на артеріальну гіпертензію у місті Суми. Медицина сьогодні і завтра. 2013;61(4):159-61.

10. Pirasath S, Kumanan T, Guruparan M. A Study on Knowledge, Awareness, and Medication Adherence in Patients with Hypertension from a Tertiary Care Centre from Northern Sri Lanka. Int J Hypertens. 2017;2017:9656450. DOI: 10.1155/2017/9656450.

11. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021.

12. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-80.

13. Chockalingam A, Campbell NR, Fodor JG. Worldwide epidemic of hypertension. Can J Cardiol. 2006;22(7):553-55.

14. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223-37.

15. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA. 2017;317(2):165-82.

16. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. Nat Rev Cardiol. 2021;18(11):785-802.

17. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. Circulation. 2005;112(11):1651-62.

18. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-h ambulatory blood pressure and hypertension. Hypertension. 2005;45(4):602-7.

19. Cestari VR, Florêncio RS, Moreira TM, Pessoa VL, Barbosa IV, Lima FE, et al. Nursing competencies in promoting the health of individuals with chronic diseases. Rev Bras Enferm. 2016;69(6):1195-203.

20. Felipe GF, de Abreu RN, Moreira TM. Aspects of the nursing consultation with hypertensive patients cared for in the family health program. Rev Esc Enferm USP. 2008;42(4):620-6. DOI: 10.1590/s0080-62342008000400002.

21. Krymska B. Przygotowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do samokontroli i samoopieki. Problemy Pielęgniarstwa. 2007;15(2-3):139-46.

References

1. World Health Organization. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. Geneva: WHO; 2013. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?sequence=1.

2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

3. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Kolesnik EL. Sovremennyye rekomendatsii po arterial'noy gipertonii: soglasovannyye i nesoglasovannyye pozitsii [Modern recommendations on arterial hypertension: agreed and inconsistent positions]. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2019;15(1):105-14. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-105-114.

4. Acevedo M, Valentino G, Kramer V, Bustamante MJ, Adasme M, Orellana L, et al. Evaluation the American College of Cardiology and American Heart Association Predictive score for cardiovascular diseases. Rev Med Chil. 2017;145(3):292-8. DOI: 10.4067/S0034-98872017000300002.

5. Messerli FH, Fischer U, Rimoldi SF, Bangalore S. Hypertension control and cardiovascular disease. Lancet. 2017;389(10065):153. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30017-X.

6. Sirenko YuN, Rekovets OL. Attento - novoe slovo v lechenii arterial'noy gipertenzii [Attento - a new word in the treatment of arterial hypertension]. Arterial'na hipertenzii. 2018;1:9-14. DOI: 10.22141/2224-1485.1.57.2018.125494.

7. Schorichna dopovid' Uповnovazhenoho Verkhovnoi Rady Ukrainy z prav liudyny pro stan dotrymannya prav i svobod liudyny [Annual report of the Commissioner for Human Rights of the Verkhovna Rada of Ukraine on the state of observance of human rights and freedoms]. Kyiv; 2017. 661 p. (in Ukrainian).

8. Kvascha EA, Smirnova IP, Gorbas' IM, Sribnaya OV. Dinamika struktury lipidnogo faktora serdechno-sosudistogo riska na protyazhenii 35 let v gorodskoy populyatsii muzhchin [Dynamics of the structure of the lipid factor of cardiovascular risk over 35 years in an urban male population]. Ukrains'kyi kardiologichnyi zhurnal. 2016;2:54-60. (in Ukrainian).

9. Smiianov VA, Tarasenko SV, Smiianova OI, Bokатов AV. Medyko-sotsial'ne doslidzhennia rinvnia poinformovanosti khvorykh na arterial'nu hipertenziiu u misti Sumy [Medical and social study of the level of awareness of patients with arterial hypertension in the city of Sumy]. Medytsyna s'ohodni i zavtra. 2013;61(4):159-61. (in Ukrainian).

10. Pirasath S, Kumanan T, Guruparan M. A Study on Knowledge, Awareness, and Medication Adherence in Patients with Hypertension from a Tertiary Care Centre from Northern Sri Lanka. Int J Hypertens. 2017;2017:9656450. DOI: 10.1155/2017/9656450.

11. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases

and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

12. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398:957-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

13. Chockalingam A, Campbell NR, Fodor JG. Worldwide epidemic of hypertension. *Can J Cardiol.* 2006;22(7):553-55. DOI: 10.1016/s0828-282x(06)70275-6.

14. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-37. DOI: 10.1038/s41581-019-0244-2.

15. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA.* 2017;317:165-82. DOI: 10.1001/jama.2016.19043.

16. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(11):785-802. DOI: 10.1038/s41569-021-00559-8.

17. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation.* 2005;112(11):1651-62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.490599.

18. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Toumanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-h ambulatory blood pressure and hypertension. *Hypertension.* 2005;45(4):602-7.

19. Cestari VR, Florêncio RS, Moreira TM, Pessoa VL, Barbosa IV, Lima FE, et al. Nursing competencies in promoting the health of individuals with chronic diseases. *Rev Bras Enferm.* 2016;69(6):1195-203. DOI: 10.1590/0034-7167-2016-0312.

20. Felipe GF, de Abreu RN, Moreira TM. Aspects of the nursing consultation with hypertensive patients cared for in the family health program. *Rev Esc Enferm USP.* 2008;42(4):620-6. DOI: 10.1590/s0080-62342008000400002.

21. Krymska B. Przygotowanie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym do samokontroli i samoopieki. *Problemy Pielęgniarstwa.* 2007;15(2-3):139-46.

Information about the authors

Mararash Halyna – PhD Postgraduate, Department of Social Medicine and Public Health, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-0321-6822

Boreiko Liliya – PhD, Associate Professor of the Department of Social Medicine and Public Health of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-1908-7199

Chornenka Zhanetta – PhD, Associate Professor of the Department of Social Medicine and Public Health of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-2314-1976

Sobko Diana – Doctor of Philosophy (PhD), Assistant Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Occupational Therapy and Pre-medical Care of the Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-0579-4984

Відомості про авторів

Марараш Галина – д-р філософії, доцент закладу вищої освіти кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0002-0321-6822

Борейко Лілія – канд.мед.наук, доцент закладу вищої освіти кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0002-1908-7199

Чорненька Жанетта – канд.мед.наук, доцент закладу вищої освіти кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0003-2314-1976

Собко Діана – д-р філософії (PhD), асистент кафедри фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0002-0579-4984

Надійшла до редакції 15.03.24

Рецензент – проф. Глашук Т.О.

© Н. Mararash, L. Boreiko, Z. Chornenka, D. Sobko, 2024

USE OF PREVENTION PROGRAMS AND ANALYSIS OF THEIR EFFICIENCY AMONG PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Nadiia Palibroda, Zhanetta Chornenka, Maksym Pontyk, Diana Molchaniuk, Iryna Filatova, Inna Nykolaichuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: preventive training program, hypertension, nurses, blood pressure control.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 2 (110). P. 118-125.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.18

E-mail: chornenka.zhanetta@bsmu.edu.ua

Abstract. It is well known that the effectiveness of preventive and curative measures is influenced by the awareness of patients about the disease, its causes, problems and possibilities of their elimination, blood pressure measurement and control, basic principles of non-drug and drug treatment, issues of care or self-care, preventive measures. Poor perception of good health and irregular visits to the doctor are among the most important factors of ignorance, untreated and uncontrolled hypertension. Studying the awareness of patients regarding preventive technologies of hypertension is appropriate, because such data is the basis for their development, improvement and implementation.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of the training of patients with hypertension.

Material and methods. 120 patients with hypertension were included in the study, who were divided into 2 groups: Group I (main) – 68 people who participated in the educational program on prevention of hypertension; II group (control group) – 52 people who did not participate in the training program.

Results. It was established that the patients who participated in the training program significantly ($p < 0.05$) improved their knowledge about hypertension (by 47.07%) and FR (by 50.88%), possible complications (by 58.82%), blood pressure indicators are normal (by 32.35%) compared to the control group.

All patients of the main group mastered the skills of self-measuring blood pressure and heart rate counting (100%, ($p < 0.05$), and also improved blood pressure control skills (by 41.18%) and keeping a self-monitoring diary, which made it possible to improve the quality of blood pressure control and contributed to an increase in adherence to drug therapy and an improvement in the relationship between the doctor, nurse and patient. While in the control group, blood pressure measurement and control skills did not change significantly (increased by only 3.84%, 5.77% and 7.68%, respectively), the majority of patients who underwent training showed a positive trend in reducing systolic and diastolic blood pressure levels.

Conclusion. Patients' participation in the Hypertension Prevention Education Program not only provided them with the necessary knowledge, but also provided them with social support from both medical professionals and other patients.

ВИКОРИСТАННЯ ПРОГРАМ ПРОФІЛАКТИКИ ТА АНАЛІЗ ЇХ ЕФЕКТИВНОСТІ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТОНІЄЮ

Надія Паліброда, Жанетта Чорненко, Максим Пьонтик, Діана Молчанюк, Ірина Філатова, Інна Николайчук

Ключові слова: програма профілактичного навчання, гіпертонічна хвороба, медичні сестри, контроль артеріального тиску.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 118-125.

Резюме. Загальновідомо, що на ефективність профілактичних та лікувальних заходів впливає поінформованість пацієнтів про захворювання, причини виникнення, проблеми та можливості їх усунення, вимірювання та контроль АТ, основні принципи немедикаментозного та медикаментозного лікування, питання догляду чи самогляду, профілактичні заходи. Погане сприйняття доброго здоров'я і нерегулярні відвідування лікаря є одними з найбільш важливих факторів необізнаності, нелікованої і неконтрольованої АГ. Вивчення обізнаності пацієнтів щодо профілактичних технологій АГ є доцільним, тому що такі дані – це основа для їх розробки, удосконалення та впровадження.

Мета дослідження – оцінити ефективність підготовки хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріал і методи. У дослідження включено 120 хворих на АГ, яких було розподілено на дві групи: I група (основна) – 68 осіб, які брали участь в освітній програмі з профілактики АГ; II група (контрольна) – 52 особи, які не брали участі в навчальній програмі.

Результати. Встановлено, що в пацієнтів, які пройшли навчальну програму, достовірно ($p < 0,05$) покращилися знання про АГ (на 47,07%) та ФР (на 50,88%), можливі ускладнення (на 58,82%), показники АТ у нормі (на 32,35%) порівняно з контрольною групою.

Усі пацієнти основної групи оволоділи навичками самостійного вимірювання артеріального тиску та підрахунку пульсу (100%, ($p < 0,05$), а також покращили навички контролю артеріального тиску (на 41,18%) і ведення щоденника самоконтролю, що дозволило підвищити якість контролю артеріального тиску та сприяло підвищенню прихильності до медикаментозної терапії і покращенню взаємовідносин між лікарем, медсестрою, пацієнтом. У контрольній групі навички вимірювання та контролю артеріального тиску не змінилися значно (підвищившись лише на 3,84%, 5,77% і 7,68% відповідно), у більшості пацієнтів, які пройшли навчання, спостерігалася позитивна динаміка зниження рівня систолічного та діастолічного АТ.

Висновок. Участь пацієнтів у навчальній програмі з профілактики гіпертензії не лише дала їм необхідні знання, а й забезпечила їм соціальну підтримку як з боку медичних працівників, так і з боку інших пацієнтів.

Introduction. Since most of the risk factors are modifiable, it was important to identify the level of knowledge of patients about preventive measures for hypertension. The prevalence of hypertension and the complications it leads to require measures to be taken for early detection and prevention of this disease. The solution to this problem is possible by informing a larger number of the population about the methods and means of preventing the development of cardiovascular diseases (CVD) and training people with HF in the training program on the prevention of hypertension, which aims to improve knowledge about hypertension both for nurses and patients with such a disease.

According to the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [1-4] for the treatment of hypertension, the important role of nurses and pharmacists in the education, support and long-term observation of patients with hypertension is emphasized as part of the overall strategy to improve blood pressure control. They consider patient education aimed at increasing their knowledge and motivation, and especially non-pharmacological treatment, as the main method of management of all patients with hypertension [5].

The professional practice of the nursing staff at the current stage involves identifying and solving the patient's problems within their own competences, providing nursing services to patients with the most common diseases, conducting classes with different groups of patients within the competences [6,7]. The competencies of nurses, as noted by many researchers, should include the ability to provide an individual approach to the patient, the skills of cooperation with patients' families, the qualities of a manager and a psychologist in the field of business and human relations [8].

Today, the first priority is to teach patients to manage their health and be responsible for it [9,10]. After all, active

prevention of hypertension can help avoid cardiovascular complications that threaten not only the quality of life, but also life itself. A nurse should conduct training on disease prevention together with a doctor [11,12]. One of the main measures for the prevention of hypertension at the primary level of health care should be to increase the level of awareness of patients and their active participation in the treatment and diagnostic process [13,14].

However, the patient's motivation for prevention and treatment is important. Only after receiving information about the preventive measures for hypertension and its complications, the patients' adherence to treatment increases and responsibility for their health appears. Therefore, at this level, patient education contributes to increasing the level of knowledge, skills and abilities for quality control and monitoring of their condition.

The aim of the study. To conduct an analysis and evaluate the effectiveness of the training of patients with hypertension.

Materials and methods. 120 patients with hypertension were included in the study. Inclusion criteria were diagnosed hypertension (verification of the diagnosis was carried out on the basis of complaints, anamnestic data, as well as with the help of clinical, laboratory and instrumental research methods) and informed written consent of the patient to participate in the study.

The distribution of patients according to the stages of hypertension was carried out in accordance with the clinical recommendations on arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) in 2013 and 2018.

The main part of patients, 73 (60.83 %), had hypertension of the first degree, less than 29 (24.17 %) of the second and 18 (15 %) of the third degree.

The examined patients were aged from 23 to 79 years; the average age was 48.33 ± 12.93 years. The largest number of patients with hypertension aged 40-59 years.

Оригінальні дослідження

Among the examined patients, the majority were women (68 (56.67%) women and 52 (43.33%) men).

All respondents were divided into two groups of patients: Group I (main) - 68 (56.7%) individuals with well-controlled hypertension who participated in the hypertension prevention program and, therefore, had a high level of awareness and practical skills regarding rational treatment of the disease, prevention of complications and improvement of the quality of life; II group (control) - 52 (43.3%) persons with poorly controlled arterial hypertension, who, accordingly, did not participate in the program.

Results.

The educational program for the prevention of hypertension included a set of means and methods of individual and group influence on patients with hypertension, aimed at increasing the level of their knowledge, awareness and practical skills regarding rational treatment of the disease, prevention of complications and improvement of quality of life.

The program is an organizational form of preventive group counseling (hygiene training), a preventive medical service provided to patients with hypertension in the primary health care system.

The purpose of the educational program on the prevention of hypertension is to optimize, improve and increase the coverage, availability and quality of medical preventive care for patients with hypertension and is aimed at:

- increasing the awareness of patients with hypertension about the disease and its FR of development, exacerbations and complications;
- formation of patients' skills and abilities to reduce the adverse impact on their health of behavioral FR (nutrition, physical activity, stress management, giving up bad habits);
- formation of patients' abilities and skills in self-monitoring of their health, provision of first aid in cases of exacerbations and crises;
- formation of a rational and active attitude of the patient to the disease, motivation to recovery, commitment to treatment and implementation of the doctor's recommendations;
- formation of patients' practical skills in the analysis of causes, factors affecting health and teaching patients to draw up an individual recovery plan;
- increasing the patient's responsibility for preserving his health.

The proposed Hypertension Prevention Curriculum was aimed at improving hypertension knowledge and skills for both patients (core group, n=68) and nurses.

Patients who participated in the educational program probably ($p<0.05$) improved their knowledge about hypertension (by 47.07%) and FR (by 50.88%), possible complications (by 58.82%), indicators of blood pressure is normal (by 32.35%), while in the control group, which did not undergo training, the majority of patients did not significantly improve their knowledge about blood pressure, possible complications (Table 1).

Nurses paid special attention to individual training of patients in the method of measuring blood pressure, counting the pulse and keeping a patient's diary. At the same time, the lectures were built on interactive communication with the audience and supplemented with individual classes, which were positively perceived by the patients themselves.

All patients of the main group (100%) who received training ($p<0.05$) mastered the skills of self-measurement of blood pressure and pulse counting, and they also improved the skills of controlling blood pressure (by 41.18%) and keeping a self-monitoring diary, which allowed to improve the quality of hypertension control and contributed to increased adherence to drug therapy and improved relationships between the doctor, nurse and patient. On the contrary, in patients of the control group, the ability to measure and control blood pressure did not change significantly (increased by only 3.84%, 5.77% and 7.68%, respectively).

It is known that the probability of successful BP normalization directly depends on the regularity of taking antihypertensive drugs. After the training, repeated questionnaires showed a probable increase in the number of patients who take antihypertensive drugs, in particular, 86.76% of patients started taking them constantly and 13.24% - only when blood pressure increased. This indicates an increase in adherence of patients with hypertension to drug treatment, in contrast to patients in the control group. Thus, according to the Morisky-Green test, 61 (89.7%) patients of the main group showed a high level of motivation for treatment after training, while only 18 (34.62%) patients had this indicator in the comparison group.

In addition, it is necessary to take into account that poor adherence to drug treatment, as a rule, is accompanied by poor adherence to non-drug treatment methods, which further hinders BP reduction.

The main reasons for low patient adherence reported in the literature were lack of information and skills as they relate to self-management, difficulties with motivation and self-efficacy, and lack of support for behavior change. Enhancing the impact of interventions targeting these factors is critical. Patients must be informed, motivated, and skilled in the use of cognitive and behavioral strategies if they are to cope with the treatment demands of their illness.

At the beginning of the survey, only 23 (33.82%) patients followed the principles of a healthy lifestyle, however, after training, their number increased more (63 people; 92.65%) than in the control group.

The results of the survey indicate the need to train patients with hypertension in the skills and abilities that will allow them to correctly measure blood pressure and assess the level and risk of possible complications, as well as the importance of observing non-pharmacological methods of treatment and the rules for taking hypotensive agents.

In the majority of patients who underwent training, positive dynamics regarding the reduction of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure levels were

observed and were more pronounced in the main group compared to the control group of patients (Table 2). Management of patients with hypertension involves both drug treatment and mandatory lifestyle modification and influence on modifiable cardiovascular risk factors.

During the classes, nurses paid special attention to non-pharmacological methods of treating hypertension, since the active participation of patients in their implementation is a necessary condition for effectiveness, and lifestyle correction measures were discussed.

Table 1

The results of a questionnaire survey of patients with hypertension before and after training and observation

Question	Main group (n=68)		Control group (n=52)	
	Prior to training abs. (%)	After training abs. (%)	Output data abs. (%)	After observation abs. (%)
Do you have enough knowledge about hypertension?				
• Enough	32 (47,05)	64 (94,12)*	27 (51,93)	31 (59,62) ^
• Not enough	27 (39,71)	1 (1,47)	21 (40,38)	17 (32,69)
• Not interested	9 (13,24)	3 (4,41)	4 (7,69)	4 (7,69)
Do you know about FR?				
• Yes	46 (47,65)	67 (98,53) *	39 (75)	42 (80,77)
• No	22 (32,35)	1 (1,47)	13 (25)	10 (19,23)
Do you know your blood pressure is normal?				
• Yes	44 (64,71)	66 (97,06) *	37 (71,15)	40 (76,92)
• No	24 (35,29)	2 (2,94)	15 (28,85)	12 (23,08)
Do you control blood pressure yourself?				
• Yes	36 (52,94)	64 (94,12)	31 (59,62)	35 (67,3) ^
• No	32 (47,06)	4 (5,88)	21 (40,38)	17 (32,7)
Do you know about the complications of hypertension?				
• Yes	27 (39,71)	67 (98,53)*	21 (40,38)	23 (44,23) ^
• No	41 (60,29)	1 (1,47)	31 (59,62)	29 (55,77)
Do you know how to measure blood pressure yourself?				
• Yes	45 (66,18)	68 (100) *	38 (73,08)	40 (76,92) ^
• No	23 (33,82)	-	14 (26,92)	12 (23,08)
Can you count your heart rate yourself?				
• Yes	47 (69,12)	68 (100) *	41 (78,85)	44 (84,62)
• No	21 (30,88)	-	11 (21,15)	8 (15,38)
When do you take blood pressure medication?				
• Constantly	17 (25)	59 (86,76) *	13 (25)	20 (38,46) ^
• Only with an increase in blood pressure	38 (55,88)	9 (13,24)	31 (59,62)	27 (51,92)
• Short courses (1-2 weeks)	13 (19,12)	-	8 (15,38)	5 (9,62)
Do you follow the principles of a healthy lifestyle?				
• Yes	23 (33,82)	63 (92,65)*	15 (28,84)	19 (36,54) ^
• No	13 (19,12)	2 (2,94)	9 (17,31)	8 (15,38)
• Not always	32 (47,06)	3 (4,41)	28 (53,85)	25 (48,08)
Level of commitment (Morisky-Green test):				
• High	17 (25)	61 (89,7) *	14 (26,92)	18 (34,62) ^
• Low	51 (75)	7 (10,29)	38 (73,08)	34 (65,38)

Note: * – probable difference in the indicators of the main group after the training compared to the indicators before the training ($p < 0.05$);

^ – probable difference in the indicators of the main and control groups after training ($p < 0.05$)

Оригінальні дослідження

Table 2

Results of changes in blood pressure levels of patients with hypertension before and after training and observation

Degree of hypertension	Main group (n=68)		Control group (n=52)	
	Before training M±m	After training M±m	Output data M±m	After observation M±m
I degree n=73(60.83%)				
SBP, mm Hg Art.	143,23±1,15	136,23±1,14*	145,12±3,02	143,71±1,17^
DAT, mm Hg Art.	92,09±2,02	80,09±1,85*	92,59±2,74	93,59±1,89
II degree n=29 (24.17%)				
SBP, mm Hg Art.	165,32±3,08	148,63±2,06*	164,08±3,12	158,32±2,09^
DAT, mm Hg Art.	96,42±2,89	84,37±1,83*	98,64±3,17	95,47±2,12
III degree n=18 (15%)				
SBP, mm Hg Art.	194,57±3,12	161,57±2,42*	195,16±3,22	174,16±2,73^
DAT, mm Hg Art.	112,67±1,89	97,57±2,37*	110,17±2,54	102,26±2,16

Note: * – probable difference in the indicators of the main group after the training compared to the indicators before the training ($p<0.05$);

^ – the probable difference between the indicators of the main group and the control group after training ($p<0.05$)

Table 3

Dynamics of risk factors of patients with hypertension before and after training and observation

Risk factor	Main group (n=68)		Control group (n=52)	
	Prior to training abs. (%)	After training abs. (%)	Prior to training abs. (%)	After training abs. (%)
Body weight:				
- norm	20 (29,41)	27 (39,7)	16 (30,77)	16 (30,77)
- excess body weight	31 (45,59)	27 (39,7)	25 (48,07)	26 (50)
-obesity of the I century	13 (19,12)	11 (16,18)	9 (17,31)	8 (15,38)
-obesity of the II century	4 (5,88)	3 (4,42)	2 (3,85)	2 (3,85)
Physical activity:				
- sufficient	2 (2,94)	13 (19,12)	2 (3,85)	2 (3,85)
- average	23 (33,82)	28 (41,18)	18 (34,61)	22 (42,31)
- low	43 (63,24)	27 (39,7)	32 (61,54)	28 (53,84)
Stress level:				
- low	17 (25)	25 (36,76)	10 (19,23)	12 (23,08)
- average	34 (50)	30 (44,12)	28 (53,85)	27 (51,92)
- tall	17 (25)	13 (19,12)	14 (26,92)	13 (25)
Smoking	25 (36,76)	19 (27,94)	17 (32,69)	17 (32,69)
Level of alcohol consumption:				
- never	47 (69,12)	63 (92,65)	42 (80,77)	43 (82,69)
- little and moderately	18 (26,47)	5 (7,35)	9 (17,31)	8 (15,39)
- a lot	3 (4,41)	-	1 (1,92)	1 (1,92)
Salt consumption:				
- up to 5 g/day	27 (39,7)	48 (70,59)*	21 (40,38)	23 (44,23) ^
- > 5 g/day	41 (60,3)	20 (29,41)	31 (59,62)	29 (55,77)
Compliance with the regime and rational nutrition:				
- enough vegetables	17 (25)	50 (73,52)*	14 (26,92)	29 (55,77)
- sea fish (3 times or more/week)	9 (13,24)	37 (54,41)	6 (11,54)	18 (34,62)
- salty and spicy 2-3 times/week	19 (27,94)	5 (7,35)	16 (30,77)	12 (23,08)

Note: * – significant difference in the indicators of the main group after the training compared to the indicators before the training ($p<0.05$);

^ – significant difference in the indicators of the main group and the control group after training ($p<0.05$)

The analysis of patient questionnaires showed the influence of education on the lifestyle and habits of the

interviewees (Table 3). It was important for patients to understand the need to implement such measures to

normalize lifestyle in reality, such as reducing body weight, increasing physical activity, following the principles of rational nutrition, reducing the use of table salt to 5 g/day, giving up smoking, and limiting the use of alcoholic beverages.

One of the risk factors for the development of hypertension is obesity. For this purpose, BMI (kg/m²) was determined in the study. The analysis of the received data showed that after training, the patients of the main group had a normalization of body weight by 10.29% (in 7 people) and a decrease in patients with excessive body weight (4 people, by 5.89%) and several people with obesity. Along with the fact that in the control group this indicator almost did not change. It should be noted that most patients are ready to deal with this problem in the future.

The majority of patients have been diagnosed with a general average and high level of psychosocial stress, which is possibly related to the stressful rhythm of life. In the main group after the training, an increase of persons with a low level of stress was noted, which is greater by 11.76% compared to the indicator before the training, as well as a decrease in the number of persons who had an average and high level of stress. In the control group, the dynamics of indicators turned out to be smaller.

To assess the level of physical activity in this study, two characteristics were used: motor activity at work and during leisure hours. After training in the main group, a slight increase (by 23.5%) was noted in the number of patients who increased physical activity at work and during leisure time (in sports mode). While the control group showed a slight increase in the indicator (by 7.69%).

One of the harmful habits is smoking, which the patients refused very reluctantly. Thus, 42 of the interviewees (36 men and 6 women) smoked before the study: of them - 25 (36.76) of the main and 17 (32.69) of the control group. Only 6 people of the main group, who had a weak degree of nicotine addiction and a high degree of motivation to quit smoking, gave up smoking after training. It was noteworthy that in this group most patients tried to stop smoking and also reduced the number of cigarettes smoked. All other smokers of the main and control groups explained their refusal that smoking helps them to stimulate mental activity; concentrate attention (concentrate); relax, rest; get satisfaction; communicate; reduce body weight; live. This is evidence of an improper attitude to one's health.

After the training, 3 (4.41%) patients stopped drinking "a lot" of alcoholic beverages, 13 (19.12%) reduced their consumption, and 16 (23.52%) refused altogether. In the control group, this indicator changed slightly.

Regarding the regimen and rational nutrition - the majority of patients noted a violation of the nutritional regimen, insufficient consumption of vegetables and fruits, sea fish, and frequent consumption of salty and spicy foods. In general, during repeated questionnaires after training, the patients of the main group noted that they changed the nature of their diet by 48.52% increased the consumption of vegetables and fruits, sea fish (3 times or more per week) by 41.17%, and 14 people began to

consume less (2-3 times per week) salty and spicy foods, and also limited the use of animal fats and increased unsaturated fats in the diet. In turn, no such significant changes occurred in the control group. The majority of patients (72 people, 60%) noted salt abuse (> 5 g/day). After the training, 11 people (16.18%) limited their salt intake, and only 2 (3.85%) in the control group.

Discussion. Arterial hypertension is one of the most common diseases of the cardiovascular system. Mortality from the disease is increasing all over the world, regardless of the economic level of countries. According to available data, high blood pressure (BP) is the leading cause of death worldwide, accounting for 10.4 million deaths per year [15,16]. As stated in the works of scientists, every fourth patient with hypertension does not know about his disease [17,18]. In Ukraine, it was found that people are not aware of high blood pressure. It has been studied that only 70% of people know about their presence of hypertension and 50% of them are treated, and only 18.7% of patients in urban areas and 8% in rural areas control their blood pressure [19,20]. Blood pressure is important for determining the patient's condition and subsequent interventions and treatment [21,22]. Self-monitoring of blood pressure is important, which allows the patient with hypertension to demonstrate the success or problems of treatment, contributes to the improvement of indicators of blood pressure control and interaction with medical professionals. Managing the complex lifestyle behavior of patients with hypertension requires nurses to have advanced professional knowledge and skills in providing medical care, active implementation of preventive activities in the field of health care in accordance with national and international professional standards [23,24]. Therefore, the application of a preventive educational program is a relevant direction in the formation of progressive approaches to overcoming problems associated with the ineffectiveness of treatment of hypertension [25]. According to scientific sources, there are many studies on the development of nursing strategies to promote blood pressure control in patients, but there is a lack of studies that focus on the selection of factors relevant to the prevention of hypertension in the professional and personal competencies of nurses [26,27].

Conclusion. Thus, the participation of patients in the Educational Program for the prevention of hypertension not only provided them with the necessary knowledge, but also provided them with social support from both medical professionals and other patients. This form of training contributed to the formation of adequate ideas about the causes of the disease in patients, understanding of the factors that affect the prognosis, significantly increased the adherence of patients to the recommendations and appointments of the doctor, which allowed them to be trained in the skills of reducing negative stereotypes of behavior.

For the effective prevention of arterial hypertension, nurses should use the Training Program on prevention, which will contribute to the formation of new psychological attitudes in patients that lead to changes in behavior, style and lifestyle, giving up bad habits, learning

Оригінальні дослідження

the skills of measuring and self-monitoring of blood pressure, motivation to ensure continuous therapeutic process, stabilization of the disease, assistance with sharp blood pressure fluctuations, increased adherence to treatment and improvement of quality of life.

References

1. Alifer OO. Otsinka yakosti zhyttia patsiientiv z arterial'noi hipertenziiu [Evaluation of the quality of life of patients with arterial hypertension]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymental'noi medytsyny*. 2017;2:122-5. DOI: 10.11603/1811-2471.2017.v0.i2.7734. (in Ukrainian).
2. Alifer OO. Dynamika pokaznykiv yakosti zhyttia yak kryterii efektyvnosti likuvannia arterial'noi hipertenzii u patsiientiv riznykh vikovykh hrup [Dynamics of quality of life indicators as a criterion for the effectiveness of treatment of arterial hypertension in patients of different age groups]. *Liky Ukrainy*. 2019;4:40-3. DOI: 10.37987/1997-9894.2019.4(230).185659. (in Ukrainian).
3. Recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) for the treatment of hypertension. *Arteril hipertenzii*. 2018;5:58-172.
4. Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I, Dudek K, Mazur G. Relationship between patients' knowledge and medication adherence among patients with hypertension. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:2437-47. DOI: 10.2147/PPA.S117269.
5. Varava OB. Shliakhy formuvannia novoi heneratsii medychnykh sester v Ukraini [Ways of forming a new generation of nurses in Ukraine]. *Pedahohika formuvannia tvorchoi osobystosti u vyschii i zahal'noosvitnii shkolakh*. 2018;1:62-5. (in Ukrainian).
6. Diachuk DD, Moroz HZ, Hidzyn'ska IM, Kravchenko AM, Lasysia TS, Dzizyn'ska OO. Profilaktyka sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan': teoretychni zasady ta praktychne vprovadzhennia [Prevention of cardiovascular diseases: theoretical principles and practical implementation]. Kyiv; 2019. 175 p. (in Ukrainian).
7. Abashnyk NM. Rol' medychnoi sestry v Ukraini ta u sviti [The role of the nurse in Ukraine and in the world]. *Medsestrynstvo*. 2019;4:7-10. DOI: 10.11603/2411-1597.2019.4.10828. (in Ukrainian).
8. Verbitska LYa, Yastremska SO. Rol' medychnoi sestry v profilaktytsii arterial'noi hipertenzii [The role of the nurse in the prevention of arterial hypertension]. *Medsestrynstvo*. 2015;2:5-7. DOI: 10.11603/2411-1597.2015.2.4992. (in Ukrainian).
9. Dolzhenko MM, Nesukai VA, Bondarchuk SA, Shershneova OV. Kombinovana antyhipertenzivna terapiia za rekomendatsiiami Yevropeiskoho tovarystva z hipertenzii ta Yevropeiskoho tovarystva kardiologiv (ESH/ESC 2018) [Combined antihypertensive therapy according to the recommendations of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology (ESH/ESC 2018)]. *Liky Ukrainy*. 2018;8:6-11. DOI: 10.37987/1997-9894.2018.8(224):199818. (in Ukrainian).
10. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
11. Boreiko LD, Mararash HH. Otsinka efektyvnosti navchannia khvorykh na arterial'nu hipertenziiu [Assessment of the effectiveness of training patients with arterial hypertension]. *Visnyk medynykh i biolohichnykh doslidzhen'*. 2021;1:21-8. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.11918.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018;27(6):314-40. DOI: 10.1080/08037051.2018.1527177.
13. Slasheva TH, Martsovenko IM, Sirenko YuM, Radchenko HD. Osoblyvosti kontroliu arterial'noho tysku v riznykh rehionakh Ukrainy [Peculiarities of blood pressure control in different regions of Ukraine]. *Bukovyn'skyi medychnyi visnyk*. 2017;212:76-84.
14. Drevenhorn E. A proposed middle-range theory of nursing in hypertension care. *Int J Hypertens*. 2018;2018:2858253. doi: 10.1155/2018/2858253.
15. Ukpabi OJ, Ewelike ID. The eighth Joint National Committee on the prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (Joint National Committee-8) report: Matters arising. *Nigerian Journal of Cardiology*. 2017 Jan-Jun;14(1):15. DOI: 10.4103/0189-7969.201909.
16. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20. DOI: 10.1001/jama.2013.284427.
17. Lasysia TS, Moroz HZ, Hidzyn'ska IM. Medyko-sotsiologichne obhruntuvannia optymizatsii bezpererвної profesiinoi osvity likariv z pytan' likuvannia khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia z komorbidnoiu patolohiieiu [Medico-sociological rationale for optimization of continuous professional education of doctors in the treatment of patients with ischemic heart disease with comorbid pathology]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2020;1:10-7. (in Ukrainian).
18. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(10):E1-25. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x.
19. Cuspidi C, Sampieri L, Macca G, Michev I, Fusi V, Salerno M, et al. Improvement of patients' knowledge by a single educational meeting on hypertension. *J Hum Hypertens*. 2001 Jan;15(1):57-61. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001125.
20. Fortin M, Almirall J, Nicholson K. Development of a research tool to document self-reported chronic conditions in primary care. *J Comorb*. 2017;7(1):117-23. DOI: 10.15256/joc.2017.7.122.
21. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018 Nov;72(5):e53-e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084.
22. Israfil I, Making MA. The Role of Community Nurses in the Prevention of Complications on Hypertension Patients in Integrated Health Centers. *JURNAL INFO KESEHATAN*. 2019;17(2):108-18. <https://doi.org/10.31965/infokes.Vol17.Iss2.320>.
23. Willadsen TG, Siersma V, Nicolaisdóttir DR, Køster-Rasmussen R, Jarbøl DE, Reventlow S, et al. Multimorbidity and mortality. A 15-year longitudinal registry-based nationwide Danish population study. *J Comorb*. 2018;8(1):2235042X18804063. doi: 10.1177/2235042X18804063.

Відомості про авторів

1. **Паліброда Надія** – канд. мед. наук, доцент, декан фармацевтичного факультету Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID:0000-0002-8149-9733.

2. **Чорненька Жанетта** – канд. мед. наук, доцент кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0003-2314-1976.

3. **Пьонтик Максим** – лікар-інтерн Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID:0009-0000-5475-1617.

4. **Молчанюк Діана** – лікар-інтерн Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID:0009-0002-7481-7307.

5. **Філатова Ірина** – лікар-інтерн Буковинського державного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID:0009-0009-2359-1046.

6. **Николайчук Інна** – лікар-інтерн Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID:0009-0005-2894-0760.

Information about the authors

1. **Palibroda Nadiia** – Associate Professor, Dean of the Faculty of Pharmacy of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID:0000-0002-8149-9733.

2. **Chornenka Zhanetta** – Associate Professor of the Department of Social Medicine and Public Health of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID:0000-0003-2314-1976.

3. **Pontyk Maksym** – doctor-intern at the Bukovinian State Medical Univesity, Chernivtsi, Ukraine. ORCID:0009-0000-5475-1617.

4. **Molchaniuk Diana** – doctor-intern at the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID:0009-0002-7481-7307.

5. **Filatova Iryna** – doctor-intern at the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID:0009-0009-2359-1046.

Nikolaichuk Inna – doctor-intern of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID:0009-0005-2894-0760.

Надійшла до редакції 07.04.24

Рецензент – проф. Глашук Т.О.

© Nadiia Palibroda, Zhanetta Chornenka, Maksym Pontyk, Diana Molchaniuk, Iryna Filatova, Inna Nykolaichuk, 2024

ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF SYNTROPY AND MUTUAL BURDEN IN THE PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AND THE DISEASES OF THE ORAL CAVITY

T.I. Pupin, Z.M. Honta, O.M. Nemesh, I.V. Shylyivskiy, Kh.B. Burda, O.O. Maksym

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Key words: diseases of the oral cavity, generalized periodontitis, mucous membrane of the oral cavity, diseases of the gastrointestinal tract, etiology, clinical course, pathogenesis, syntropy.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 2 (110). P. 126-132.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.19

E-mail:
zoryanagonta@gmail.com

Abstract. The purpose of the work is to study the main etiopathogenetic mechanisms of development and peculiarities of the clinical course in the comorbidity of diseases of the oral cavity and pathology of the gastrointestinal tract by analyzing the results of scientific research published in modern scientific publications.

Material and methods. Search, systematization, elaboration and analysis of scientific works of domestic and foreign authors, which present the modern results of research on etiopathogenesis and peculiarities of the clinical course in comorbidity of diseases of the oral cavity and gastrointestinal tract, with the involvement of search engines Google Scholar, PubMed and other electronic resources. The bibliosematic and analytical methods are used in the research.

Results. The problem of syntropies, the basis of which is the association of etiopathogenetic and pathogenetic factors of certain diseases, is an actual problem in modern medicine. The analysis of data from modern scientific literary sources proves that the development and progression of periodontal and oral mucosa diseases depends not only on the influence of local factors but also is a reaction to the influence of pathogenic factors that arise as a result of diseases of the gastrointestinal tract. Steady persistence of microflora in certain areas of the digestive tract can complicate the course of dental and gastrointestinal diseases. A gradual change in the properties of representatives of the conditionally pathogenic group of microorganisms, their association with specific diseases of the oral cavity and gastrointestinal tract indicates their role in the pathogenesis of many diseases. Mechanisms of free radical damage to cellular structures and changes in humoral and cellular immunity are important common links in the pathogenesis of periodontal and gastrointestinal tract diseases. The development of an imbalance of the endocrine system and psycho-emotional stress has a significant impact on the process of mutual burden of diseases of the gastrointestinal tract and oral cavity.

Conclusion. Today considerable factual material has been accumulated regarding the understanding of common mechanisms of etiopathogenesis and syntropy of diseases of the oral cavity and pathology of the gastrointestinal tract. This knowledge makes it possible to develop effective comprehensive measures for the diagnosis, prevention and treatment of both diseases of the oral cavity and diseases of the gastrointestinal tract, taking into account the mutual burden of these pathologies.

ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СИНТРОПІЇ ТА ВЗАЄМОБТЯЖЕННЯ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ І ЗАХВОРЮВАННЯХ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Т.І. Пупін, З.М. Гонта, О.М. Немеш, І.В. Шилівський, Х.Б. Бурда, О.О. Максим

Ключові слова: захворювання порожнини рота, генералізований пародонтит, слизова оболонка порожнини рота, хвороби шлунково-кишкового тракту, етіологія, клінічний перебіг, патогенез, синтропія.

Буковинський медичний

Резюме. Мета роботи – вивчення основних етіопатогенетичних механізмів розвитку та особливостей клінічного перебігу при коморбідності захворювань порожнини рота і патології шлунково-кишкового тракту шляхом аналізу результатів наукових досліджень, висвітлених у сучасних наукових публікаціях.

Матеріал і методи. Пошук, систематизація, опрацювання та аналіз наукових праць вітчизняних і зарубіжних авторів, в яких представлені сучасні результати досліджень етіопатогенезу та особливостей клінічного перебігу при коморбідності захворювань порожнини рота і шлунково-кишкового тракту, із залученням пошукових систем Google Scholar, PubMed та інших електронних ресурсів. У дослідженні застосовано бібліосемантичний та

вісник. 2024. Т. 28, № 2
(110). С. 126-132.

аналітичний методи.

Результати. Проблема синтропії, в основі якої лежить асоціація етіологічних і патогенетичних факторів певних захворювань, є актуальною проблемою сучасної медицини. Аналіз даних сучасних наукових джерел літератури доводить, що розвиток і прогресування стоматологічних захворювань залежить не тільки від впливу місцевих чинників, а є реакцією на дію патогенних факторів, які виникають внаслідок захворювань шлунково-кишкового тракту.

У хворих з патологією органів системи травлення відбувається суттєве послаблення захисних функцій імунної системи, дисбіотичні порушення як у шлунково-кишковому тракті, так і в ротовій порожнині. Вони сприяють поглибленню та генералізації патологічного процесу в тканинах порожнини рота, обтяженню, прогресуванню та ускладненню стоматологічних захворювань. Стійка персистенція мікрофлори в окремих ділянках травного тракту ускладнює перебіг стоматологічних і шлунково-кишкових захворювань. Важливою спільною ланкою патогенезу захворювань пародонта та шлунково-кишкового тракту є механізми вільнорадикального ураження клітинних структур та зміни гуморального та клітинного імунітету. Розвиток дисбалансу ендокринної системи та психоемоційне напруження має значний вплив на процес взаємного обтяження хворобами шлунково-кишкового тракту та ротової порожнини.

Висновок. На сьогодні накопичено значний фактичний матеріал щодо розуміння загальних механізмів етіопатогенезу та синтропії захворювань порожнини рота та патологій шлунково-кишкового тракту. Ці знання дають змогу розробити ефективні комплексні заходи діагностики, профілактики та лікування як захворювань порожнини рота, так і захворювань шлунково-кишкового тракту з урахуванням взаємного обтяження цих патологій.

Introduction. Numerous scientific studies during many years have convincingly shown that any systemic disorders in the human body are reflected in the oral cavity in some way or another [1,2,3,4]. At the same time, the severity of damage to the organs of the oral cavity is directly dependent on the duration and severity of the course of somatic diseases, by means of a negative influence on the human body's defense system, strengthen the course of dental diseases. The analysis of data from modern scientific literary sources proves that the development and progression of periodontal and oral mucosal diseases depends not only on the influence of local factors, but is also a reaction to the influence of pathogenic factors that arise as a result of systemic diseases of the human body [3,5,6]. In addition, there are research results on the influence of the condition of the oral cavity on the occurrence and course of general somatic diseases [7,8,9].

The modern studies of many scientists indicate a close relationship between a high level of dental morbidity, including periodontal tissue diseases, and lesions of the gastrointestinal tract (GIT). The state of the teeth, periodontal tissues, and oral mucosa, as the beginning of the digestive tract, is closely related to the pathology of the esophagus, stomach, intestines, and digestive glands. Changes in the oral cavity are often the primary manifestations of gastrointestinal tract pathology [10,11,12,13]. The problem of syntropies, the basis of which is the association of etiological and pathogenetic factors of certain diseases, is an actual problem in the modern clinic of internal diseases. In chronic gastritis, peptic ulcer disease of the stomach and duodenum, chronic colitis and enterocolitis, a variety of changes in the mucous

membrane of the oral cavity (ММОС) are registered, the degree of expression of which depends on the form, severity and duration of the course of the main disease, which is explained by a close anatomical and functional connection [14,15,16,17].

Aim. The study the main etiopathogenetic mechanisms of development and peculiarities of the clinical course in the comorbidity of diseases of the oral cavity and pathology of the gastrointestinal tract by analyzing the results of scientific research published in modern scientific publications.

The analysis of data from modern scientific literary sources proves that the development and progression of diseases of the oral cavity depends not only on the influence of local factors, but is also a reaction to the influence of etiopathogenetic factors that arise as a result of diseases of the gastrointestinal tract [16,17,18,19]. At the same time, according to a number of authors, pathological changes in the oral cavity become a source of chronic infection and lead to gastrointestinal tract dysfunction. Inflammatory-dystrophic processes in the maxillofacial system lead not only to the loss of teeth and a decrease in chewing function, but also to a violation of the secretory-motor function of the organs of the digestive system [1,10,16]. In addition, a decrease in the rate of saliva secretion in inflammatory diseases of the gastrointestinal tract has been diagnosed, and a direct relationship between the degree of severity of generalized periodontitis (GP) and the level of compensation for gastrointestinal diseases has been defined [15,17,20].

With increased acidity of gastric juice, increased salivation, hypertrophy of the tongue papillae, pallor and

Оригінальні дослідження

swelling of the oral mucosa, catarrhal gingivitis are often observed, while with decreased acidity of the stomach, a coated tongue, papilla smoothness, hyposalivation, dry lips, angular cheilitis, bad breath, bitterness, heartburn, rash on the red border of the lips and on the oral mucosa are revealed. It is known that the aftertaste in the mouth is associated with a violation of the functions of the closing (valvular) structures of the upper part of the digestive tract: with insufficiency of the pharyngeal and cardiac valves, sour aftertaste is noted, and with insufficiency of the pharyngeal, cardiac, and pyloric valves – bitter one, the so-called "duodenogastric reflux" [6,10,15].

In chronic gastroduodenitis (CGD), recurrent forms of stomatitis, herpetic lesions of the lips, various forms of cheilitis and gingivitis, edema, petechiae, and increased mucosal pattern are detected [13]. Studies show that a decompensated form of caries is found in children with CGD, its prevalence and intensity are high, and the state of MMOC is unsatisfactory. A direct relationship between the pH of the oral fluid and the acid-forming function of the stomach has been established, therefore the hard tissues of the teeth in such patients are more affected by the carious process as a result of unsatisfactory hygiene and a more aggressive oral cavity environment [20].

Exfoliative cheilitis, xerostomia, dental hyperesthesia and inflammatory periodontal disease are more common in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) than in the general population. A pathognomonic symptom of gastroesophageal reflux disease (GERD) is erosion of tooth enamel, they are diagnosed in 20-48% of patients with pathological gastroesophageal reflux [9,21]. The severity of the damage to the hard tissues of the teeth correlates with the severity of GERD symptoms, the severity of esophagitis and is associated with a displacement in the pH of the oral fluid to the acidic side [22,23].

Many clinical observations have proven the mutually aggravating effect of gastric ulcer disease of the stomach and duodenum with GP. The inflammatory periodontal diseases in combination with gastric ulcer disease (GUD) were found in 83.3% of observed patients, duodenal ulcer disease (DUD) in 93.3% of observed ones. The frequency of periodontal tissue lesions ranges from 84.6% to 100% in patients with gastric ulcer disease of the stomach and duodenum. Damage to the mucous membrane (cheilitis and glossitis), periodontal diseases were diagnosed in the majority of patients with GUD and DUD [24].

Intestinal microbiocenosis is a highly organized system that affects the homeokinesis ("health - disease") of a person in various living conditions with the help of qualitative and quantitative shifts. The initial formation of this system begins with the microflora of the oral cavity. It is known that when the balance of the microbiocenosis of the oral cavity is disturbed, the number of pathogenic microflora (periodontopathogenic, odontogenic, tonsilogenic) increases, conditions are created for constant pathogenic contamination, as well as sensitization of the digestive tract and the body as a whole [9,25]. Enterobacteria, peptostreptococci, staphylococci, and streptococci were found from the alveolar groove in patients with diseases of the digestive tract. Convincing

data were obtained that the composition of the microflora in the stomach and small intestine is mostly similar to the bacterial spectrum of the oral cavity. According to the authors, the clinical course of periodontitis is directly dependent on the degree of dysbiosis of the oral cavity [26,27,28].

Against the background of existing diseases of the gastrointestinal tract in adults and children, the microbial landscape of the oral cavity, as well as the species and quantitative composition of its microbiocenosis, undergo radical changes. Certain microorganisms are associated with some diseases of the gastrointestinal tract, and the primacy of the lesions is unclear, whether the diseases of the gastrointestinal tract induce periodontal disease, or vice versa - periodontal diseases induce lesions of the tract. There is an assumption that the complex folded relief of the mucous membrane of the stomach and duodenum is a place of accumulation of random microflora. It is possible that the microorganisms that colonize the oral cavity and cause periodontal disease, getting into the stomach, persist in its pre-epithelial mucous layer and, accordingly, deepen the gastritis clinic [9].

The correlation between the level of population of the oral cavity by periodontopathogenic *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) and cariogenic *Streptococcus mutans* and *S. Sobrinus* with precancerous diseases of the upper gastrointestinal tract (chronic atrophic gastritis, metaplasia and dysplasia of the mucosa) [13]. *Campylobacter concisus* (associated with periodontitis and gingivitis) was able to cause acute and chronic inflammation of certain parts of the gastrointestinal tract, and is often identified in Crohn's disease and ulcerative colitis [10,11].

Today, the main etiological factor of GUD and DUD is considered to be *Helicobacter pylori* - a gram-negative bacterium, the characteristic features of which are a multi-layered membrane, one unipolar flagellum, and pronounced urease activity. In case of infection, *Helicobacter pylori* colonizes the epithelium of the stomach, mainly its antral part, less often they are found in the body and bottom of the stomach. The place of greatest concentration of *Helicobacter pylori* is in the depth of the pits of the glands. The presence of bacteria in the duodenum was confirmed only in areas of gastric metaplasia. Due to high urease activity, the bacillus survives in an acidic environment [29,30].

Helicobacter pylori enters the digestive tract through the oral cavity with contaminated food. It has been proven that dental plaque contains *Helicobacter pylori*, and a large number of authors consider it to be an etiological factor in the occurrence of gingivitis and periodontitis [31]. The presence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and the mucous membrane of the gums is a powerful source of infection of the mucous membrane of the stomach and duodenum. Along with the stomach, the oral cavity is a reservoir of *Helicobacter pylori*, and therefore a source of colonization of lower parts of the digestive tract [32,33].

The correlation of the prevalence and severity of oral cavity diseases with the stage, duration and severity of

gastrointestinal diseases indicates not only topographical relationships, but also a close reflex and humoral connection between the organs of the oral cavity and the gastrointestinal tract. It has been proven that MMOC receptors are a source of reflexes that influence the secretory and motor activity of the gastrointestinal tract. In turn, the oral cavity is the effector field of the reflexes from the internal organs. As a result, all diseases of the digestive organs to one degree or another are manifested on the MMOC [34,35].

The general key links in the pathogenesis of periodontal and gastrointestinal tract diseases are: an inflammatory reaction associated with the mechanisms of free radical damage to cellular structures, the development of an imbalance of the immune and endocrine systems, disturbances in microcirculation, neurohumoral regulation, psychosomatic relationships, changes in the metabolism of connective tissue, mineral metabolism, and deficiency vitamins, which leads to functional and organic disorders in the MMOC, the development of inflammatory and dystrophic changes in the periodontal tissues, disorders of the masticatory apparatus [34,36,37,38].

Among the factors that protect the periodontium and the mucous membrane of the gastroduodenal region, the state of the pro-oxidant-antioxidant system is of great importance. In particular, the activation of free-radical oxidation processes during periodontal tissue inflammation is associated with the pathogenic influence of associations of dental plaque microorganisms as an exogenous inducer of the radical oxidation chain and the development of mixed-type hypoxia, aggravating the course of inflammation. In conditions of hypoxia, all types of metabolic processes are disturbed, products of lipid peroxidation (LPO) accumulate, which enter into reactions that lead to the development of pathological conditions [37].

The mechanisms of local and general humoral immunity play an important role in the protection of the epithelium and tissue homeostasis in the combination of pathology of the gastrointestinal tract and the maxillofacial system [34]. The researchers established that in addition to humoral changes, shifts in cellular immunity are observed in the combined pathology of periodontal disease and peptic ulcer disease, namely: a decrease in the content of T-lymphocytes (suppressors and helpers), an increase in the content of B-lymphocytes and a decrease in the activity of lymphocyte blast transformation reactions. Diseases of the gastrointestinal tract and biliary tract lead to a deficiency in the absorption of important substrates, a violation of the barrier functions of the digestive system and are accompanied by significant immunological changes, which can be considered as a secondary acquired immunodeficiency and become one of the causes of the development of pathological changes in the periodontium. In addition, studies have shown that in patients with chronic gastroduodenitis, gastric and duodenal ulcers, the indicators of non-specific resistance of MMOC are reduced, in patients with duodenal ulcers, the activity of lysozyme and the adsorption activity of epitheliocytes is significantly lower than in healthy individuals [38,39].

A number of authors believe that one of the reasons for the rapid progression of inflammatory periodontal diseases is an increase of calcium-regulating hormones (parathyroid and calcitonin) in the blood of patients with peptic ulcer disease. Scientists consider an increased level of gastrointestinal hormones (gastrin, cholecystokinin, and others) in peptic ulcer disease to be the starting mechanism of this process. With the transition from the rarely recurring course of gastric and duodenal ulcers to frequent relapses, the frequency of gingivitis and periodontitis increases by almost 50%. These hormones, affecting directly or indirectly the C-cells of the thyroid gland, increase the production of calcitonin, which leads to a disturbance in the balance between hormones of hypo- and hypercalcemic action and an increase in resorptive processes in the periodontium [40,41,42].

The researchers have proven the possibility of the occurrence of periodontal pathology and ulcer disease under the influence of a shift in the autonomic nervous system, which is realized through the activation of the tone and its parasympathetic department. It was found that the reaction of periodontal tissues to acute stress in the experiment is characterized by the activation of lipid peroxidation, violation of the proteinase inhibitory potential, an increase in the content of sialic acids, a violation of hemocirculation, a decrease in bone density and the development of structural changes in them. With chronic stress, the development of destructive changes in periodontal tissues is observed, which is reflected in increased bone tissue resorption, disruption of the structure of cells and intercellular substance, and hemocirculation. The significant role of psycho-emotional stress in the pathogenesis of peptic ulcer disease is convincingly confirmed by clinical observations. 61% of patients associate relapses of DUD with the presence of psychotrauma. Acute and chronic stress, as a powerful etiological factor of DUD, also is an integral part of periodontal tissue inflammation [43,44].

Conclusions

1. Summing up the results of an analytical review of the literature on lesions of the organs and tissues of the oral cavity in patients with concomitant pathology of the gastrointestinal tract, it has been proven the significant increase in dental morbidity in this contingent of patients.

2. The occurrence of pathological changes in the hard tissues of the teeth, periodontal tissues and mucous membrane of the oral cavity occurs when the general condition of the body changes due to the actions of several endogenous factors. Established etiopathogenetic mechanisms of the damage to the digestive system's organs (teeth, periodontium, mucous membrane of the oral cavity, saliva glands, stomach, pancreas, liver, intestines), which have the genetic affinity and common development. Their close relationship and joint formation of the pathogenetic chain of the specified violations are proven.

3. There is a significant weakening of the protective functions of the immune system: dysbiotic disturbances are both in the gastrointestinal tract and in the oral cavity in patients with the pathology of the digestive system's organs. They contribute to the deepening and

Оригінальні дослідження

generalization of the pathological process in the tissues of the oral cavity, aggravation, progression and complications of the dental diseases.

4. Steady preservation of microflora in certain areas of the digestive tract complicates the course of the dental and gastrointestinal diseases. The gradual change in the properties of representatives of the conditionally pathogenic group of microorganisms, their association with specific diseases of the oral cavity and gastrointestinal tract indicates their role in the pathogenesis of many diseases.

5. An important common link in the pathogenesis of periodontal and gastrointestinal tract diseases are the

mechanisms of free radical damage to cellular structures and changes in humoral and cellular immunity. The development of an imbalance of the endocrine system and psycho-emotional stress has a significant impact on the process of mutual burden of the gastrointestinal tract's and oral cavity's diseases.

So, the approach to the examination and treatment of dental patients with combined diseases of the digestive tract should be complex, with the involvement of gastroenterologists. Understanding the etiopathogenetic mechanisms will contribute to the development of effective measures for the diagnosis, prevention and treatment of both oral cavity and gastrointestinal tract diseases, taking into account the mutual burden of these pathologies.

References

- Hajishengallis G. Interconnection of periodontal disease and comorbidities: evidence, mechanisms, and implications. *Periodontol* 2000. 2022;89(1):9-18. DOI: 10.1111/prd.12430.
- Bawaskar HS, Bawaskar PH. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2020;395(10219):185-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33016-8.
- Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019;42(1):27-35. DOI: 10.1016/j.bj.2018.12.001.
- Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S. 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.
- Gheorghe D, Camen A, Popescu D, Sincar C, Pitru A, Ionele CM, et al. Periodontitis, Metabolic and Gastrointestinal Tract Diseases: Current Perspectives on Possible Pathogenic Connections. *J Pers Med*. 2022;12(3):341. DOI: 10.3390/jpm12030341.
- Nemesh OM, Shylyvskiy IV, Honta ZM, Moroz KA, Myhal OO. Certain aspects of the systemic etiopathogenesis of dystrophic-inflammatory periodontal diseases (a literature review). *Zaporozhye Medical Journal*. 2024;26(2):154-8. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.2.291888>.
- Bogatu SI, Yaremenko II, Liubchenko EA, Levitsky AP. Stan tkanyn porozhnyny rota u khvorykh na hastroduodenit [The state of mouth tissues in patients with gastroduodenitis]. *Visnyk stomatolohii*. 2018;1:28-31. (in Ukrainian).
- Wang Zh, Gong J, Ding Ch. Genetic evidence for the oral-gut axis between periodontitis and inflammatory bowel disease. *J Dent Sci*. 2023;18(4):1904-5. DOI: 10.1016/j.jds.2023.07.017.
- Kozak M, Pawlik A. The Role of the Oral Microbiome in the Development of Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6): 5231. DOI: 10.3390/ijms24065231.
- Bertl K, Burisch J, Pandis N, Bruckmann K, Klinge B, Stavropoulos A. Periodontitis prevalence in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease - PPCC: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2022;49(12):1262-74. DOI: 10.1111/jcpe.13615.
- Rosier BT, Marsh PD, Mira A. Resilience of the oral microbiota in health: Mechanisms that prevent dysbiosis. *J Dent Res*. 2018;97(4):371-80. DOI: 10.1177/0022034517742139.
- Lam Gr, Albarrak H, McColl CJ, Pizarro A, Sanaka H, Gomez-Nguyen A, et al. The Oral-Gut Axis: Periodontal Diseases and Gastrointestinal Disorders. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(7):1153-64. DOI: 10.1093/ibd/izac241.
- Lisetska IS, Rozhko MM. Klinichniy stan ta osoblyvosti mikrobiotsenozu tkanyn parodontu u pidlitkiv z kataral'nym hinhivitom ta khronichnym hastroduodenitom [Clinical status and peculiarities of microbiocenosis of periodontal tissues in adolescents with catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis]. *Modern pediatrics*. 2018;5:20-5. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2018_5_6. (in Ukrainian).
- Koka VM, Starchenko II, Mustafina HM, Royko NV. Suchasni pohliady na funktsional'nu morfolohiiu slyzovoi obolonky iazyka ta ii zminy v umovakh somatychnykh zakhvoriuvan' ta vplyvu indyvidual'nykh ekzohennykh [Modern views on the functional morphology of the mucous membrane of the tongue and its changes in the conditions of somatic diseases and the influence of individual exogenous]. *Visnyk problem biologii i medycyny*. 2019;3:27-30. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-27-30. (in Ukrainian).
- Poberezha HM, Kulyhina VM, Hadzhula NH, Povsheniuk AV, Horai MA, Kurdysh LF. Stomatolohichni zakhvoriuvannia u khvorykh z patolohiieiu shlunkovo-kyshkovoho traktu [Dental diseases in patients with pathology of the gastrointestinal tract]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2023;27(2):323-30. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(2)-25. (in Ukrainian).
- Newman KL, Kamada N. Pathogenic associations between oral and gastrointestinal diseases. *Trends Mol Med*. 2022;28(12):1030-39. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.05.006.
- Zahrani MS, Alhassani AA, Zawawi KhH. Clinical manifestations of gastrointestinal diseases in the oral cavity. *The Saudi Dental Journal*. 2021;33(3):835-41. DOI: 10.1016/j.sdentj.2021.09.017.
- Dvornyk VM, Roshchuk OI, Belikov OB, Havaleshko VP. Features of the clinical course of periodontal diseases in patients with gastric and duodenal ulcer with fixed dentures. *World of Medicine and Biology*. 2023;19(83):48. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-48-52.
- Byun SH, Min C, Hong SJ, Choi HG, Koh DH. Analysis of the Relation between Periodontitis and Chronic Gastritis/Peptic Ulcer: A Cross-Sectional Study Using KoGES HEXA Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4387. DOI: 10.3390/ijerph17124387.
- Lisetskaya IS, Rozhko MM, Kutsyk RV. Dynamics of clinical parameters and changes of microbiocenosis of periodontal tissues after complex treatment in adolescents with generalized catarrhal gingivitis and chronic gastroduodenitis. *International Journal of*

Medicine and Medical Research. 2018;4:59-66. DOI: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2018.2.9650.

21. Polishchuk TV. Proiavy zakhvoriuvan' shlunkovo-kyshkovoho traktu v rotovii porozhnyni ditei [Manifestations of diseases of the gastrointestinal tract in the oral cavity of children]. *Visnyk problem biologii i medycyny*. 2019;2:55-9. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-55-59. (in Ukrainian).

22. Piyush LG, Jigna SS, Shilpa JP, Jayasankar PP. Oral Manifestations in Patients with Gastro-Esophageal Reflux Disease: A Hospital-Based Case-Control Study. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology*. 2023;35(1):56-60. DOI: 10.4103/jiaomr.jiaomr_116_21.

23. Faraoni JJ, Barone de Andrade J, Machado de Matos LL, Palma-Dibb R. Effect of Duodenogastric Reflux on Dental Enamel. *Oral Health Prev Dent*. 2020;18(1):701-6. DOI: 10.3290/j.ohpd.a45073.

24. Roschuk OI, Havaleshko VP, Khukhlina OS. Osoblyvosti syndromu obtyazhennia vnaslidok komorbidnosti vyrazkovoï khvoroby shlunka, dvanadtsyatypaloi kyshky ta parodontu v osib iz neznimnymi zubnymi protezamy [Peculiarities of the burdening syndrome due to the comorbidity of peptic ulcer of the stomach, duodenum and periodontal disease in people with fixed dentures]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu*. 2022;1:88-92. <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/50236>. (in Ukrainian).

25. Bogatu SI. Poyednana patolohiia: zakhvoriuvannia parodontu ta hastroduodenal'noyi kyshky (ohliad literatury) [Combined pathology: periodontal and gastroduodenal diseases (literature review)]. *Innovatsii v stomatolohii*. 2017;3-4:40-6. (in Ukrainian).

26. Bogatu SI. Patohenychna rol' bakterii helicobacter pylori u rozvytku zapal'nykh zakhvoriuvan' porozhnyni rota [The pathogenetic role of the bacteria helicobacter pylori in the development of inflammatory diseases of the oral cavity]. *Innovatsiï v stomatolohiï*. 2022;1:2-11. DOI: 10.35220/2523-420X/2022.1.1. (in Ukrainian).

27. Wei X, Zhao HQ, Ma Ch, Zhang AB, Feng H, Zhang D, et al. The association between chronic periodontitis and oral Helicobacter pylori: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(12):0225247. DOI: 10.1371/journal.pone.0225247.

28. Zhang L, Chen X, Ren B, Zhou X, Cheng L. Helicobacter pylori in the Oral Cavity: Current Evidence and Potential Survival Strategies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13646. DOI: 10.3390/ijms232113646.

29. Coulthwaite L, Verran J. Potential pathogenic aspects of denture plaque. *Br J Biomed Sci*. 2007;64(4):180-89. DOI: 10.1080/09674845.2007.11732784.

30. Ryabokon EH, Oleinichuk VV. Prooksydantno-antyoksydantnyi status u khvorykh na parodontyt na tli hastroduodenal'noi patolohii, asotsiovanoi z H. pylori infektsiieiu [Prooxidant-antioxidant status in patients with periodontitis against the background of gastroduodenal pathology associated with H. pylori infection]. *Ukraynyskyi stomatolohschnyi almanach*. 2011;1:167-70. (in Ukrainian).

31. Ansari SA, Iqbal MU, Khan TA, Kazmi SU. Association of oral Helicobacter pylori with gastric complications. *Life Sci*. 2018;205:125-30. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.05.026.

32. Liu Y, Li R, Xue X, Xu T, Luo Y, Dong Q, et al. Periodontal disease and Helicobacter pylori infection in oral cavity: A meta-analysis of 2727 participants mainly based on Asian studies. *Clin Oral Investig*. 2020;24(7):2175-88. DOI: 10.1007/s00784-020-03330-4.

33. Hu Z, Zhang Y, Li Z, Yu Y, Kang W, Han Y, et al. Effect of Helicobacter pylori infection on chronic periodontitis by the change of microecology and inflammation. *Oncotarget*. 2016;7(41):66700-712. DOI: 10.18632/oncotarget.11449.

34. Nemesh OM, Honta ZM, Slaba OM, Shylyvskyy IV. Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology. *Wiad Lek*. 2021;74(5):1262-67. <https://doi.org/10.36740/WLek202105140>.

35. Kuzenko EV, Romaniuk AM. Zapal'ni zakhvoriuvannia parodontu: patohenez i morfohenez [Inflammatory periodontal diseases: pathogenesis and morphogenesis]. *Sumy*; 2016. 137 p. (in Ukrainian).

36. Kononova OV. Vzayemozv'iazok rivnia psykholohichnoho stresu ta urazhennia parodontu [Interrelation between the level of psychological stress and periodontal lesion]. *Suchasna stomatolohiia*. 2018;5:35-9. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2018-5-32-36>. (in Ukrainian).

37. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):45-68. DOI: 10.1111/prd.12342.

38. Shevchuk MM, Shkrebnyuk RYu, Dyryk VT. Vyznachennia kontsentratsii azotystykh metabolituv u plazmi krovi ta rotovii ridyni u khvorykh iz zakhvoriuvanniamy tkanyn parodonta na tli zahal'nosomatychnykh zakhvoriuvan' [Determination of the concentration of nitrogen metabolites in blood plasma and oral fluid in patients with periodontal tissue diseases against the background of general somatic diseases]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2020;5(3):328-36. DOI: 10.26693/jmbs05.03.328. (in Ukrainian).

39. Shevchuk MM, Dyryk VT, Shkrebnyuk RYu. Vyvchennia markeriv imunozapal'noi vidpovidi ta endotelial'noi funktsii tkanyn parodonta pislia likuvannia u patsientiv z CPITN>2 [Study of markers of immune-inflammatory response and endothelial function of periodontal tissues after treatment in patients with CPITN>2]. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2020;3:366-69. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-366-369. (in Ukrainian).

40. Bedeniuk OS, Korda MM. Rol' oksydatyvnoho ta nitrooksydantnoho stresu v patohenezi heneralizovanoho parodontytu na tli khronichnoho hastrytu [The role of oxidative and nitrooxidative stress in the pathogenesis of generalized periodontitis against the background of chronic gastritis]. *Medychna ta klinichna khimiya*. 2016;4:11-15. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7248. (in Ukrainian).

41. Pupin TI, Honta ZM, Shylyvskyy IV, Nemesh OM, Burda KhB. The role of adaptive-stress response in the pathogenesis of periodontal diseases. *Wiad Lek*. 2022;75(4):1022-25. DOI: 10.36740/WLek20220420119.

42. Zolotukhina OL, Romanova YG. Patohenychni aspekty rozvytku zakhvoryuvan' tkanyn parodonta na tli patolohiï shlunka [Pathogenetic aspects of the development of diseases of periodontal tissue against a background of stomach pathology]. *Visnyk problem biologii ta medytsyny*. 2018;2:23-5. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-23-25. (in Ukrainian).

43. Zabolotnyy TD, Matviychuk KhB, Shamlyan OV. Zahostrennia heneralizovanoho parodontytu iak stresova reaktsiia u khvorykh na vyrazkovu khvorobu dvanadtsyatypaloi kyshky, uskladnenu krovotecheiu [Exacerbation of generalized periodontitis as stress reaction in patients with duodenal peptic ulcer disease complicated by bleeding]. *Visnyk problem biologii ta medytsyny*. 2014;2:35-9. (in Ukrainian).

Оригінальні дослідження

44. Kharchenko AV, Yelinska AM, Shepitko VI, Stetsuk EV. Khronichnyi periodontyt u khvorykh na khronichnu vyrazkovu khvorobu dvanadtsyatypaloi kyshky [Chronic periodontitis in patients with chronic duodenal ulcer]. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2022;1:232-36. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-1-79-232-236. (in Ukrainian).

Information about authors

Pupin T.I. - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Stomatology, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Honta Z.M. - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Stomatology, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Nemesh O.M. - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Stomatology, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Shylyvskiy I.V. - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Stomatology, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Burda Kh.B. - Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Maksym O.O. - dentist of the Stomatological Center of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів

Пупін Т.І. - канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Гонта З.М. - канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Немеш О.М. - канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Шилівський І.В. - канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Бурда Х.Б. - канд. мед. наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Максим О.О. - лікар-стоматолог Стоматологічного центру Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна.

Надійшла до редакції 29.03.24

Рецензент – проф. Годованець О.І.

© T.I. Pupin, Z.M. Honta, O.M. Nemesh, I.V. Shylyvskiy, Kh.B. Burda, O.O. Maksym, 2024

SUCCESSFUL TREATMENT OF METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA WITH LAZERTINIB: A CASE REPORT

O. Vynnychenko¹, V. Kovchun²

¹ Sumy Regional Council Municipal Non-Profit Enterprise «Sumy Regional Clinical Oncology Center», Sumy, Ukraine;

² Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Sumy, Ukraine

Key words: lazertinib, lung cancer, survival, tyrosine kinase inhibitors.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 2 (110). P. 133-136.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.20

E-mail:

vynnychenkool@ukr.net

vu.kovchun@med.sumdu.edu.ua

Abstract. Lung cancer is one of the most common social diseases affecting the quality and length of life. A feature of lung cancer is the high frequency of genetic mutations. EGFR mutation is the most common among them. The prognosis for patients, especially with advanced stages, remains unfavorable since this type of tumor is resistant to chemotherapy. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are considered the promising direction of targeted therapy. Gefitinib, afatinib, and erlotinib are TKIs widely used to treat patients. However, the significant problem remains the acquired resistance, which is most often associated with the additional mutation T790M. Lazertinib is a new and most promising third-generation EGFR-TKI.

The study aimed to investigate the indications for lazertinib and to report the results of the successful treatment of a patient with metastatic lung adenocarcinoma with a follow-up period of 35 months.

Case report and discussion. Lazertinib is used to treat patients with single (L858R, Ex19del, or T790M) or combined mutations (L858R and T790M, Ex19del and T790M). This drug is effective for the first, second, and third lines of therapy, as it can block the T790M mutation, penetrate the blood-brain barrier, and counteract the emergence of acquired resistance. Lazertinib is used as monotherapy, but treatment effectiveness increases if combined with chemotherapy and/or amivantamab (a bispecific antibody against EGFR and MET). Our case report demonstrates that progression-free survival in patients receiving lazertinib can be very high. In patients taking tyrosine kinase inhibitors of the first generation, disease progression occurs after about 12 months. In our case, the patient has no progression within 35 months of treatment. Skin dryness and grade 1 thrombocytopenia have been reported as side effects. The high efficiency of lazertinib in the presented case report can be explained by the presence of the most sensitive to EGFR-TKI mutation - Ex19del, and the absence of uncommon mutations such as Ex20ins, G719X, L861Q, S768I, and T790M.

Conclusions. Lazertinib is a highly effective EGFR-TKI with a low toxicity profile that may significantly improve the treatment outcomes of EGFR-mutated patients.

УСПІШНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ ЛЕГЕНЬ ЛАЗЕРТИНІБОМ: ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

O.I. Винниченко, В.Ю. Ковчун

Ключові слова: лазертиніб, рак легень, виживання, інгібітори тирозинкінази.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 133-136.

Резюме. Рак легень - один із найактуальніших соціальних захворювань, що впливає на якість і тривалість життя. Особливістю раку легень є висока частота генетичних мутацій. Найпоширеніша серед них - мутація EGFR. Прогноз для хворих, особливо при запущених стадіях, залишається несприятливим, оскільки даний вид пухлини стійкий до хіміотерапії. Інгібітори тирозинкінази (ІТК) вважаються перспективним напрямком таргетної терапії. Гефітиніб, афатиніб і ерлотиніб є ІТК, які широко використовуються для лікування пацієнтів. Однак істотною проблемою залишається набута резистентність, яка найчастіше пов'язана з додатковою мутацією T790M. Лазертиніб - новий і найбільш перспективний EGFR-TKI третього покоління.

Дослідження мало на меті вивчити показання до лазертинібу та повідомити про результати успішного лікування пацієнта з метастатичною аденокарциномою легень з періодом спостереження 35 місяців.

Розповідь про випадок та обговорення. Лазертиніб використовується для лікування пацієнтів з одиночними (L858R, Ex19del або T790M) або комбінованими мутаціями (L858R і T790M, Ex19del і T790M). Цей препарат ефективний для першої, другої та третьої лінії терапії, оскільки здатний

блокувати мутацію T790M, проникати через гематоенцефалічний бар'єр та протидіяти виникненню набутої резистентності. Лазертиніб використовується як монотерапія, але ефективність лікування підвищується в поєднанні з хіміотерапією та/або амівантамабом (біспецифічні антитіла проти EGFR і MET). Наш випадок із практики демонструє, що виживаність без прогресування у пацієнтів, які отримують лазертиніб, може бути дуже високою. У пацієнтів, які приймають інгібітори тирозинкінази першого покоління, прогресування захворювання відбувається приблизно через 12 місяців. У нашому випадку в пацієнта не спостерігається прогресування протягом 35 місяців лікування. Як побічні ефекти повідомлялося про сухість шкіри та тромбоцитопенію I ступеня. Високу ефективність лазертинібу в представлених випадках можна пояснити наявністю найбільш чутливої до EGFR-ТКІ мутації Ex19del та відсутністю нестандартних мутацій, таких як Ex20ins, G719X, L861Q, S768I та T790M.

Висновки. Лазертиніб є високоефективним EGFR-ТКІ з низьким профілем токсичності, який може значно покращити результати лікування пацієнтів із мутацією EGFR.

Introduction. In 2022, there were 2,480,301 new cases and 1,817,172 deaths from lung cancer worldwide. This malignant neoplasm is one of the most common social diseases affecting the quality and length of life [1]. Adenocarcinoma is considered the main histological variant of lung cancer. Most patients are in the advanced stage at the time of diagnosis, so the five-year survival rate is extremely low (15%). The development of adenocarcinoma can be associated with smoking, but it is also quite common in people who have never smoked [2]. A feature of lung adenocarcinoma is the high frequency of genetic mutations, such as anaplastic lymphoma kinase (ALK), epidermal growth factor receptor (EGFR), Kirsten rat sarcoma virus (KRAS), receptor tyrosine kinase (RET), mouse sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF). The most common among them is a mutation in the EGFR gene. In about 50-60% of patients from the Asian region, lung adenocarcinoma is associated with this particular gene defect. The genetic component is the main reason for resistance to chemotherapy and low patient survival [3].

Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) are targeted drugs that have become a real breakthrough in clinical oncology due to significant improvements in patient outcomes. EGFR-TKIs are used for a confirmed mutation in exons 19 or 21 [4]. For the first line of therapy, afatinib, gefitinib, and erlotinib are most often used, but acquired resistance appears in less than 12 months. The leading cause of this phenomenon is the occurrence of an additional T790M mutation in about 55% of patients [5, 6].

Lazertinib is a modern third-generation EGFR-TKI capable of penetrating the blood-brain barrier. This drug inactivates EGFR L858R and Ex19del mutations. In addition, it is effective in the case of the T790M mutation, which is why it received the first approval from the FDA in 2021 [7].

The study aimed to investigate the indications for lazertinib and to report the successful treatment of a patient with metastatic lung adenocarcinoma with a follow-up period of 35 months.

Case report. A 69-year-old male patient visited the Sumsy Regional Clinical Oncology Center (Ukraine) in June 2021 due to pelvic and lower limbs pain, periodic dry cough, and progressive shortness of breath. After computed tomography (CT) with contrast, the presence of

a tumor of the upper lobe of the right lung, metastases in the axillary lymph node on the right, the ischial bone on the right, and the iliac bone on the left (T2N2M1c) were established. A bronchoscopy with biopsy was performed. Pathohistological examination revealed the presence of highly differentiated adenocarcinoma. The patient confirmed the presence of a family predisposition to the development of oncological diseases and denied a history of smoking. After this, we suspected the presence of a genetic mutation, so a sample of tumor tissue in the form of a paraffin block was sent to Dila's laboratory (Kyiv) for research on the most common mutations (EGFR and ALK). According to the study results, the tumor tissue was positive for the EGFR mutation. Extended analysis confirmed a deletion in exon 19 (Ex19del). Insertion 20 (Ex20ins), mutations G719X, L858R, L861Q, S768I and T790M were not found.

To reduce the total volume of tumor tissue, in June 2021, the patient underwent an extended right upper lobectomy. In July 2021, to relieve the pain due to the presence of metastases in the bones of the pelvis, a palliative course of radiation therapy was prescribed (total dose of 18 Gy), and a course of targeted therapy of Lazertinib 240 mg per day without interruptions was started. In addition, every four weeks, the patient was administered zoledronic acid at a dose of 4 mg intravenously. At the time of the initiation of treatment, the patient's general condition corresponded to ECOG 2.

CT scans were repeated every six weeks for the first 18 months from the start of treatment and every 12 weeks after that. The results were evaluated according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST1.1). After the first six weeks, the patient's general condition improved and corresponded to ECOG 1. According to CT data, the axillary lymph node on the right completely disappeared, and the size of metastatic lesions in the pelvic bones decreased. Treatment was continued in the same doses. The patient noted skin dryness as the single side effect of lazertinib. The hematological toxicity was not higher than grade 1 thrombocytopenia, which first appeared two months after the start of therapy and continues to this day. This condition did not need any management.

Currently, the patient continues treatment. According to RECIST1.1, a partial response was registered. A single lesion remains in the pelvic bones. Before treatment, it was

lytic ilium metastases with a size of 44 x20 mm. Therapy with lazertinib and zoledronic acid stimulated bone structure restoration due to bone matrix formation. Images of the ilium metastasis according to the CT in dynamic can

be seen in Fig. 1. The patient's general condition corresponds to ECOG 0. The progression of the disease was not registered. After 36 months of treatment, the patient will continue a CT scan every six months.

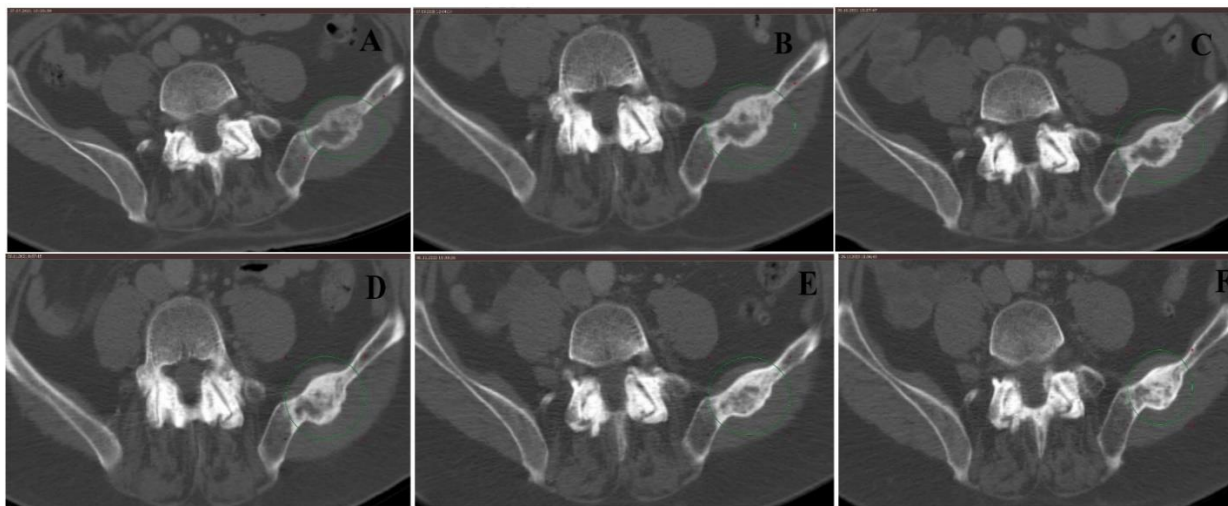


Figure 1. Images of the ilium metastasis according to the CT. A – before targeted therapy, B - after 1,5 months, C – after 3 months, D – after 4,5 months, E – after 15,5 months, F - after 30 months

Discussion. Lazertinib is a new and most promising third-generation EGFR-TKI. It can be used for single (e.g., L858R, Ex19del, or T790M) or combined mutations (e.g., L858R and T790M, Ex19del and T790) [7]. The phase III study LASER301 compared the efficacy and safety of lazertinib and gefitinib. Three hundred ninety-three patients with untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer received targeted therapy. Median progression-free survival was significantly higher in the lazertinib group (20.6 vs. 9.7 months) [8].

This targeted drug has demonstrated efficacy in patients with disease progression after first-line therapy. Kim et al. [9] investigated the effectiveness of lazertinib as a second and third-line therapy. The objective response and disease control rates were 62.1% and 94.2%, respectively.

Osimertinib, currently widely used as a first-line therapy for EGFR-mutated lung adenocarcinoma, is considered an analog of lazertinib. However, in treatment with osimertinib, new mutations occur, leading to resistance and relapse of the disease [10]. This fact prompts the researchers to use new targeted drugs and combined therapy regimens. The MARIPOSA study examined the efficacy and safety of the combination of lazertinib and amivantamab (a bispecific antibody against EGFR and MET alterations) for the treatment of patients with EGFR-mutated metastatic non-small cell lung cancer. The results were compared with the group of patients taking osimertinib. As a result, it was confirmed that progression-free survival was 7.1 months longer in patients receiving lazertinib and amivantamab [11].

The MARIPOSA-2 study enrolled patients with confirmed disease progression after receiving osimertinib. The amivantamab/chemotherapy and amivantamab/lazertinib/chemotherapy groups had significantly better median progression-free survival than the chemotherapy group (12.5 and 12.8 months vs. 8.3 months) [12].

Lazertinib has a low toxicity profile. The most common side effects are rash, diarrhea, pruritus, and paresthesia. They were registered in 54%, 47%, 35% and 35% of cases, respectively. The pruritus and rash corresponded to the 1st and 2nd grades. Grade 3 paresthesia and diarrhea were reported in 2% and 7% of cases [13].

Jang et al. [14] evaluated the cardiotoxicity of lazertinib, including QT prolongation, left ventricular ejection fraction reduction, and heart failure. None of the 181 patients had clinically significant decreases in left ventricular ejection fraction or QT prolongation. Heart failure of the 2nd degree developed in 1 patient. As a result, scientists concluded that the cardiac risk in patients treated with lazertinib is low.

We report a clinical case of a patient with metastatic lung adenocarcinoma with a single Ex19del mutation who did not have resistance to lazertinib during 35 months of follow-up. The results of this patient's treatment confirm the efficacy of this third-generation EGFR-TKI as a first-line therapy. Survival without progression significantly exceeds the data in the LASER301 study (20.6 months versus 35 months) [8]. Similar to the results of Jang et al. [14], we did not detect any cardiotoxic effect of lazertinib. Dryness of the skin and grade 1 thrombocytopenia were the only adverse effects reported in our patient directly attributable to the targeted therapy.

The high efficiency of lazertinib in the presented case report can be explained by the presence of the most sensitive to EGFR-TKI mutation - Ex19del. Patients with Ex19del have significantly better progression-free survival and overall survival than those with uncommon mutations such as Ex20ins, G719X, L861Q, S768I, and T790M [15]. In addition, lazertinib penetrates the blood-brain barrier. The brain can be a "shelter" for tumor cells, allowing them to avoid drugs' therapeutic effects. Lazertinib can probably affect existing brain metastases [16] and prevent their appearance.

Conclusions. Our case report demonstrates that lazertinib is a highly effective EGFR-TKI with a low toxicity profile. This drug can significantly improve the treatment outcomes of EGFR-mutated patients.

Acknowledgments: This research has been performed with the financial support of grants of the external aid instrument of the European Union for the fulfillment of

Ukraine's obligations in the Framework Program of the European Union for Scientific Research and Innovation "Horizon 2020" No. RN/ 11 – 2023 "The role of the DNA repair system in the pathogenesis and immunogenicity of lung cancer."

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834.
2. Spella M, Stathopoulos GT. Immune Resistance in Lung Adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 21;13(3):384. DOI: 10.3390/cancers13030384.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
4. Nazha B, Yang JC, Owonikoko TK. Benefits and limitations of real-world evidence: lessons from EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2021 Mar;17(8):965-77. DOI: 10.2217/fon-2020-0951.
5. Lee K, Kim Y, Jung HA, Lee SH, Ahn JS, Ahn MJ, et al. Repeat biopsy procedures and T790M rates after afatinib, gefitinib, or erlotinib therapy in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2019 Apr;130:87-92. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.01.012.
6. Ahmadi A, Mohammadnejadi E, Razzaghi-Asl N. Gefitinib derivatives and drug-resistance: A perspective from molecular dynamics simulations. *Comput Biol Med.* 2023 Sep;163:107204. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2023.107204.
7. Dhillon S. Lazertinib: First Approval. *Drugs.* 2021 Jun;81(9):1107-13. DOI: 10.1007/s40265-021-01533-x.
8. Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, Soo RA, Reungwetwattana T, Yang JC, et al. Lazertinib Versus Gefitinib as First-Line Treatment in Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From LASER301. *J Clin Oncol.* 2023 Sep 10;41(26):4208-17. DOI: 10.1200/JCO.23.00515.
9. Kim H, Ahn BC, Lee J, Lee JB, Hong MH, Kim HR, et al. Lazertinib in pretreated EGFR T790M-mutated advanced non-small cell lung cancer: A real-world multicenter study. *Lung Cancer.* 2023 Jun;180:107213. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107213.
10. Araki T, Kanda S, Horinouchi H, Ohe Y. Current treatment strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: from first line to beyond osimertinib resistance. *Jpn J Clin Oncol.* 2023 Jun 29;53(7):547-61. DOI: 10.1093/jjco/hyad052.
11. Brazel D, Nagasaka M. MARIPOSA: Can Amivantamab and Lazertinib Replace Osimertinib in the Front-Line Setting? *Lung Cancer (Auckl).* 2024 Apr 12;15:41-7. DOI: 10.2147/LCTT.S453974.
12. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol.* 2024 Jan;35(1):77-90. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.117.
13. Chul Cho B, Han JY, Hyeong Lee K, Lee YG, Kim DW, Joo Min Y, et al. Lazertinib as a frontline treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up results from LASER201. *Lung Cancer.* 2024 Apr;190:107509. DOI: 10.1016/j.lungcan.2024.107509.
14. Jang SB, Kim KB, Sim S, Cho BC, Ahn MJ, Han JY, et al. Cardiac Safety Assessment of Lazertinib: Findings From Patients With EGFR Mutation-Positive Advanced NSCLC and Preclinical Studies. *JTO Clin Res Rep.* 2021 Sep 8;2(10):100224. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2021.100224.
15. John T, Taylor A, Wang H, Eichinger C, Freeman C, Ahn MJ. Uncommon EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: A systematic literature review of prevalence and clinical outcomes. *Cancer Epidemiol.* 2022 Feb;76:102080. DOI: 10.1016/j.canep.2021.102080.
16. Lee B, Ji W, Lee JC, Song SY, Shin YS, Cho YH, et al. Efficacy of lazertinib for symptomatic or asymptomatic brain metastases in treatment-naïve patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Protocol of an open-label, single-arm phase II trial. *Thorac Cancer.* 2023 Aug;14(22):2233-37. DOI: 10.1111/1759-7714.15018.

Information about the authors

Vynnychenko OI - PhD, oncologist of Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>

Kovchun VYu - PhD, Assistant Professor, Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-0272>

Відомості про авторів

Винниченко О.І. - канд.мед.наук, хірург-онколог КНП СОР Сумського обласного клінічного онкологічного центру, м. Суми, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>

Ковчун В.Ю. - канд.мед.наук, асистент, кафедра онкології та радіології Сумського державного університету, м. Суми, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9577-0272>

Надійшла до редакції 11.03.24
Рецензент – проф. Бодяка В.Ю.
© O. Vynnychenko, V. Kovchun, 2024

ДІУРЕТИКИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ФУРОСЕМІД АБО ТОРАСЕМІД (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

С.В. Білецький, Л.П. Сидорчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева, С.С. Білецький, В.В. Бойко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічна серцева недостатність (ХСН), петльові діуретики, фуросемід, торасемід.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.21

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 137-141.

E-mail:
bilsemvis@gmail.com

Резюме. Оптимізація терапії діуретиками у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) є складною проблемою, що має безліч невирішених питань. Важливе місце у лікуванні серцевої недостатності займають діуретики. Сучасні настанови рекомендують використовувати петльові діуретики для лікування хворих на ХСН із переважанням рідиною. Торасемід і фуросемід є представниками петльових діуретиків з ідентичним діуретичним механізмом, але різними фармакокінетичними властивостями. Завдяки більшій біодоступності, вищому ступеню з'єднання з білками і більш тривалому періоду напіввиведення торасемід діє швидше, рідше викликає прискорене сечовипускання, ніж фуросемід, добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту навіть при гіпергідратації, викликаній захворюваннями серця, нирок і печінки. Торасемід інгібує підвищену активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що властиво для ХСН, не впливає на рівень електролітів у крові. Крім того, торасемід уповільнює розвиток фіброзу міокарда та сприяє зворотному ремоделюванню шлуночків. Торасемід порівняно з фуросемідом покращує якість життя пацієнтів із ХСН, знижує частоту госпіталізацій, термін перебування в лікарні, покращує переносимість фізичних навантажень. Останніми роками лунають заклики про перехід до активного клінічного застосування торасеміду замість фуросеміду у хворих на ХСН.

Мета роботи – систематизувати сучасні дані літератури про роль петльових діуретиків фуросеміду та торасеміду при лікуванні хронічної серцевої недостатності.

Висновок. Петльовий діуретик торасемід має перевагу перед фуросемідом при лікуванні хронічної серцевої недостатності.

DIURETICS IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE: FUROSEMIDE OR TORASEMIDE (LITERATURE REVIEW)

S.V. Biletskyi, L.P. Sydorchuk, O.A. Petrynych, T.V. Kazantseva, S.S. Biletskyi, V.V. Boyko

Key words: chronic heart failure (CHF), loop diuretics, furosemide, torasemide.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 2 (110). P. 137-141.

Resume. Optimization of diuretic therapy in patients with chronic heart failure (CHF) is a complex problem with many unsolved questions. Diuretics play an important role in the treatment of heart failure. Current guidelines recommend using loop diuretics for the treatment of CHF patients with fluid overload. Torasemide and furosemide are representatives of loop diuretics with an identical diuretic mechanism, but different pharmacokinetic properties. Due to greater bioavailability, a higher degree of connection with proteins and a longer half-life, torasemide acts faster, less often causes accelerated urination than furosemide, is well absorbed from the gastrointestinal tract even with hyperhydration caused by diseases of the heart, kidneys and liver. Torasemide inhibits the increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, which is characteristic of CHF, without affecting the level of electrolytes in the blood. In addition, torasemide slows down the development of myocardial fibrosis and promotes reverse remodeling of the ventricles. Compared to furosemide, torasemide improves the quality of life of patients with CHF, reduces the frequency of hospitalizations, the length of stay in the hospital, and improves exercise tolerance. In recent years, there have been calls for a transition to the active clinical use of torasemide instead of furosemide in CHF patients.

Objective: to systematize modern literature data on the role of loop diuretics furosemide and torasemide in the treatment of chronic heart failure.

Conclusion. The loop diuretic torasemide has an advantage over furosemide in the treatment of chronic heart failure.

Серцева недостатність (СН) є частою причиною захворюваності та смертності у всьому світі [1]. У країнах із високим рівнем доходу на СН витрачається 1-2% загальних витрат на охорону здоров'я [2]. У розвинутих країнах близько 2% дорослого населення мають СН, причому захворюваність зростає до 10% серед осіб віком старше 70 років. Смертність при СН досягає 50% за 5 років спостереження. Кожен другий пацієнт із СН повторно госпіталізується протягом 6 місяців після виписки через погіршення стану [3, 4, 5]. Поширеність СН в Європі неухильно зростає, головним чином, через старіння населення та тривале виживання пацієнтів із СН [6].

Діуретики належать до терапії 1-ї лінії хронічної серцевої недостатності (ХСН), набряків [7]. Сучасні настанови рекомендують використовувати петльові діуретики для лікування хворих на ХСН із переважанням рідиною, як зі зниженою, так і збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (клас I, рівень доказів B) [3]. Петльові діуретики блокують активний транспорт іонів Na^+ , K^+ , Cl^- в апікальній мембрані проксимального звивистого каналця петлі Генлі, знижують реабсорбцію Na^+ , Cl^- , сприяючи виведенню натрію та хлоридів, і мають найбільш сильну діуретичну дію [8, 9, 10]. Найпоширеніші петльові діуретики – фуросемід і торасемід, які є сульфаніламідними похідними. Кожен із цих препаратів має свої особливості фармакокінетики та фармакодинаміки. Біодоступність фуросеміду залежить від індивідуальних особливостей організму пацієнта та супутніх захворювань і становить 10-100%, торасемід має біодоступність 80-100%. Торасемід має найдовший період напіврозпаду – близько 3,5 години, порівняно з одно- і двогодинним періодом фуросеміду. Ефективність торасеміду залишається незмінною при прийомі їжі, на відміну від фуросеміду [11]. Торасемід добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту навіть при гіпергідратації, викликаній захворюваннями серця, нирок і печінки. 10 мг торасеміду пролонгованої дії більш натрійуретично ефективний, ніж 40 мг фуросеміду негайного вивільнення. Торасемід також має антиальдостеронову активність і інгібує фіброз і ремоделювання міокарда [12].

Доведено, що торасемід інгібує підвищену активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що типово для ХСН [13, 14]. Наявність сприятливих нейрогормональних ефектів, що полягають у зниженні симпатичної активності та пригніченні системи РААС, призводить до того, що гіпокаліємія виникає рідко [15]. Крім того, торасемід практично не притаманний феномен рикошету, коли нетривала дія препарату зумовлює активацію РААС, що призводить до рефлекторної затримки екскреції натрію після припинення дії діуретичного засобу [16]. Іншою перевагою торасеміду вважають його здатність інгібувати міокардіальний фіброз завдяки блокаді альдостеронових рецепторів, що дозволяє сповільнити прогресування ХСН [17]. В експерименті торасемід має антифіброзну дію на серці щурів з ХСН [18].

Оскільки золотим стандартом петльових діуретиків є фуросемід, ефекти безпеки та ефективності торасеміду в клінічних дослідженнях завжди

порівнювалися з ним [19].

Діуретична терапія торасемідом замість фуросеміду оптимізує якість повсякденного життя пацієнтів із ХСН за рахунок зменшення кількості сечовипускань через 3, 6 та 12 годин після прийому діуретика та невідкладних позивів до сечовипускання [4, 12]. Однак, за даними [20], у пацієнтів із ХСН і збереженою ФВ ЛШ торасемід не продемонстрував переваги над фуросемідом у покращенні якості життя і функціональних можливостей міокарда.

За даними рандомізованого дослідження IV фази TORNADO, пацієнти із ХСН II-IV класу Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA), рандомізовані на торасемід, мали вищу ймовірність покращення функціонального класу за NYHA, зменшення затримки рідини, подовжену дистанцію ходьби порівняно з пацієнтами, рандомізованими на фуросемід [5]. Цей позитивний ефект виник протягом 3-місячного спостереження. Більш сприятливий вплив торасеміду на клас NYHA у пацієнтів з ХСН порівняно з фуросемідом відзначають також низка авторів [14, 21, 22].

Торасемід порівняно з фуросемідом знижує частоту госпіталізацій, термін перебування в лікарні пацієнтів із СН, покращує переносимість фізичних навантажень [23, 24], знижує смертність пацієнтів із ХСН [25]. Аналіз польських частин реєстрів СН Європейського товариства кардіологів показав, що використання торасеміду було пов'язане зі значним зниженням на 24% ризику сукупної кінцевої точки смерті від усіх причин і госпіталізації через погіршення СН [4].

Однак дослідження останніх років не підтверджують зниження смертності від ХСН під впливом торасеміду [26]. Для вивчення ефективності петльових діуретиків азосеміду, буметаніду, фуросеміду або торасеміду у пацієнтів із ХСН було проаналізовано 34 дослідження за участю 2647 пацієнтів. Виявлено, що не існує суттєвих відмінностей між петльовими діуретиками щодо смертності від усіх причин, смертності від серцево-судинних захворювань чи гіпокаліємії. Але торасемід показав кращі результати щодо частоти госпіталізації пацієнтів з ХСН [27].

Комплексний пошук літератури виявив, що торасемід і фуросемід не мають суттєвих відмінностей у смертності, зменшенні набряків, втраті ваги, частоті серцевих скорочень та зниженні систолічного/діастолічного артеріального тиску в пацієнтів із ХСН. Однак пероральний торасемід мав значно нижчу тривалість госпіталізації ($P < 0,001$) та кращий ефект у покращенні ФВ ЛШ. При цьому торасемід у дозах 10 і 20 мг істотно впливає на виведення калію порівняно з фуросемідом у дозах 25 та 40 мг [28].

У 2023 році опубліковано результати комплексного пошуку літератури в PubMed/Medline, Cochrane Library та Scopus з моменту створення до червня 2023 року для рандомізованих та нерандомізованих досліджень, які порівнюють фуросемід та торасемід у дорослих пацієнтів з гострою або хронічною СН. В аналіз було включено 17 досліджень ($n = 11$ 996 пацієнтів) із середнім терміном спостереження 8 місяців. Аналіз не виявив відмінностей у смертності від усіх причин між

групами фуросеміду та торасеміду в пацієнтів з ХСН. Однак прийом торасеміду був пов'язаний із значно меншою частотою госпіталізацій, пов'язаних із СН порівняно з фуросемідом [29].

Відповідно до великого міжнародного дослідження ASCENDHF, клініцисти використовують торасемід у пацієнтів з рефрактерною до лікування ХСН [12]. В офіційній заяві Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів 2019 року «Застосування діуретиків при застійній серцевій

недостатності» вказується, що для пацієнтів з ХСН, у яких розвинувся епізод гострої серцевої недостатності, якщо попереднім петльовим діуретиком був фуросемід, можна розглянути перехід на торасемід, оскільки він має більш передбачувану схему абсорбції та біодоступність [8, 30].

Останніми роками лунають заклики про перехід до активного клінічного застосування торасеміду замість фуросеміду у хворих на хронічну серцеву недостатність [9, 13, 23].

Список літератури

1. Nabil S. Comparison of International Guidelines for Managing Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(10):101867. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101867.
2. Hessel FP. Overview of the socio-economic consequences of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):254-62. DOI: 10.21037/cdt-20-291.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Balsam P, Ozieranski K, Tyminska A, Glówczyńska R, Peller M, Fojt A, et al. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure – TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *TRIALS.* 2017;18(1):36. DOI: 10.1186/s13063-016-1760-z.
5. Balsam P, Ozierański K, Marchel M, Gawałko M, Niedziela Ł, Tyminska A, et al. Comparative effectiveness of torasemide versus furosemide in symptomatic therapy in heart failure patients: preliminary results from the randomized TORNADO trial. *Cardiol J.* 2019;26(6):661-68. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0114.
6. Ladwig KH, Baghai TC, Doyle F, Hamer M, Herrmann-Lingen C, Kunschitz E, et al. Mental health-related risk factors and interventions in patients with heart failure: a position paper endorsed by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(7):1124-41. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac006.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(6):523. DOI: 10.1016/j.rec.2022.05.005.
8. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Testani JM, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-55. DOI: 10.1002/ejhf.1369.
9. Escudero VJ, Mercadal J, Molina-Andujar A, Piñeiro GJ, Cucchiari D, Jacas A, et al. New Insights Into Diuretic Use to Treat Congestion in the ICU: Beyond Furosemide. *Front Nephrol.* 2022;2:879766. DOI: 10.3389/fneph.2022.879766.
10. Peters AE, Mentz RJ, DeWald TA, Greene SJ. An evaluation of torsemide in patients with heart failure and renal disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2022;20(1):5-11. DOI: 10.1080/14779072.2022.2022474.
11. Дудар Ю. Петльові діуретики в лікуванні набрякового синдрому. *Ліки України.* 2018;7:28-32.
12. Ballester MR, Roig E, Gich I, Puentes M, Delgado J, Santos B, et al. Randomized, open-label, blinded-endpoint, crossover, single-dose study to compare the pharmacodynamics of torasemide-PR 10 mg, torasemide-IR 10 mg, and furosemide-IR 40 mg, in patients with chronic heart failure. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:4291-302. DOI: 10.2147/DDDT.S86300.
13. Buggy J, Mentz RJ, Pitt B, Eisenstein EL, Anstrom KJ, Velazquez EJ, et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J.* 2015;169(3):323-33. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.009.
14. Можина ТЛ. Якому петльовому діуретику надати перевагу: огляд даних доказової медицини. *Український медичний часопис.* 2023;2:67-70.
15. Gafurova NM, Shikh EV, Ostroumova OD. Pharmacogenetics as a Way for Personalizing Diuretic Therapy: Focus on Torasemide. *Rational pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(1):119-23. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-02-04.
16. Лазарев ПО. Петльові діуретики – правила призначення при застійній хронічній серцевій недостатності. *Ліки України.* 2023;1:5-7.
17. Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Caro J, Morales E, Praga M. The Forgotten Antiproteinuric Properties of Diuretics. *Am J Nephrol.* 2021;52(6):435-49. DOI: 10.1159/000517020.
18. Watanabe K, Sreedhar R, Thandavarayan RA, Karuppagounder V, Giridharan VV, Antony S, et al. Comparative effects of torasemide and furosemide on gap junction proteins and cardiac fibrosis in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Biofactors.* 2017;43(2):187-94. DOI: 10.1002/biof.1332.
19. Singh S, Goel S, Duhan S, Chaudhary R, Garg A, Tantry US, et al. Effect of Furosemide Versus Torsemide on Hospitalizations and Mortality in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol.* 2023;206:42-8.
20. Trippel TD, Van Linthout S, Westermann D, Lindhorst R, Sandek A, Ernst S, et al. Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide versus furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial). *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):460-70. DOI: 10.1002/ejhf.960.
21. Miles JA, Hanumanthu BK, Patel K, Chen M, Siegel RM, Kokkinidis DG. Torsemide versus furosemide and intermediate-term outcomes in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2019;20(6):379-88. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000794.
22. Ozierański K, Balsam P, Kapłon-Cieślicka A, Tyminska A, Kowalik R, Grabowski M, et al. Comparative analysis of long-term outcomes of torasemide and furosemide in heart failure patients in heart failure registries of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(1):77-86. DOI: 10.1007/s10557-018-6843-5.
23. Mamcarz A, Filipiak KJ, Drożdż J, Nessler J, Tykarski A, Niemczyk M, et al. Loop diuretics: old and new ones – which one

Оригінальні дослідження

to choose in clinical practice? Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Heart Failure. *Kardiol Pol.* 2015;73(3):225-32. DOI: 10.5603/KP.2015.0051.

24. Mentz RJ, Buggey J, Fiuzat M, Ersbøll MK, Schulte PJ, DeVore AD, et al. Torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from Duke University Hospital. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(5):438-43. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000212.

25. Täger T, Fröhlich H, Grundtvig M, Seiz M, Schellberg D, Goode K, et al. Comparative effectiveness of loop diuretics on mortality in the treatment of patients with chronic heart failure – a multicenter propensity score matched analysis. *Int J Cardiol.* 2019;289:83-90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.109.

26. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized with Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(3):214-23. DOI: 10.1001/jama.2022.23924.

27. Täger T, Fröhlich H, Seiz M, Katus HA, Frankenstein L. READY: relative efficacy of loop diuretics in patients with chronic systolic heart failure – a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *Heart Fail Rev.* 2019;24(4):461-72. DOI: 10.1007/s10741-019-09771.

28. Sherif NA, Morra ME, Thanh LV, Elsayed GG, Elkady AH, Elshafay A, et al. Torasemide versus furosemide in treatment of heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eval Clin Pract.* 2020;26(3):842-51. DOI: 10.1111/jep.13261.

29. Siddiqi AK, Javaid H, Ahmed M, Dhawadi S, Batool L, Zahid M, et al. Clinical Outcomes with Furosemide Versus Torsemide in Patients with Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(11):101927. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101927.

30. Лазарев ПО. Вибір діуретика в сучасному контексті терапії хронічної серцевої недостатності. *Ліки України.* 2019;4:12-3.

Referenses

1. Nabil S. Comparison of International Guidelines for Managing Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(10):101867. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101867.

2. Hessel FP. Overview of the socio-economic consequences of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(1):254-62. DOI: 10.21037/cdt-20-291.

3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

4. Balsam P, Ozieranski K, Tyminska A, Głowczyńska R, Peller M, Fojt A, et al. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure – TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *TRIALS.* 2017;18(1):36. DOI: 10.1186/s13063-016-1760-z.

5. Balsam P, Ozierański K, Marchel M, Gawałko M, Niedziela Ł, Tyminska A, et al. Comparative effectiveness of torasemide versus furosemide in symptomatic therapy in heart failure patients: preliminary results from the randomized TORNADO trial. *Cardiol J.* 2019;26(6):661-68. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0114.

6. Ladwig KH, Baghai TC, Doyle F, Hamer M, Herrmann-Lingen C, Kunschitz E, et al. Mental health-related risk factors and interventions in patients with heart failure: a position paper endorsed by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(7):1124-41. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac006.

7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(6):523. DOI: 10.1016/j.rec.2022.05.005.

8. Mullens W, Damman K, Testani JM, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-55. DOI: 10.1002/ejhf.1369.

9. Escudero VJ, Mercadal J, Molina-Andu'jar A, Piñeiro GJ, Cucchiari D, Jacas A, et al. New Insights Into Diuretic Use to Treat Congestion in the ICU: Beyond Furosemide. *Front Nephrol.* 2022;2:879766. DOI: 10.3389/fneph.2022.879766.

10. Peters AE, Mentz RJ, DeWald TA, Greene SJ. An evaluation of torsemide in patients with heart failure and renal disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2022;20(1):5-11. DOI: 10.1080/14779072.2022.2022474.

11. Dudar IO. Pet'ovi diuretyky v likuvanni nabriakovoho syndromu [Loop diuretics in the treatment of edema syndrome]. *Liky Ukrainy.* 2018;7:28-32. (in Ukrainian).

12. Ballester MR, Roig E, Gich I, Puentes M, Delgado J, Santos B, et al. Randomized, open-label, blinded-endpoint, crossover, single-dose study to compare the pharmacodynamics of torasemide-PR 10 mg, torasemide-IR 10 mg, and furosemide-IR 40 mg, in patients with chronic heart failure. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:4291-302. DOI: 10.2147/DDDT.S86300.

13. Buggey J, Mentz RJ, Pitt B, Eisenstein EL, Anstrom KJ, Velazquez EJ, et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J.* 2015;169(3):323-33. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.009.

14. Mozhyna TL. Yakomu pet'ovomu diuretyku nadaty perevahu: ohliad danykh dokazovoi medytsyny [Which loop diuretic to prefer: a review of evidence-based medicine]. *Ukrains'kyi medychnyi chasopys.* 2023;2:67-70. (in Ukrainian).

15. Gafurova NM, Shikh EV, Ostroumova OD. Pharmacogenetics as a Way for Personalizing Diuretic Therapy: Focus on Torasemide. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(1):119-23. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-02-04.

16. Lazariev PO. Pet'ovi diuretyky – pravyla pryznachennia pry zastiinii khronichnii sertsevoi nedostatnosti [Loop diuretics - prescription rules for congestive chronic heart failure]. *Liky Ukrainy.* 2023;1:5-7. (in Ukrainian).

17. Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Caro J, Morales E, Praga M. The Forgotten Antiproteinuric Properties of Diuretics. *Am J Nephrol.* 2021;52(6):435-49. DOI: 10.1159/000517020.

18. Watanabe K, Sreedhar R, Thandavarayan RA, Karuppagounder V, Giridharan VV, Antony S, et al. Comparative effects of torasemide and furosemide on gap junction proteins and cardiac fibrosis in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Biofactors.* 2017;43(2):187-94. DOI: [10.1002/biof.1332](https://doi.org/10.1002/biof.1332).

19. Singh S, Goel S, Duhan S, Chaudhary R, Garg A, Tantry US, et al. Effect of Furosemide Versus Torsemide on Hospitalizations

and Mortality in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Cardiol.* 2023;206:42-8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.08.079.

20. Trippel TD, Van Linthout S, Westermann D, Lindhorst R, Sandek A, Ernst S, et al. Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide versus furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial). *Eur J Heart Fail.* 2018;20(3):460-70. DOI: 10.1002/ejhf.960.

21. Miles JA, Hanumanth BK, Patel K, Chen M, Siegel RM, Kokkinidis DG. Torsemide versus furosemide and intermediate-term outcomes in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2019;20(6):379-88. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000794.

22. Ozierański K, Balsam P, Kapłon-Cieślicka A, Tymińska A, Kowalik R, Grabowski M, et al. Comparative analysis of long-term outcomes of torasemide and furosemide in heart failure patients in heart failure registries of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33(1):77-86. DOI: 10.1007/s10557-018-6843-5.

23. Mamcarz A, Filipiak KJ, Drożdż J, Nessler J, Tykarski A, Niemczyk M, et al. Loop diuretics: old and new ones – which one to choose in clinical practice? Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Heart Failure. *Kardiol Pol.* 2015;73(3):225-32. DOI: 10.5603/KP.2015.0051.

24. Mentz RJ, Buggey J, Fiuzat M, Ersbøll MK, Schulte PJ, DeVore AD, et al. Torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from Duke University Hospital. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;65(5):438-43. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000212.

25. Täger T, Fröhlich H, Grundtvig M, Seiz M, Schellberg D, Goode K, et al. Comparative effectiveness of loop diuretics on mortality in the treatment of patients with chronic heart failure – a multicenter propensity score matched analysis. *Int J Cardiol.* 2019;289:83-90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.109.

26. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, Sapp S, Greene SJ, Morgan S, et al. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized with Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(3):214-23. DOI: 10.1001/jama.2022.23924.

27. Täger T, Fröhlich H, Seiz M, Katus HA, Frankenstein L. READY: relative efficacy of loop diuretics in patients with chronic systolic heart failure – a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *Heart Fail Rev.* 2019;24(4):461-72. DOI: 10.1007/s10741-019-09771.

28. Sherif NA, Morra ME, Thanh LV, Elsayed GG, Elkady AH, Elshafay A, et al. Torasemide versus furosemide in treatment of heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eval Clin Pract.* 2020;26(3):842-51. DOI: 10.1111/jep.13261.

29. Siddiqi AK, Javaid H, Ahmed M, Dhawadi S, Batool L, Zahid M, et al. Clinical Outcomes With Furosemide Versus Torsemide in Patients With Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(11):101927. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101927.

30. Lazariev PO. Vybir diuretyka v suchasnomu konteksti terapii khronichnoi sertsevoi nedostatnosti [The choice of a diuretic in the modern context of chronic heart failure therapy]. *Liky Ukrainy.* 2019;4:12-3. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Білецький С.В. – д-р мед. наук, проф. кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Сидорчук Л.П. – д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Петринич О.А. – канд. мед. наук, доц. кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Казанцева Т.В. – канд. мед. наук, доц. кафедри сімейної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Білецький С.С. – канд. мед. наук, завідувач відділення гострого інфаркту міокарда №1 ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр», м. Чернівці, Україна.

Бойко В.В. – канд. мед. наук, директор КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради, м. Чернівці, Україна.

Information about the authors

Biletskyi S.V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Sydorchuk L.P. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Petrynych O.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Kazantseva T.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Biletskyi S.S. – Candidate of Medical Sciences, Head of the department of acute myocardial infarction № 1 of the Chernivtsi Regional Clinical Cardiology Center, Chernivtsi, Ukraine.

Boyko V.V. – Candidate of Medical Sciences, Director of the City Polyclinic № 3 of the Chernivtsi City Council, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 01.04.24

Рецензент – проф. Пlesh I.A.

© С.В. Білецький, Л.П. Сидорчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева, С.С. Білецький, В.В. Бойко, 2024

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ТЕМИ «АНАТОМІЯ ФІКСУЮЧОГО АПАРАТУ ОКА»**Н.Я. Козарійчук, В.В. Кривецький, Д.В. Проняєв**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: анатомія, око, очна ямка, очноямкова перегородка, піхва очного яблука.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 2 (110). С. 142-147.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.2.110.2024.22

E-mail: kryvetskyj@bsmu.edu.ua

Резюме. Стаття присвячена аналізу особливостей викладання теми «Фіксуєчий апарат ока» у вітчизняних медичних вищих навчальних закладах. З огляду на важливість вивчення анатомії сполучнотканинних структур очної ямки, для розуміння розповсюдження інфекційних процесів, вважаємо, що в сучасних навчальних програмах із нормальної анатомії людини методистами приділяється недостатньо уваги їх вивченню. Як правило, дані питання є лише невеликою частиною різних варіацій теми «Допоміжні структури ока». Водночас особливості будови окістя очної ямки, очноямкової перегородки, піхви очного яблука, зв'язок Уїтналла та Локвуда, сухожилкової воронки, фасції прямих та косих м'язів мають надзвичайно складну будову. Досконале знання цих особливостей є необхідною умовою для розвитку клінічного мислення майбутнього лікаря. Розвиток сучасних технологій хірургічного лікування багатьох захворювань ока вимагає від науковців та викладачів удосконалення знань про будову певних сполучнотканинних структур ока. До прикладу, особливостями будови та прикріплення тенової капсули в ділянці лімба є формування ділянки, де підхід до фіброзної оболонки ока під час хірургічних втручань можна здійснити без її пошкодження. Нині особливою популярністю набуває естетична хірургія ділянки ока. Блефаропластика – одне з оперативних втручань, що найчастіше виконується в пластичній хірургії. Без досконалого знання будови очноямкової перегородки безпечно виконання блефаропластики неможливе. Хірургу необхідно орієнтуватись в особливостях будови очноямкової перегородки та відмінностях її будови в ділянках верхньої та нижньої повік. Важливо зазначити, що в нижній частині очної ямки простір позаду очноямкової перегородки значно більший, ніж у верхній, він занурюється в глибоку очну ямку, за задній полюс ока і заповнений жиром тканиною, розростання якої часто і є показаннями до оперативного втручання. Будова верхньої частини простору позаду очноямкової перегородки децю складніша, адже містить чимало судин, нервів та сполучнотканинних структур.

EDUCATIONAL AND METHODOLOGICAL FUNDAMENTALS OF TEACHING THE TOPIC "ANATOMY OF THE SUPPORTING APPARATUS OF THE EYE"**N.Ya. Kozariichuk, V.V. Kryvetskyi, D.V. Proniaiev**

Key words: anatomy, eye, eye socket, orbital septum, fascial sheath of the eyeball.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 2 (110). P. 142-147.

Resume. The article is devoted to the analysis of the peculiarities of teaching the topic "Supporting apparatus of the eye" in domestic medical higher education institutions. Given the importance of studying the anatomy of the connective tissue structures of the eye socket for understanding the spread of infectious processes, we believe that in modern curricula on normal human anatomy, methodologists pay insufficient attention to their study. As a rule, these questions are only a small part of the wide variations of the topic "Accessory structures of the eye". At the same time, the peculiarities of the structure of the periosteum of the eye socket, the orbital septum, the socket of the eyeball, Whitnall's and Lockwood's ligaments, the tendinous funnel, the fascia of the rectus and oblique muscles have an extremely complex structure. Thorough knowledge of these features is a necessary condition for the development of the clinical thinking of the future doctor. The development of modern technologies for the surgical treatment of many eye diseases requires scientists and teachers to improve their knowledge of the structure of certain connective tissue structures of the eye. For example, the features of the structure and attachment of Tenon's capsule in the limbus area are the formation of an area where the approach to the fibrous membrane of the eye during surgical interventions can be carried out without damaging it. Nowadays, aesthetic surgery of the eye area is gaining particular popularity. Blepharoplasty is one of the surgical interventions most often

Problems of higher medical education

performed in plastic surgery. Without a perfect knowledge of the structure of the orbital septum, safe performance of blepharoplasty is impossible. The surgeon needs to be oriented in the peculiarities of the structure of the orbital septum and the differences in its structure in the areas of the upper and lower eyelids. It is important to note that in the lower part of the eye socket, the space behind the orbital septum is much larger than in the upper part, it sinks into the depth of the eye socket, behind the back pole of the eye and is filled with fatty tissue, the growth of which is often an indication for surgical intervention. The structure of the upper part of the space behind the orbital septum is somewhat more complex, because it contains many vessels, nerves and connective tissue structures.

Вступ. Основна функція фіксуєчого апарату ока – це забезпечення амортизації та захист очного яблука від інфекцій та сторонніх тіл. Знання топографії фасцій та зв'язок ока – запорука успішного виконання будь-якого оперативного втручання на оці. Вибір правильного операційного доступу за тієї чи іншої патології залежить від особливостей будови сполучнотканинних структур очної ямки, а відтак і визначає результат операції. Надзвичайно важливим питанням вивчення фіксуєчого апарату ока є в умовах воєнного часу, коли кількість вогнепальних поранень орбіти зростає в рази. Поранення органа зору або ж бойові ураження (поранення очної ямки, особливості колотих та рваних ран, поранення придатків ока, проникаючі та непроникаючі поранення очного яблука, контузії, сторонні тіла).

Даний вид пошкоджень органа зору поділяють на поранення очної ямки, придатків ока та очного яблука. Поранення очної ямки, особливо вогнепальні, за своєю складністю, різноманітністю та особливостями належать до надзвичайно тяжких травм. Вони можуть бути ізольованими – із стороннім тілом в очній ямці або без нього, поєднаними – при одночасному ушкодженні ока, комбінованими – якщо поранення очної ямки супроводжується пораненням черепно-мозкової ділянки, обличчя, придаткових пазух носа. Усім хворим із травмами очної ямки роблять рентгенографію у двох проєкціях. Залежно від виду зброї (тяжкий тупий предмет, ніж, скло, шило), якою було завдано поранення, ушкодження м'язів тканин очної ямки можуть бути рваними, різаними, колотими (Андрощук Д., 2015). Їх лікування вимагає від офтальмолога досконалих знань будови фіксуєчого апарату ока, а відтак і поглибленого вивчення даної теми на заняттях з анатомії людини.

Зазвичай питання анатомії фіксуєчого апарату ока розглядаються під час вивчення теми «Допоміжний апарат органа зору», разом з анатомією повік, слезового апарату, м'язів ока. Відтак на розгляд таких структур, як спільне сухожилкове кільце Цинна, жирове тіло очної ямки, окістя очної ямки, очноямкова перегородка, піхва очного яблука, сухожилковий розтяг бічного прямого м'яза, фіксуєча зв'язка медіального прямого м'яза, верхня поперечна (крилоподібна) зв'язка, нижня поперечна зв'язка орбіти.

Спільне сухожилкове кільце Цинна (annulus tendineus communis Zinni) є фіброзним утворенням, яке на поперечному розрізі має овальну форму і розміщене над зоровим отвором і медіальною частиною верхньої очноямкової щілини. В утворенні

спільного сухожилкового кільця бере участь тверда оболонка головного мозку, що проникає в орбіту через зоровий канал. У ділянці зорового отвору тверда оболонка головного мозку розщеплюється на два листки, один з яких переходить у окістя, другий формує тверду оболонку зорового нерва, а в щілиноподібному просторі між ними залягає основа кільця Цинна. Крім того, волокна сухожилкового кільця влітаються у верхньомедіальну частину периневральної оболонки зорового нерва, чим зумовлені болючі відчуття, що супроводжують рухи очей при ретробульбарному невриті. Щільне зрощення сухожилкового кільця Цинна з оболонками зорового нерва пояснює також виникнення травматичної оптичної нейропатії при фронтальному ударі [1, 2].

Сухожилкове кільце Цинна складається з верхнього дугоподібного зв'язування (верхнього очноямкового сухожилка Локвуда) і більш потужного нижнього дугоподібного зв'язування (нижнього очноямкового сухожилка Цинна). Верхня частина сухожилкового кільця приєднується до тіла клиноподібної кістки і, перекиваючи верхню очноямкову щілину, фіксується до великого крила клиноподібної кістки. Від верхньої зв'язки беруть початок верхні, латеральні та медіальні прямі м'язи. Нижня частина сухожилкового кільця прикріплюється до нижнього краю малого крила клиноподібної кістки нижче зорового отвору і є початком нижнього прямого м'яза, а також частини присереднього прямого і бічного прямого м'язів. Через сухожилкове кільце і м'язову лійку проходять зоровий нерв, очна артерія, верхня і нижня гілки окоузового нерва, а також носовийковий нерв. Крім того, всередині цієї лійки в глибині орбіти розташовується вузол, блокада якого забезпечує хорошу ретробульбарну анестезію [3].

На положення очного яблука в орбіті, крім м'язово-фасціального апарату та жирового тіла впливає і ступінь кровонаповнення судин очної ямки. Застій крові в судинах очної ямки викликає екзофтальм і набряк повік [1].

Жирове тіло очної ямки (corpus adiposum orbitae) заповнює всі простори орбіти, виконує амортизуючу роль для очного яблука та інших структур очної ямки, розташована переважно знизу і збоків від нього. Жирове тіло орбіти має велику пластичність, що дозволяє проходити крізь неї зоровому нерву вільно пересуванню при рухах очного яблука. Воно не перешкоджає і пересуванню зовнішніх м'язів очей при їх скороченні, оберігаючи одночасно очне яблуко від струсів [2].

Жирове тіло укладено в тонку капсулу і пронизане

Проблеми вищої медичної освіти

сполучнотканинними перемичками, що ділять його на дрібні сегменти в передньому відділі і більші – у задньому. Численні перемички жирового тіла є невід'ємною частиною зв'язкової системи очного яблука та орбіти. Від окістя жирове тіло відокремлено щільноподібним простором [3].

Об'єм жирової клітковини зменшується у напрямку до вершини очної ямки, у зв'язку з чим жировий прошарок між м'язами і окістям у вершині очної ямки відсутній і м'язи прилягають безпосередньо до стінок очної ямки [4].

М'язовим конусом жирове тіло поділяється на два відділи: внутрішній та периферичний. Внутрішній відділ розташовується в ретробульбарному просторі між задньою поверхнею ока, вкритою теновою капсулою, та окооруховими м'язами. Зовнішній відділ жирової клітковини знаходиться в парабульбарному просторі між м'язами очей і окістям стінок очної ямки. Спереду зовнішній відділ обмежується тарзоочною фасцією. Товщина парабульбарної клітковини більша в передніх відділах очної ямки, допереду від екстраокулярних м'язів. Із наближенням до вершини вона стоншується і в задній третині очної ямки нерівномірно зникає [3].

Ретробульбарна жирова клітковина, що заповнює м'язову воронку, має вигляд пухких оформлених довгастих часточок, тому вона набрякає швидше. У ній може утворитися велика гематома, що здавлює зоровий нерв, а гнійний запальний процес поширюється швидко, захоплюючи відразу весь простір м'язової воронки. У парабульбарній клітковині, що заповнює простір назовні від м'язової воронки, який характеризується наявністю великої кількості сполучної тканини, менш імовірний виражений набряк, а крововиливи і гнійний ексудат матимуть тенденцію до відмежування [5, 6].

У товщі верхньої повіки очна перегородка спереду і апоневроз м'яза-підіймача верхньої повіки, ззаду обмежують центральну преапоневротичну жирову грудку (мішечок) і дрібнішу медіальну жирову грудку, розділені блоком. Місце латеральної жирової грудки займає слезова залоза. Центральна преапоневротична жирова грудка має жовте забарвлення і відрізняється пухкою консистенцією. Медіальна жирова грудка верхньої повіки більш щільна і світла (біло-жовта або біла); крізь неї проходять підблоковий нерв і медіальна артерія повік із системи очної артерії [3].

У товщі нижньої повіки виділяють три жирових грудки, розташованих позаду очної перегородки – медіальну, центральну і латеральну. Медіальна та центральна жирові грудки розділені нижнім косим м'язом. Центральна і латеральна жирові грудки розділені дугоподібною зв'язкою, що відокремлюється від капсулопальпебральної фасції і фіксується до нижньо-зовнішнього краю очної ямки [1].

Зміщення або втрата внаслідок травми преекваторіальної жирової клітковини не впливає на положення ока в орбіті, але може призвести до поглиблення верхньої орбітопальпебральної борозенки. Переломи стінок орбіти, що локалізуються позаду екватора, викликають енофтальм через зміщення задніх порцій жирового тіла за межі очної

ямки. Поглиблення верхньої орбітопальпебральної борозенки відбувається також у худих і людей літнього віку внаслідок атрофії жирової тканини очної ямки. Однак навіть при дуже значній кахексії та атрофії жирового тіла очне яблуко пересувається назад лише незначною мірою [7, 8].

Навпаки, у повних людей відзначається невеликий екзофтальм внаслідок рясного розвитку очноюмкової жирової клітковини [1].

Окістя очної ямки (*Periorbita*) – вистеляє поверхні кісток, що утворюють очну ямку. Являє собою прошарок тонкої міцної фіброзної тканини. Окістя очної ямки щільно з'єднано з кістками лише в ділянках очноюмкового краю, у ділянках кісткових швів, очних отворів, верхньої та нижньої очноюмкових щілини, а також слізної залози та заднього слезового гребеня. У решти ділянок окістя очної ямки пухко прилягає до кісток та легко відшаровується, що створює умови для виникнення підокісних гематом та вогнищ нагноєння. У задній частині очної ямки (її верхівка) навколо каналу зорового нерва окістя очної ямки щільно зростається із зовнішньою капсулою зорового нерва, яка є похідною твердої мозкової оболонки і щільно фіксується до кісток. Це зрощення отримало назву сухожилкового кільця Цинна (*annulus tendineus communis Zinni*), від якого беруть початок прямі м'язи ока [3].

Верхня та нижня очноюмкові щілини частково перекриті сполучнотканинною мембраною, яка зовні зростається з окістям орбіти, а з середини - з твердою мозковою оболонкою. З нижньої очноюмкової щілини окістя орбіти поширюється до скроневої та крилопіднебінної ямок. По нижній стінці очної ямки окістя вкриває нижню очноюмкову борозну (*sulcus infraorbitalis*), перетворюючи її на канал. У верхньолатеральній ділянці орбіти окістя формує сполучнотканинне вмістилище для слезової залози. У верхньомедіальній ділянці від окістя відгалужується сполучнотканинний тяж, що фіксує блок. Крім того, від окістя орбіти відгалужуються фіброзні тяжі, що ділять жирову клітковину на часточки та огортають судини та нерви. Окістя вистилає слезову ямку, утворюючи слезову фасцію (*fascia lacrimalis*), що огортає слезовий мішок [8].

Зовні окістя орбіти вкрите тонкою, пухкою фасцією, що зливається з фасціальними футлярами окоорухових м'язів. Окістя очної ямки складається з двох шарів (щільного зовнішнього і пухкого внутрішнього), створює певну механічну перешкоду на шляху поширення інфекції або новоутворень з приносних пазух до очної ямки [4].

Попереду окістя очної ямки продовжується в очноюмкову перегородку (тарзальна пластинка) та окістя лобової, щічної та виличної ділянок [1].

Окістя очної ямки кровопостається гілками очної артерії. Також у кровопостачанні окістя орбіти беруть участь гілки решітчастих, верхньої та нижньої очноюмкової, слезової та артерії м'яза-підіймача верхньої повіки [8].

Чутлива іннервація забезпечується дрібними гілочками очного (n. supratrochlearis, n. lacrimalis) та верхньощелепного нервів (tr. orbitales, nn. palatini).

Спереду очна ямка захищена м'якими тканинами повік та очноямковою перегородкою [2].

Очноямкова перегородка (septum orbitale) або тарзоорбітальна фасція – тонка фіброзно-еластична структура, яка спільно з хрящовими пластинками повік формує передню рухливу стінку очниці. Очноямкова перегородка розташовується у фронтальній площині за коловим м'язом ока (m. orbicularis oculi) і є межею між орбітою і повіками. При закритих повіках відповідно опуклості очного яблука в центрі вона дещо випукла, а біля кутів ока утворює неглибоку западину [9].

Зверху очноямкова перегородка починається від окістя біля надочноямкового краю і, опустившись донизу, вплітається у волокна апоневрозу м'яза-підіймача верхньої повіки на відстані 2-5 мм від верхнього краю хряща повіки. Знизу перегородка ока, розпочавшись від окістя підочноямкового краю, піднімається і після злиття з ретрактором (капсулопальпебральною фасцією) нижньої повіки зростається з нижнім краєм хряща повіки [10].

З боку носа очноямкова перегородка з'єднується зі слъзовою фасцією і прикріплюється до заднього слъзового гребеня слъзової кістки (crista lacrimalis posterior), опиняючись позаду склепіння слъзового мішка та м'яза Горнера. Потім лінія прикріплення очної перегородки прямує вниз і вперед, перетинаючи ямку слізного мішка і сягає переднього слъзового гребеня (crista lacrimalis anterior) верхньої щелепи, далі опускається до підочноямкового краю. Таким чином топографічно верхня половина слъзового мішка виявляється цілком поза очною ямкою (пресептально), а нижня його половина – в очній ямці (ретросептально). Саме ця особливість зумовлює відсутність поширення гнійних процесів слъзового мішка (дакріоцистити) на тканини очної ямки. Нижній відділ очної перегородки з'єднується з верхнім позаду слъзового мішка біля заднього слъзового гребеня. У верхньомедіальній частині входу в очну ямку очноямкова перегородка перекидається через надочноямкову вирізку і розташовується перед блоком. Медіальна частина очної перегородки, об'єднується з пучками медіальних кінців нижньої та верхньої поперечних зв'язок Локвуда і Уїтналла відповідно, фіксує з'язку медіального прямого м'яза, м'яза Горнера, медіального «рогу» апоневрозу м'яза-підіймача верхньої повіки та формує медіальний тримач (*retinaculum mediale*) [11].

Зі скроневого боку очноямкова перегородка зростається з бічним «рогом» апоневрозу м'яза-підіймача верхньої повіки і фіксується до латерального краю очної ямки на 1,5 мм допереду від горбка Уїтналла і прикріпленої до нього латеральної зв'язки повік, зв'язок Локвуда і Уїтналла, бічного тримача (*retinaculum laterale*). Біля зовнішньої частини бічного краю очної ямки очноямкова перегородка ледь переходить на лицьову поверхню виличної кістки й простягається тут приблизно до шва між виличною та лобною кістками. Тут утворюється невелика кишеня між фасцією і поверхнею кістки глибиною до 4 мм, в яку входить очноямкова жирова клітковина (жирова кишеня Ейслера) [7].

Вгорі між очноямковою перегородкою, з одного

боку, окістям верхньої стінки з іншого, і м'язом-підіймачем верхньої повіки – з третьої, утворюється трикутної форми простір, заповнений жировим тілом. У фронтальній площині цей простір у вигляді пояса оточує передній відділ ока, сягаючи далі екватора очного яблука. У середній третині вона має найменшу висоту, тут між очним яблуком і клітковиною очної ямки містяться лише м'яз-підіймач верхньої повіки і верхній прямий м'яз, відокремлені один від одного тонкими прошарками жирового тіла очної ямки. Біля внутрішнього кута простір стає набагато ширшим. У хірургічному відношенні ця його частина має особливо важливе значення, оскільки тут містяться блок із сухожиллям верхнього косоного м'яза, надблоковий і надочноямковий нерви (гілки n. frontalis), підблоковий нерв (кінцева гілка n. nasociliaris), надочноямкова і надблокова артерії, верхня очна вена. Дещо вище анастомоз зв'язки з'язку повік проходить великий анастомоз між очною веною і венами лицьця – носолобна вена (v. naso-frontalis). У зовнішньому кінці простору біля кістки розміщується слъзова залоза і проходять слъзові артерія та нерв. Край слъзової залози доходить майже до площини входу в очну ямку, позаду вона заходить в очноямкову клітковину, відокремлюючись від неї тонкою фасцією – сполучнотканинним тяжем, що прямує до зовнішньої стінки очної ямки від тенової капсули і футляра зовнішнього прямого м'яза [3-5].

У нижній частині очної ямки простір позаду очноямкової перегородки (між дном очної ямки і очним яблуком) більший, ніж у верхній, він занурюється в гліб очної ямки, за задній полюс ока. У внутрішній частині він межує із слізним мішком, назовні від якого знаходиться нижній край *crista lacrimalis posterior*, де бере свій початок нижній косий м'яз. Назовні проходять нижньоочноямкова артерія і однойменний нерв, прикриті спочатку окістям, а потім знаходяться у каналі, що відкривається на передній поверхні верхньої щелепи. Поблизу нижнього косоного м'яза розміщені початкові гілочки нижньої очної вени та кінцеві розгалуження артерії нижнього косоного м'яза ока [12].

Порожнина очної ямки, позаду очної перегородки, ділиться очним яблуком на два відділи: передній (бульбарний) та задній (ретробульбарний). У передньому відділі очне яблуко відокремлюється від жирового тіла очної ямки власною фасцією – піхвою очного яблука [13].

Піхва очного яблука, або тенова капсула (vagina bulbi [Tenon]), являє собою тонку сполучнотканинну оболонку, що огортає очне яблуко від лімба до зорового нерва. У ній розрізняють два листки: зовнішній і внутрішній, відокремлені один від одного пухкою сполучною тканиною [1].

Зовнішній листок спереду починається під бульбарною кон'юнктивою на відстані 1-2 мм від лімба і щільно фіксується до епісклери. У результаті між лінією прикріплення кон'юнктиви до рогівки та лінією прикріплення тенової капсули в ділянці лімба формується ділянка, де підхід до фіброзної оболонки ока під час хірургічних втручань можна здійснити без пошкодження тенової капсули. Особливо широка ця

Проблеми вищої медичної освіти

зона у верхньому відділі очного яблука. Приблизно в 10 мм від лімба зовнішній листок піхви очного яблука переходить на прямі м'язи, супроводжує їх до вершини очної ямки, утворюючи фасціальні футляри для кожного з прямих м'язів. Саме ці фасції разом із прямими м'язами утворюють так звану м'язову воронку, що кріпиться до зорового отвору (початок зорового каналу). Зовнішній листок зрощений із системою фіброзних тяжів і прошарків, що розділяють жирову клітковину очної ямки [7-9].

Внутрішній листок піхви очного яблука спереду починається приблизно по лінії прикріплення до склери сухожилля прямих м'язів, вкриває очне яблуко ззаду, в ділянці заднього полюса стоншується і, не досягаючи місця виходу зорового нерва 3-4 мм закінчується. Між очним яблуком та його піхвою є вузька щілина – епісклеральний (теноновий) простір (*spatium episclerale [intervaginale]*), пронизаний у різних напрямках дуже тонкими тяжами сполучнотканинних волокон і заповнений тканинною рідиною. Усередині епісклерального простору очне яблуко вільно переміщується лише в певних межах. Рухи ока великої амплітуди забезпечується одночасним зміщенням очного яблука та тенонової капсули. При цьому зміщується і розташована позаду ока жирова клітковина. При серозному або гнійному теноніті епісклеральний простір може бути заповнений запальним ексудатом [10].

Таким чином, зовнішній листок піхви очного яблука спереду тягнеться майже до лімба, а внутрішній – лише до лінії прикріплення прямих м'язів ока [1, 10].

М'язові фасції (*fasciae musculares*) – сполучнотканинні футляри, що покривають черевця і сухожилки кожного з шести м'язів очного яблука і є продовженням піхви очного яблука [1, 9].

М'язи ока на шляху до склери проходять через тенонову капсулу та міжфасціальний простір. При підході до тенонової капсули фасціальний футляр на зовнішній поверхні м'яза вплітається в зовнішній листок капсули, далі м'яз кріпиться до внутрішнього листка тенонової капсули, утворюючи клиноподібну губу [14].

Більш тонка внутрішня стінка футлярів м'язів зрощена з фіброзними тяжами, що розділяють часточки жирової клітковини в межах м'язової воронки. Зовнішня ж, більш товста частина футлярів, віддає міцні сполучнотканинні тяжі до стінок очної ямки і повік, які у передніх відділах прямих м'язів ока формують фіксуючі зв'язки, або сухожилльні розтягування, що регулюють амплітуду рухів очного яблука. Найбільш потужними є зв'язки, що беруть свій початок від футлярів латерального та медіального прямих м'язів [13].

Фіксуєча зв'язка, або сухожилковий розтяг бічного прямого м'яза (*lacertus musculi recti lateralis*) – найпотужніша зв'язка, що прикріплюється до заднього краю зовнішнього горбка очної ямки Уїтналла, зовнішнього кон'юнктивального склепіння, тарзоорбітальної фасції. Крім того, вона фіксує м'яз до латеральної стінки очної ямки по всій своїй довжині аж до сухожилкового кільця Цинна. Вважають, що без такої широкої фіксації футляра латерального прямого

м'яза неможливе ефективне скорочення його черевця, що огинає очне яблуко по дузі [1-3].

Фіксуєча зв'язка медіального прямого м'яза спрямовується допереду і прикріплюється до кістки в декількох точках за заднім слъзовим гребенем, а також до тарзоорбітальної фасції, слъзового м'язця і півмісяцевої складки кон'юнктиви [13].

Фасціальний відросток, що починається від бічної поверхні футляра нижнього прямого м'яза, фіксується до нижнього краю очної ямки, задньої поверхні перегородки ока, нижнього косоного м'яза і нижнього склепіння кон'юнктиви [11].

Зрощені футляри верхнього прямого м'яза і м'яза-підіймача верхньої повіки прикріплюються до верхньої стінки очної ямки дифузно розташованими зв'язками. Крім того, від передньої поверхні щільної міжм'язової фасції зазначених м'язів починається зв'язка, що підвішує верхнє склепіння кон'юнктиви.

Фасціальні тяжі, що відходять від тенонової капсули і від футлярів окорухових м'язів до періорбіти, у цілому утворюють підвішувальну зв'язку очного яблука, яка призначена для утримання очного яблука в порожнині очної ямки в стабільному положенні. Крім того, вони стримують і гальмують дуже різкі бічні рухи очного яблука. Фасціальні перемички, що йдуть від футлярів окорухових м'язів до верхнього і нижнього склепіння кон'юнктиви, зміцнюють їх, перешкоджаючи утворенню складок кон'юнктиви під час руху очного яблука [13].

Крім фасціальних тяжів, що поширюються від футлярів екстраокулярних м'язів до стінок орбіти, до підвішувальної зв'язки очного яблука належать верхня і нижня поперечні зв'язки (Уїтналла і Локвуда відповідно), зв'язка, що підвішує слъзову залозу, нижня частина тенонової капсули [3].

Верхня поперечна (крилоподібна) зв'язка Уїтналла (*Whitnall*) – горизонтально розташована фіброзна розтяжка, що проходить безпосередньо позаду верхнього краю очної ямки над апоневрозом м'яза-підіймача верхньої повіки, з латерального боку прикріплюється до фіброзної капсули очної частини слъзової залози та окістя й прикріплюється до блокової фасції та сухожилка верхнього прямого м'яза ока та присереднього тримача. Таким чином, зв'язка Уїтналла, перетинаючи орбіту в поперечному напрямку, сягає її стінок з обох боків. З поперечною зв'язкою Уїтналла щільно пов'язаний м'яз, що піднімає верхню повіку, а також верхня частина тенонової капсули. Тим самим забезпечується обмеження зміщення м'яза-підіймача верхньої повіки дозад, а також підтримання в стабільному положенні верхньої повіки [5].

Нижня поперечна зв'язка Локвуда (*Lockwood*) утворена зрощенням фасцій біля місця перехрестя нижнього прямого та нижнього косоного м'язів. Ця зв'язка довжиною 40-45 мм, шириною 5-8 мм і товщиною 1 мм локалізується під очним яблуком у площині екватора від горбка Уїтналла на очній поверхні лобового відростка виличної кістки до окістя за заднім слъзовим гребенем. При цьому утворюється своєрідний «гамак», що підтримує очне яблуко знизу, створюючи центральне положення ока при

вертикальному положенні тіла [14].

Задня підвішувальна система очної ямки складається з ряду анатомічних утворень: загального сухожильного кільця Цинна, фасціальних зрощень між верхньою стінкою орбіти, м'язом-підіймачем верхньої повіки і верхнім прямим м'язом, зв'язки, що підвішує верхню очну вену, м'язи Мюллера [1].

Висновок. На сучасному етапі реформування вищої медичної освіти вважаємо не допустимим

скорочення годин для вивчення предмета «Анатомія людини». Наочно продемонстрували на прикладі теми «Додаткові структури ока» що дана тема значно перевантажена і вказали на доцільність виокремлення теми «Фіксуєчий апарат ока», що неможливо за рахунок інших, перевантажених тем. Отже, вважаємо, що альтернативи збільшенню годин для вивчення курсу «Анатомія людини» у закладах вищої освіти нині не існує.

References

1. Burkat CN, Lemke BN. Anatomy of the Orbit and Its Related Structures. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005;38(5):825-56. DOI: 10.1016/j.otc.2005.03.017.
2. Hu Sh, Colley P. Surgical Orbital Anatomy. *Semin Plast Surg.* 2019 May; 33(2):85-91. DOI: 10.1055/s-0039-1685476.
3. Park JM, Roh MS, Kim MH, Jeung WJ, Ryu WY, Kwon YH, et al. Microscopic characteristics of the inferior tarsal muscle and its surroundings in Korean. *Int J Ophthalmol.* 2013 Apr 18;6(2):126-30. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.02.03.
4. Cho WK, Paik JS, Han SH, Yang SW. Microscopic characteristics of lower eyelid retractors in Koreans. *Korean J Ophthalmol.* 2011 Oct;25(5):344-8. DOI: 10.3341/kjo.2011.25.5.344.
5. Hwang K. Surgical anatomy of the lower eyelid relating to lower blepharoplasty. *Anat Cell Biol.* 2010 Mar;43(1):15-24. DOI: 10.5115/acb.2010.43.1.15.
6. Takaya K, Sakai S, Kishi K. Treatment of Cicatricial Lower Eyelid Ectropion with Suture of Horner Muscle Combined with Fascia Transplantation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024 Mar 21;12(3):e5675. DOI: 10.1097/GOX.0000000000005675.
7. Pan E, Nie YF, Wang ZJ, Peng LX, Wu YH, Li Q. Aponeurosis of the levator palpebrae superioris in Chinese subjects: A live gross anatomy and cadaveric histological study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Aug;95(31):e4469. DOI: 10.1097/MD.0000000000004469.
8. Zhuang W, Fang S, Fan H, Zhu W, Chen Y, Tang W, et al. Anatomical study of the extraocular check ligament system. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019 Dec;72(12):2017-26. DOI: 10.1016/j.bjps.2019.09.002.
9. Kakizaki H, Malhotra R, Madge SN, Selva D. Lower eyelid anatomy: an update. *Ann Plast Surg.* 2009 Sep;63(3):344-51. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31818c4b22.
10. Mustardé JC. The role of Lockwood's suspensory ligament in preventing downward displacement of the eye. *Br J Plast Surg.* 1968 Jan;21(1):73-81. DOI: 10.1016/s0007-1226(68)80090-6.
11. Kang H, Takahashi Y, Nakano T, Asamoto K, Ikeda H, Kakizaki H. Medial canthal support structures: the medial retinaculum: a review. *Ann Plast Surg.* 2015 Apr;74(4):508-14. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3182a6365c.
12. Stampos M. Lower lid blepharoplasty: the use of Lockwood's ligament for orbicularis oculi suspension and orbital fat preservation—a new technique. *Aesthetic Plast Surg.* 2007 Nov-Dec;31(6):680-7. DOI: 10.1007/s00266-006-0181-x.
13. Kate A, Vyas S, Bafna RK, Sharma N, Basu S. Tenon's Patch Graft: A Review of Indications, Surgical Technique, Outcomes and Complications. *Semin Ophthalmol.* 2022 May 19;37(4):462-70. DOI: 10.1080/08820538.2021.2017470.
14. Chua MJ, Lersch F, Chua AWY, Kumar CM, Eke T. Sub-Tenon's anaesthesia for modern eye surgery—clinicians' perspective, 30 years after re-introduction. *Eye (Lond).* 2021 May;35(5):1295-1304. DOI: 10.1038/s41433-021-01412-5.

Відомості про авторів

Козарійчук Наталія Ярославівна – асистент кафедри офтальмології ім. Б.Л. Радзіховського Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Кривецький Віктор Васильович – д-р мед.наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича, Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-9902-1113>.

Проняєв Дмитро Володимирович – д-р мед. наук, доцент, професор кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>.

Information about the authors

Kozariichuk Natalia Yaroslavivna – assistant of the Department of Ophthalmology named after B.L.Radzikhovsky, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

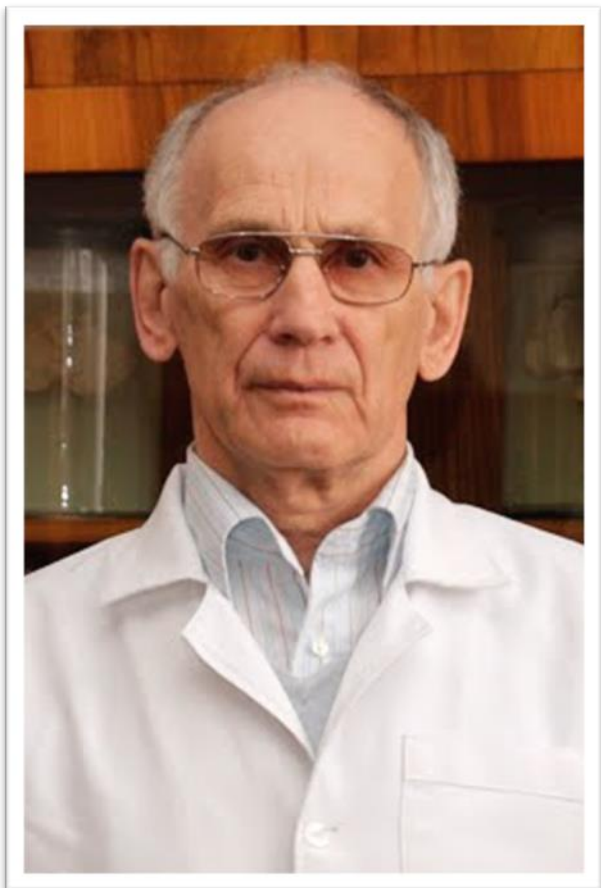
Kryvetskyi Victor Vasyliovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy named after M.G. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-9902-1113>.

Proniaiev Dmytro Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Human Anatomy named after M. H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-8096-4640>.

Надійшла до редакції 19.04.24

Рецензент – проф. Пенішкевич Я.І.

© Н.Я. Козарійчук, В.В. Кривецький, Д.В. Проняєв, 2024

**ЖИТТЄВИЙ ТА ТВОРЧИЙ ШЛЯХ АНАТОЛІЯ ОЛЕКСАНДРОВИЧА ЛОЙТРИ
(ДО 85-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ) 1939/2018****В.В. Кривецький, Ф.Д. Марчук, Д.В. Проняєв, Т.В. Процак, О.М. Бойчук, Л.Я. Лопушняк, В.Ф. Руснак***Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна*

У 2024 році виповнюється 85 років від дня народження видатного вченого-анатома, талановитого педагога, зразкового сім'янина, кандидата медичних наук, доцента Анатолія Олександровича Лойтри. Колеги та студенти з вдячністю пригадують роки спільної роботи з ним та передають отриманий досвід наступним поколінням. Його творча біографія сповнена інтенсивною науковою та педагогічною діяльністю, яка може бути прикладом для наслідування молодим поколінням.

Лойтра Анатолій Олександрович народився 16 серпня 1939 року в м. Вольськ Саратовської області.

У 1947 році пішов до першого класу Львівської середньої школи №83. З 1948 року продовжував навчання спочатку в Чернівецькій середній школі № 17, а згодом №3, яку закінчив у 1957 році. Протягом трьох років після закінчення школи працював столяром у Чернівецькому меблевому комбінаті. У 1960 році вступив на перший курс Чернівецького медичного інституту, який у 1966 році успішно закінчив його. Упродовж 1966–1968 років працював завідувачем відділення Яблунівської психіатричної

лікарні Хмельницької області. З 1968 по 1970 рік проходив військову службу в армії, де обіймав посади начальника медичного пункту та командири навчального взводу медико-санітарного батальйону.

У 1970 році вступив до аспірантури при кафедрі анатомії Чернівецького медичного інституту. Під керівництвом професорки В.А. Малішевської виконав та в 1974 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Розвиток шлунка та дванадцятипалої кишки в пренатальному періоді онтогенезу людини». Навчаючись у аспірантурі, набув навичок не тільки наукової, але й педагогічної діяльності, оскільки охоче проводив практичні заняття зі студентами 1-го та 2-го курсів.

З 1973 року Анатолій Олександрович працював асистентом, з 1991 року – старшим викладачем, а з 1996 року – доцентом кафедри анатомії людини Буковинського державного медичного університету.

Цікавим фактом у автобіографії Анатолія Олександровича є закордонне відрядження у Республіку Куба впродовж 1980–1982 років. Там він отримав безцінний педагогічний та науковий досвід: був керівником резидентури з теоретичної, практичної та наукової підготовки викладачів-анатомів у Вищому медичному інституті м. Камагуй. У 1987 році Анатолія Олександровича запросили працювати до Вищого медичного інституту м. Санта Клара Республіки Куба, де під його керівництвом був створений анатомічний музей та значно покращено науково-педагогічну роботу кафедри анатомії людини. Внаслідок спільної та плідної наукової співпраці з Анатолієм Олександровичем, завідувач кафедри анатомії О. Каньїсарес виконав та захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Анатолій Олександрович є автором близько 120 наукових робіт, присвячених вивченню різних питань ембріологічного органогенезу, співавтором монографії «Організація анатомічного музею. Методика та техніка», трьох зошитів для практичної роботи студентів 1-го та 2-го курсів, виданих іспанською мовою на Кубі. Постійно брав участь у наукових, науково-методичних конференціях та з'їздах. Був учасником II Національного конгресу морфологів та V Латиноамериканського конгресу нефрологів (Гавана, 1982).

За час роботи в Буковинському державному медичному університеті виконував низку громадських доручень, багато років був відповідальним на кафедрі за підготовку робочих навчальних програм усіх рівнів акредитації. Проходив курси підвищення кваліфікації з анатомії людини в Київському державному медичному інституті у 1977 році, у Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця у 1984 і

1995 роках. Упродовж 1974-1980 років обіймав посаду головного лікаря обласного штабу студентських будівельних загонів.

Дружиною Анатолія Олександровича була Майковська Михайліна Іванівна (7.11.1941–25.03.2021), яка також була випускницею Чернівецького державного медичного університету та все життя пропрацювала лікарем-психотерапевтом. Разом вони виховали доньку Шкоробанець Аліну Анатоліївну, 1966 р.н., та сина Лойтру Олексія Анатолійовича, 1971 р.н., які за прикладом батьків стали лікарями-практиками.

Донька – Шкоробанець Аліна Анатоліївна, кандидат медичних наук. Працює лікарем - офтальмологом.

Син – Лойтра Олексій Анатолійович, за фахом – лікар сімейної медицини. Працює за фахом у Сполучених Штатах Америки.

Анатолію Олександровичу були характерні надзвичайна любов до анатомії, порядність, працьовитість, вишукана інтелігентність та неймовірне почуття гумору. На лекціях та практичних заняттях він завжди із великим задоволенням пояснював навчальний матеріал, а його глибокі знання із дисципліни заохочували молодих колег та студентів поринати в чарівний світ будови людського організму. Сивочолий, завжди усміхнений, часто з ноткою сарказму, у постійному русі, готовий допомогти, вислухати, підтримати та навчити, таким його пам'ятають учні, колеги та студенти. Спокійне, розсудливе та поважне ставлення до студентів були основними якостями взаємовідносин А.О. Лойтри зі студентською молоддю. З 1994 року він проводив практичні заняття та лекції іноземним студентам. Завжди був готовим та відкритим безкорисно поділитися своїми знаннями та науковим поглядом із молодими викладачами, чим і викликав глибоку

повагу та ставав прикладом. Анатолія Олександровича вирізняли глибокі знання, відповідальне ставлення до роботи, щирість, дружня прихильність до молоді, безкомпромісність у судженнях, висока загальна культура, віртуозна професійна педагогічна майстерність. Він із задоволенням проводив практичні заняття (рис. 1.) та читав лекції з нормальної анатомії на медичних факультетах Буковинського державного медичного університету. Талановита, широко освічена людина, читав лекції яскраво й цікаво, з використанням цікавих посібників та наукових праць й особисто намальованих анатомічних схем. Студенти активно відвідували лекції Анатолія Олександровича, він заворожував студентів захопливим викладом навчального матеріалу. Його думки кликали вперед, розкривали наукові перспективи. Інколи різкий та прямолінійний, він приваблював молодь своєю дотепністю й відсутністю академічної сухості. Студенти бачили А.О. Лойтру не тільки як високопрофесійного та справедливого викладача, але в першу чергу як людину, завжди готову прийти на допомогу доброю порадою та ділом. Анатолій Олександрович часто брав участь у наукових конференціях, де доповідав результати власних досліджень (рис. 2). На одній із конференцій у 2016 році взяв участь у покладанні вінків професору Круцяку В.М. (рис. 3-4.)

11 жовтня 2018 року, після важкої хвороби, Анатолій Олександрович пішов із життя та був похований на Годилівському кладовищі міста Чернівці.

Анатолій Олександрович відійшов у Небуття, але ми знаємо, що пам'ять про цю чудову людину залишиться в наших серцях. Спочивайте спокійно у Царстві Божому!



Рис. 1. А.О. Лойтра проводить практичне заняття зі студентами 1-го курсу медичного факультету №1

Сторінки історії



Рис. 2. А.О. Лойтра доповідає результати НДР на пленарному засіданні наукової конференції професорсько-викладацького складу



Roman Rak



Рис. 3-4. А.О. Лоїтра на покладанні вінків професорам В.М., Круцяку та В.І. Проняєву

Про нього писали:

1. Лютик МД, Пішак ВП, Луканьова СМ. Кафедра анатомії людини Буковинського державного медичного університету: Історичний нарис. Чернівці: Букрек; 2009. С. 212.
2. Лютик МД., Луканьова СМ. Доцент Анатолій Олександрович Лоїтра (до 75-річчя від дня народження) Клінічна та експериментальна патологія. Том XIII, №4 (50), 2014. С. 189-190.

«SCENTIA AETERNA EST, VITA BREVIS...»

Ab imo pectore.

CLARA MEMORIA!

«НАУКА ВІЧНА, ЖИТТЯ КОРОТКЕ...»

ЯСНІ СПОГАДИ!

Від широго серця

Вимоги

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ, ЩО НАПРАВЛЯЮТЬСЯ ДО ЖУРНАЛУ "БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК"

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні дослідження, критичні наукові огляди та випадки з лікарської практики з різних проблем клінічної та експериментальної медицини. Крім того, редакція приймає матеріали з розділів "Проблеми вищої школи", "Ювілей", "Рецензії", "Листи до редакції", "Історія кафедри", "Пам'ятні дати".

2. Обсяг оригінальної статті – 12 стандартних машинописних сторінок, оглядової – до 15 сторінок, коротких повідомлень – до 3 сторінок. Мова видання: українська, англійська.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на електронну пошту у вигляді текстового файлу, набраного у форматі редактора Word. Ім'я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вміщувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи (α , β , γ – тощо) необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма – тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не I_g чи IG; інтерлейкіни, навпаки, потрібно скорочувати кирилицею – ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за винятком тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків – прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення – загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи введення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Електронний варіант статті має бути точним аналогом друкованого варіанта. Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронні носії на наявність комп'ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за такою схемою:

Взірець оформлення: оригінальні дослідження
(Original research)

УДК**Назва роботи мовою оригіналу статті**

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища. E-mail авторів.

Короткий опис роботи:

• **Резюме** (структуроване, 1900 знаків без пропусків):

Мета роботи –

Матеріал і методи.

Результати. Висновки. Ключові слова:

Title (англійською мовою) The authors (Petrenko

P.P. ...) Objective –

Material and methods. Results.

Conclusions. Key words:

• **Структура статті:**

Вступ (в якому відобразити актуальність, стан вивчення проблеми, дискусійні питання тощо)

Мета роботи.

Матеріал і методи.

Результати дослідження та їх обговорення.

Висновки.

Перспективи подальших досліджень.

Список літератури (за Ванкуверським стилем)

References

Відомості про авторів (українською та англійською мовами)

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи

Information about authors:

Взірець оформлення: наукових оглядів
(Review)

УДК**Назва роботи мовою оригіналу статті.**

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища.

E-mail авторів

Короткий опис роботи:

• **Резюме:**

Назва роботи українською мовою. Автори (П.П. Петренко...)

Короткий опис роботи. Мета роботи – Висновки.

Ключові слова:

Title (англійською мовою)

The authors (Petrenko P.P. ...) Objective –

Conclusions. Key words:

• **Структура статті:**

Вступ (в якому відобразити актуальність, стан вивчення проблеми, дискусійні питання тощо)

Мета роботи –

Основна частина.

Висновки

Список літератури (за Ванкуверським стилем)

References

Відомості про авторів (українською та англійською мовами)

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи

Information about authors:

Requirements

Взірець оформлення: випадок із практики (case of practice)

УДК

Заголовок роботи мовою оригіналу статті.

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну нарядкову цифру в кінці прізвища.

E-mail авторів.

• Резюме

Назва роботи українською мовою. Автори

(П.П. Петренко...) Короткий опис роботи.

Висновки. Ключові слова:

Title.

The authors (P.P. Petrenko...) Key words:

• Структура статті:

Опис клінічного випадку.

Список літератури (за Ванкуверським стилем):

References

Відомості про авторів (українською та англійською мовами).

Прізвище та ініціали, науковий ступінь, посада, місце роботи.

Information about authors:

Авторське резюме повинно бути структуроване, містити 1900 знаків без пропусків, виконувати функцію незалежного від статті джерела інформації.

6. У розділі "Матеріал і методи" необхідно:

- конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

- вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок — контроль;

- обов'язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);

- обов'язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування ("осліплення") при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідженнях;

- детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;

- дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

- при використанні загальноприйнятих методів дослідження потрібно вказати відповідні джерела літератури;

- обов'язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх уведення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині, необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота, або Гельсінкської декларації 1975 р. і її переглянутого варіанта 1983 р.

Колектив редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і етаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід'ємним компонентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказується: а) прийнятий у даному дослідженні критичний рівень значущості "р" (наприклад "критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "р" для використовуваного статистичного критерію (а не просто $p < 0,05$ або $p > 0,05$). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерію X^2/P^2 ; число ступеня свободи $df=2$, $p=0,0001$). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак порівняно з вихідними даними, середньоквадратичне відхилення і похибку середнього — це на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм — необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

7. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Обсяг графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати у двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дискеті. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "майстра таблиць" (опція "Таблиця — вставити таблицю" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Формули повинні бути у вигляді тексту, а не зображення.

8. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

9. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім —

Вимоги

розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод забарвлення (або імпрегнації). Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунка не повинні повторювати матеріалів таблиць.

10. Позначення на рисунках **не виконувати** засобами MS Word, бажано застосовувати Adobe Photoshop, Paint... тощо.

11. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 — для огляду) наводиться по мірі цитування. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку [у квадратних дужках].

Приклади бібліографічного опису за Ванкуверським стилем:

Стаття з журналу (1-6 авторів) тільки номер журналу.

Мальований ВВ, Мальована ІВ, Бойко СМ. Лікування хронічного гнійного мезотимпаніту в стадії загострення у дорослих. Шпитальна хірургія. 2013;3:93-5.

Стаття з журналу (1-6 авторів) том і номер журналу (номер).

Потяженко ММ, Невоїт АВ. Неінфекційні захворювання: пошук альтернативних рішень проблеми з біофізичних позицій. Практикуючий лікар. 2019;1(37):57-62.

Стаття з журналу (7 і більше авторів).

Чопей ІВ, Росул ММ, Гечко ММ, Чубірко КІ, Корабельщикова МО, Іваньо НВ та ін. Серцево-судинний континуум: роль сімейного лікаря в профілактиці серцево-судинних захворювань. Wiadomosci Lekarskie. 2014;2:243-47.

Книга

Мурашко НВ, Данілова ЛІІ. Синдром гіперандрогенії у жінок репродуктивного віку: клініка, диференціальний діагноз: навч.-метод. посіб. Мінськ: БелМАПО; 2011. 34 с.

Бойчук ТМ, Роговий ЮЄ, Аріичук ОІ. Патологія нирок за нефролітазу. Чернівці: Буковина друк; 2018. 195 с.

Вентцель ЕС. Системи обробки інформації. 4-те вид. Київ: Політехніка; 2002. 552 с.

Книга за редакцією

Герасимов БМ, редактор. Інтелектуальні системи підтримки рішень менеджменту. Львів: МАКНС; 2005. 119 с.

Автореферат

Горленко ФВ. Поєднання прямих та непрямих методів реваскуляризації при хронічній ішемії нижніх кінцівок [автореферат дисертації]. Ужгород: Ужгородський національний університет; 2020. 40 с.

Електронний ресурс

Infertility in Women In-Depth Report. [Інтернет]. [Цитовано 2017 бер 27]. Доступно: <http://www.nytimes.com/health/guides/disease/infertility-in-women/print.html>

та окремо References: (наводиться латиницею — транслітерація).

Транслітерація — механічна передача тексту й окремих слів, які написані однією графічною системою, засобами іншої графічної системи при другорядній ролі звукової точності, тобто передача однієї писемності літерами іншої. У романському алфавіті для україномовних джерел потрібно наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian). DOI (якщо є)

Джерела кирилицею в транслітерованому вигляді можна здійснити автоматично на сайті: <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php> для української мови.

References

Boichuk TM, Rohovyi YuYe, Ariichuk OI. Patofiziologia nyrrok za nefrolitiazu [Pathophysiology of the kidneys in nephrolithiasis]. Chernivtsi: Bukovyna druk; 2018. 195 p. (in Ukrainian).

Або

Dudchuk MV. Prynysy likuvannia khronichnoho zapal'noho protsesu dodatkov matky [Principles of treatment of chronic inflammatory process of the uterus applications]. Zhinochyi likar. 2007;1:8. (in Ukrainian).

Джерела літератури мають бути "не старше" 10 років.

11. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць — СІ. Не варто використовувати абревіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

Підписавшись під статтею, автор тим самим гарантує, що стаття оригінальна і ні вона сама, ні рисунки до неї не були опубліковані в інших журналах.

12. Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу. Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті, не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю), вона буде повернута автору на доопрацювання.

Requirements

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

13. Направлення від установи, висновки експертної комісії, довідка про антиплагіат (оригінальність тексту не менше 85 %) та контактні дані авторів (номер телефона, електронна адреса) обов'язкові.

14. Рукописи, листи, побажання і зауваження надсилайте за адресою:

*Буковинський державний медичний університет
Редакція журналу "Буковинський медичний вісник"
Кривецький Віктор Васильович
пл. Театральна, 2
м. Чернівці, 58002
E-mail: bmh@bsmu.edu.ua
+380500216512*

Зміст

Оригінальні дослідження	Original research
<i>A.C. Бідучак, В.В. Горачук, Аль Салама Мухамед Васек Обейд, М.Б. Миронюк, Ж.А. Чоренька</i> АНАЛІЗ КОНФЛІКТІВ У МЕДИЧНІЙ ГАЛУЗІ: АКТУАЛЬНІСТЬ СЬОГОДЕННЯ	<i>A.S. Biduchak, V.V. Gorachuk, Al Salama Muhamed Vasek Obeid, M.B. Myroniuk, Zha.A. Chornenka</i> ANALYSIS OF CONFLICTS IN THE MEDICAL INDUSTRY: TODAY'S RELEVANCE
<i>О.Й. Комариця, М.О. Кондратюк, О.М. Радченко</i> ПРОЯВИ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ЙОГО АКТИВНОСТІ ЗА РІВНЕМ МОЛЕКУЛ СЕРЕДНЬОЇ МАСИ	<i>O.Y. Komarytsia, M.O. Kondratyuk, O.M. Radchenko</i> MANIFESTATIONS OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME DEPENDING ON ITS ACTIVITY ACCORDING THE LEVEL OF MEDIUM-MASS MOLECULES
<i>Н.М. Кулаєць</i> ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ БИОМАРКЕРІВ У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ	<i>N.M. Kulaiets</i> PROGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART FAILURE
<i>Б.А. Литвин</i> СОЛЕЧУТЛИВІСТЬ ТА ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ: КЛІНІЧНІ СИМПТОМИ	<i>B.A. Lytvyn</i> SALT SENSITIVITY AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION: CLINICAL SYMPTOMS
<i>Ю.Ю. Псарюк, К.М. Лісова</i> ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ НА ТЛІ ГЕНІТАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ У ВАГІТНИХ	<i>Yu. Psariuk, K. Lisova</i> RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF PLACENTAL DYSFUNCTION ON THE BACKGROUND OF PREGNANT WOMEN GENITAL INFECTIONS
<i>М.В. Свіргун, А.І. Семененко</i> ВПЛИВ НЕЙРОПРОТЕКТОРІВ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ	<i>M.V. Svirhun, A.I. Semenenko</i> THE INFLUENCE OF NEUROPROTECTORS ON THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS AFTER HIP JOINT REPLACEMENT UNDER SPINAL ANESTHESIA IN THE POSTOPERATIVE PERIOD
<i>Л.І. Сидорчук, В.Т. Степан, А.В. Боcharов, О.І. Сидорчук, П.В. Кифяк, І.І. Сидорчук, О.О. Петелицький, Р.І. Сидорчук</i> ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБІРУНТУВАННЯ РЕАБІЛІТАЦІЇ МІКРОБІОТИ УРЕТРИ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФЕКЦІЙНИЙ УРЕТРИТ	<i>L.I. Sydorчук, V.T. Stepan, A.V. Bocharov, O.I. Sydorчук, P.V. Kifyak, I.I. Sydorчук, O.O. Petelytskyi, R.I. Sydorчук</i> ETIOPATHOGENETIC REASONING OF URETHRAL MICROBIOTA REHABILITATION IN PATIENTS WITH ACUTE INFECTIOUS URETHRITIS

Л.В. Становська, І.Я. Криницька СОЦІОДЕМОГРАФІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ПРЕДИКТОРИ НЕДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В АМБУЛАТОРНИХ ПАЦІЄНТІВ З ІЗОЛЬОВАНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА У ПОЄДНАННІ З КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ	46- 56	L.V. Stanovska, I.Ya. Krynytska SOCIO-DEMOGRAPHIC AND CLINICAL PREDICTORS OF FAILURE TO ACHIEVE THE TARGET LEVEL OF BLOOD PRESSURE IN OUTPATIENTS WITH ISOLATED ARTERIAL HYPERTENSION AND IN COMBINATION WITH CARDIOVASCULAR COMORBIDITY
В.К. Ташчук, Р.А. Бота КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: ВІКОВІ, ГЕНДЕРНІ ТА КОМОРБІДНІ АСПЕКТИ	57- 62	V.K. Tashchuk, R.A. Bota A COMPREHENSIVE STUDY OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE: AGE, GENDER, AND COMORBIDITY ASPECTS
О.П. Хаврона, Л.П. Білецька, Л.Р. Мигаль ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У РІЗНИХ ОРГАНАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВОДНО-ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ФАРМПРЕПАРАТАМИ	63- 69	O.P. Khavrona, L.P. Biletska, L.R. Myhal O INVESTIGATION OF METABOLIC DISORDERS IN VARIOUS ORGANS IN WATER-IMMERSION RESTRAINT STRESS IN RATS AND ITS CORRECTION WITH PHARMACEUTICALS
О.С. Хіміч, В.П. Рауцкіс, С.Д. Хіміч, В.І. Півторак, М.І. Кривонос МАКРОСКОПІЧНА ОЦІНКА ДИНАМІКИ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ЛІКУВАННІ ІНФІКОВАНИХ РАН У ЩУРІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ІМУНОМОДУЛЯТОРА «БЛАСТОМУНІЛ»	70- 77	O.S. Khimich, V.P. Rautskis, S.D. Khimich, V.I. Pivtorak, M.I. Kryvonos MACROSCOPIC ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF THE WOUND PROCESS IN THE TREATMENT OF INFECTED WOUNDS IN RATS USING THE IMMUNOMODULATOR "BLASTOMUNIL"
С.В. Хміль, Т.Б. Візньак КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТОК ІЗ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ЯСЧНИКІВ ТА БЕЗПЛІДДЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ	78- 82	S. Khmil, T. Viznyak CLINICAL FEATURES AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH OVARIAN ENDOMETRIOMA AND INFERTILITY DEPENDING ON THE TYPE OF PRECONCEPTION PREPARATION
Н.П. Пентелейчук, Т.О. Семенюк, А.А. Ходоровська ФІЗИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТИПОВИХ СУХОЖИЛКОВИХ СТРУН АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНИХ КЛАПАННИХ АПАРАТІВ СЕРЦЯ У ДІТЕЙ ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНОСТІ ЗА УМОВ НОРМИ	83- 87	N.P. Penteleichuk, T.O. Semeniuk, A.A. Khodorovska PHYSICAL CHARACTERISTICS OF TYPICAL CHORDAE TENDINEAE OF ATRIOVENTRICULAR VALVULAR HEART APPARATUSES IN CHILDREN OF THE NEONATAL PERIOD IN NORM
О.В. Цигикало, К.А. Владиченко ПОРІВНЯЛЬНА МОРФОЛОГІЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО АНГІОГЕНЕЗУ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ ТА СВИНІ СВІЙСЬКОЇ (<i>SUS DOMESTICA</i>)	88- 95	O.V. Tsyhykalo, K.A. Vladychenko COMPARATIVE MORPHOLOGY OF PRENATAL ANGIOGENESIS OF THE URINARY SYSTEM OF HUMANS AND DOMESTIC PIG (<i>SUS DOMESTICA</i>)

Зміст

V.K. Grodeckyi, V.D. Foundiur, A.G. Iftodiy, S.O. Yakobchuk, O.Y. Khomko, O.V. Foundiur CONSIDERATION OF MORPHOLOGICAL-FUNCTIONAL CHANGES IN THE COMPONENTS OF CALOT'S TRIANGLE IN ACUTE CHOLECYSTITIS AND THEIR INFLUENCE ON THE SPECIFIC LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY TECHNIQUE IN PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS	96-103	В.К. Гродецький, В.Д. Фундіур, А.Г. Іфтодій, С.О. Якобчук, О.Й. Хомко, О.В. Фундіур РОЗГЛЯД МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У СКЛАДОВИХ ТРИКУТНИКА КАЛЛО ПРИ ГОСТРОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ ТА ЇХ ВПЛИВ НА СПЕЦИФІКУ ТЕХНІКИ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ
A.B. Bendelic, V.C. Bendelic, I.M. Catereniuc THE SAPHENOUS VEINS – THEIR ORIGIN, DRAINAGE AND VARIANT ANATOMY	104-110	А.Б. Бенделик, В.К. Бенделик, І.М. Катеренюк ПІДШКІРНІ ВЕНИ – ЇХ ПОХОДЖЕННЯ, РОЗГАЛУЖЕННЯ ТА ВАРІАНТИ АНАТОМІЇ
H. Mararash, L. Boreiko, Z. Chornenka, D. Sobko EVALUATION OF THE LEVEL OF KNOWLEDGE OF PATIENTS IN THE CHERNIVTSI REGION REGARDING THE ONSET AND DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION	111-117	Г.Г. Марараш, Л.Д. Борейко, Ж.А. Чорненька, Д.І. Собко ОЦІНКА РІВНЯ ОБІЗНАНОСТІ ПАЦІЄНТІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ ЩОДО ВИНИКНЕННЯ ТА РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
Nadiia Palibroda, Zhanetta Chornenka, Maksym Pontyk, Diana Molchaniuk, Iryna Filatova, Inna Nykolaichuk USE OF PREVENTION PROGRAMS AND ANALYSIS OF THEIR EFFICIENCY AMONG PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION	118-125	Надія Паліброда, Жанетта Чорненька, Максим Пьонтик, Діана Молчанюк, Ірина Філатова, Інна Ніколайчук ВИКОРИСТАННЯ ПРОГРАМ ПРОФІЛАКТИКИ ТА АНАЛІЗ ЇХ ЕФЕКТИВНОСТІ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТОНІЄЮ
T.I. Pupin, Z.M. Honta, O.M. Nemesh, I.V. Shylyivskyi, Kh.B. Burda, O.O. Maksym ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF SYNTROPY AND MUTUAL BURDEN IN THE PATHOLOGY OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AND THE DISEASES OF THE ORAL CAVITY	126-132	Т.І. Пупін, З.М. Гонта, О.М. Немеш, І.В. Шилівський, Х.Б. Бурда, О.О. Максим ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СИНТРОПІЇ ТА ВЗАЄМО ОБТЯЖЕННЯ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ І ЗАХВОРЮВАННЯХ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ
Випадок з практики		Clinical case
O. Vynnychenko, V. Kovchun SUCCESSFUL TREATMENT OF METASTATIC LUNG ADENOCARCINOMA WITH LAZERTINIB: A CASE REPORT	133-136	О.І. Винниченко, В.Ю. Ковчун УСПІШНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ ЛЕГЕНЬ ЛАЗЕРТИНІБОМ: ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

<i>Наукові огляди</i>		<i>Scientific reviews</i>	
<i>С.В. Білецький, Л.П. Сидорчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева, С.С. Білецький, В.В. Бойко</i>	137-141	<i>S.V. Biletskyi, L.P. Sydorчук, O.A. Petrynich, T.V. Kazantseva, S.S. Biletskyi, V.V. Boyko</i>	<i>DIURETICS IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE: FUROSEMIDE OR TORASEMIDE (LITERATURE REVIEW)</i>
<i>ДІУРЕТИКИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: ФУРОСЕМІД АБО ТОРАСЕМІД (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</i>			
<i>Проблеми вищої медичної освіти</i>		<i>Problems of higher medical education</i>	
<i>Н.Я. Козарійчук, В.В. Кривецький, Д.В. Проняєв</i>	142-147	<i>N.Ya. Kozariichuk, V.V. Kryvetskyi, D.V. Proniaiev</i>	<i>EDUCATIONAL AND METHODOLOGICAL FUNDAMENTALS OF TEACHING THE TOPIC "ANATOMY OF THE SUPPORTING APPARATUS OF THE EYE"</i>
<i>НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ТЕМИ «АНАТОМІЯ ФІКСУЮЧОГО АПАРАТУ ОКА»</i>			
<i>Сторінки історії</i>		<i>Pages of history</i>	
<i>В.В. Кривецький, Ф.Д.Марчук, Д.В. Проняєв, Т.В. Процак, О.М. Бойчук, Л.Я. Лопушняк, В.Ф. Руснак</i>	148-151	<i>V.V. Kryvetskyi, F.D. Marchuk, D.V. Proniaiev, T.V. Protsak, O.M. Boychuk, L.Ya. Lopushnyak, V.F. Russian</i>	<i>LIFE AND CREATIVE PATH OF ANATOLY OLEKSANDROVICH LOYTRA. (UP TO THE 85TH ANNIVERSARY FROM THE DATE OF BIRTH) 1939/2018</i>
<i>ЖИТТЄВИЙ ТА ТВОРЧИЙ ШЛЯХ АНАТОЛІА ОЛЕКСАНДРОВИЧА ЛОЙТРИ. (ДО 85-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ) 1939/2018</i>			
<i>Вимоги</i>	152-155	<i>Requirements</i>	
<i>Зміст</i>	156-159	<i>Contents</i>	

Комп'ютерний набір і верстка — І.В. Кривецький, Д.В. Проняєв
Редактор — Н.Р. Соломатіна
Редагування англійського тексту — Л.В. Стегніцька
Технічне та літературне редагування — М.І. Чапара