

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, № 1 (109)

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., Тащук 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 № 10 від 28.03.2024 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. Свідоцтво 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 ЄДРОПУ 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/>

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТРИГЛЦЕРИДНО-ГЛЮКОЗНОГО ІНДЕКСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ

В.О. Галицька, Г.Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, дисліпідемічні пацієнти, ожиріння, тригліцеридно-глюкозний індекс, функція зовнішнього дихання, цукровий діабет, ліпідний обмін.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 3-6.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.1

E-mail: galytskavaleria@gmail.com

Резюме. Зважаючи на те, що у пацієнтів із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальної астми (БА) частіше спостерігаються метаболічні порушення, варто приділяти особливу увагу їх виявленню з подальшою корекцією, адже їх наявність запускає механізми взаємообтяження, а їх прогресування погіршує прогноз.

Мета дослідження – вивчити кореляційні зв'язки між тригліцеридно-глюкозним індексом, показниками біоімпедансометрії та спірометрії у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою, астма-ХОЗЛ перехрестом та за коморбідного цукрового діабету 2-го типу.

Матеріал і методи. Обстежено 25 пацієнтів з ХОЗЛ, 23 - з БА, 25 - з астма-ХОЗЛ перехрестом (АХП), 33 пацієнти з АХП та цукровим діабетом 2-го типу. Середній вік хворих становив у когорті ХОЗЛ 57[52;67], БА - 52[50;65], АХП - 51[43;52] та АХП+ЦД2 - 60[53,5;65]. Визначення параметрів функції зовнішнього дихання проводилась за допомогою спірографа VTL 08 SpiroPRO (Великобританія), біоімпедансометрія – за допомогою портативного апарата TANITA BC-601 (Японія). Рівень тригліцеридів (ммоль/л) визначали колориметричним методом, а рівень глюкози натще визначали глюкозооксидазним. Тригліцеридно-глюкозний індекс розраховувано за формулою: $TGI = \ln [TG \text{ натще (мг/дл)} \times \text{глюкоза натще (мг/дл)} / 2]$.

Результати. Встановлено такі кореляційні зв'язки: ІМТ та ОФВ₁/ФЖЄЛ до проведення бронхолітичної проби ($r=0,23, p=0,02$) та повільною ЖЄЛ ($r=-0,24, p=0,01$); % жиру та ФЖЄЛ до проведення бронходилатації ($r=-0,23, p=0,01$), а також повільною ЖЄЛ ($r=-0,21, p=0,03$); рівень вісцерального жиру із ОФВ₁ до та після проведення бронходилатації ($r=-0,36, p<0,001$ та $r=-0,35, p<0,001$) та ФЖЄЛ до та після застосування бронхолітика ($r=-0,32, p<0,001$ та $r=-0,30, p<0,001$) та повільною ЖЄЛ ($r=-0,33, p<0,001$); ТГІ та ОФВ₁ до та після проведення бронходилатаційної проби ($r=-0,25, p=0,01$ та $r=-0,28, p=0,005$), а також ФЖЄЛ тільки після застосування бронхолітика ($r=-0,25, p=0,02$).

Висновки. В обстежених пацієнтів із ХОЗЛ, БА, АХП, а також за поєднання АХП та ЦД2 показники біоімпедансометрії та ТГІ корелюють із параметрами ФЗД (ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ, МВЛ).

Перспективи подальших досліджень. Потрібні подальші дослідження, які б уточнили можливість використання ТГІ у клінічній практиці не тільки як альтернативного показника інсулінорезистентності, а і як маркера погіршення показників функції легень при бронхообструктивних захворюваннях легень.

PROGNOSTIC VALUE OF THE TRIGLYCERIDE-GLUCOSE INDEX IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, ASTHMA AND THEIR OVERLAP

V.O. Halytska, H.Ya. Stupnytska

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, dyslipidemic patients, obesity, triglyceride-glucose index, lung function, diabetes mellitus, lipid metabolism.

Resume. Considering that patients with concurrent COPD and asthma frequently have metabolic disorders, special attention should be given to their detection and subsequent correction, as their presence triggers mechanisms of mutual exacerbation, and their progression worsens the prognosis.

The goal is to study the correlation between the triglyceride-glucose index, bioimpedance analysis parameters, and spirometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, asthma-COPD overlap, and comorbid type

Оригінальні дослідження

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 1 (109). P. 3-6.

2 diabetes.

Materials and methods. 25 patients with COPD, 23 with asthma, 25 with asthma-COPD overlap (ACO), and 33 patients with ACO and diabetes mellitus type 2 were examined. The average age of patients was 57[52;67] in the COPD cohort, 52[50;65] for asthma, 51[43;52] for asthma-COPD overlap (ACO), and 60[53.5;65] for ACO with diabetes mellitus type 2. The parameters of external respiration were determined using the BTL 08 SpiroPRO spirometer (UK), bioimpedance analysis was carried out using the portable TANITA BC-601 device (Japan). The level of triglycerides (mmol/L) was determined by the colorimetric method, and fasting glucose was determined by the glucose oxidase method. The triglyceride-glucose index was calculated using the formula: $TyG\ index = \ln [fasting\ TG\ (mg/dL) \times fasting\ glucose\ (mg/dL) / 2]$.

Results. The following correlations were established: BMI and FEV_1/FVC before bronchodilation ($r = 0.23, p = 0.02$) and SVC ($r = -0.24, p = 0.01$); % fat and FVC before bronchodilation ($r = -0.23, p = 0.01$), as well as SVC ($r = -0.21, p = 0.03$); visceral fat levels with FEV_1 before and after bronchodilation ($r = -0.36, p < 0.001$ and $r = -0.35, p < 0.001$) and FVC before and after bronchodilation ($r = -0.32, p < 0.001$ and $r = -0.30, p < 0.001$) and SVC ($r = -0.33, p < 0.001$); TyG and FEV_1 before and after the bronchodilation test ($r = -0.25, p = 0.01$ and $r = -0.28, p = 0.005$), as well as FVC only after the use of bronchodilator ($r = -0.25, p = 0.02$).

Conclusions. The bioimpedance analysis and TyG index correlate with pulmonary function test parameters (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC ratio, SVC, MVV) in examined patients with COPD, asthma, ACO, and the combination of ACO and type 2 diabetes.

Further research prospects. Further studies are needed to clarify the possibility of using the TyG index in clinical practice not only as an alternative indicator of insulin resistance but also as a marker of deteriorating lung function in case of airflow obstruction.

Вступ. Пріоритетними напрямками респіраторної медицини є дослідження, спрямовані на покращення діагностики та лікування астма-ХОЗЛ перехресту (АХП) [1]. Зважаючи на тенденції до все більшого використання персоналізованої терапії у клінічній практиці, продовжується пошук маркерів, які б спростили здійснення контролю та прогнозування перебігу хронічних респіраторних захворювань [2]. Одним із таких альтернативних доступних маркерів може бути тригліцеридно-глюкозний індекс (ТГІ), адже відомо, що порушення вуглеводного та ліпідного обмінів відіграють одну із ключових ролей у прогресуванні даних захворювань, проте ефективність його застосування для прогнозування змін функції зовнішнього дихання не є чітко встановленою [3, 4-9].

Мета дослідження – вивчити кореляційні зв'язки між тригліцеридно-глюкозним індексом, показниками біоімпедансометрії та спірометрії у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, бронхіальною астмою, астма-ХОЗЛ перехрестом та за коморбідного цукрового діабету 2-го типу.

Матеріал і методи. Обстежено 25 пацієнтів із ХОЗЛ, 23 - із бронхіальною астмою, 25 з астма-ХОЗЛ перехрестом (АХП), 33 пацієнти - з АХП та цукровим діабетом 2-го типу. Середній вік хворих становив у когорті ХОЗЛ 57[52;67], БА - 52[50;65], АХП - 51[43;52] та АХП+ЦД2 - 60[53,5;65]. Медіани індексу пачко-років у групі ХОЗЛ сягали показника 20,0[0,62;25,0], БА - 0,0[0,0;2,5], АХП - 10,0[0,0;28,12] та АХП+ЦД2 - 12,5[0,0;27,5] відповідно. Спірометричне дослідження проводилось за допомогою портативного апарата BTL 08 SpiroPRO (Великобританія). Біоімпедансометрія - за

допомогою портативного апарата TANITA BC-601 (Японія) (визначали ІМТ, рівень вісцерального жиру, % жиру та м'язову масу). Тригліцериди (ммоль/л) визначали колориметричним, рівень глюкози натще визначали глюкозооксидазним методом. Тригліцеридно-глюкозний індекс розраховували, використовуючи формулу $TGI = \ln [TG\ (mg/dL) \times glucose\ (mg/dL) / 2]$. Статистична обробка результатів здійснювалась з використанням пакета прикладних програм Statistica 10.0 StatSoft Inc і було використано коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, статистично достовірною кореляцію вважали за наявності $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. При застосуванні коефіцієнта рангової кореляції Спірмена виявлено такі статистично значущі кореляції в обстежених пацієнтів: між ІМТ та ОФВ1/ФЖЄЛ до застосування бронхолітика ($r=0,23, p=0,02$) та повільною ЖЄЛ ($r=-0,24, p=0,01$).

Також виявлено оберненопропорційну кореляцію слабкої сили між % жиру та ФЖЄЛ до застосування бронхолітика ($r=-0,23, p=0,01$), а також повільною ЖЄЛ ($r=-0,21, p=0,03$), в той час як з ОФВ1 не було такої ні до, ні після застосування β_2 -агоніста короткої дії ($p > 0,05$).

Рівень вісцерального жиру у досліджуваних групах пацієнтів з респіраторними захворюваннями статистично достовірно помірно оберненопропорційно корелював із ОФВ1 до та після проведення бронходилатації ($r=-0,36, p < 0,001$ та $r=-0,35, p < 0,001$ відповідно), так само як і з ФЖЄЛ до та після застосування β_2 -агоніста короткої дії ($r=-0,32, p < 0,001$ та $r=-0,30, p < 0,001$ відповідно). Також була помітною зворотня помірна асоціація між рівнем вісцерального жиру та повільною ЖЄЛ ($r=-0,33,$

$p < 0,001$).

Встановлено статистично достовірний зв'язок між ТГІ та деякими показниками спірограми: ОФВ₁ до та після застосування β_2 -агоніста короткої дії ($r = -0,25$, $p = 0,01$ та $r = -0,28$, $p = 0,005$), а також ФЖЄЛ тільки після проведення бронхолітичної проби ($r = -0,25$, $p = 0,02$). Між ОФВ₁/ФЖЄЛ та ТГІ асоціації не виявлено ($p > 0,05$).

Виявлено статистично значущу асоціацію між ТГІ та повільною ЖЄЛ помірної сили ($r = -0,35$, $p < 0,001$), слабкий зв'язок між ТГІ та МВЛ ($r = -0,26$, $p = 0,009$).

Науковці стверджують, що порушення ліпідного обміну спостерігається як при ХОЗЛ, так і при БА [4,5]. Більше того, при їх поєднаному перебігу науковці відзначали змінні рівні експресії декількох речовин (холестерину в тому числі), порівняно з ХОЗЛ та БА і пояснювалось це порушеннями обміну стеролів та ліпідів [6]. Ще однією із причин таких змін у пацієнтів із ХОЗЛ, які палять, може бути те, що нікотин, змінюючи рівень активності ліпопротеїліпази, впливає на кліренс ліпідів [7].

Декілька досліджень показали зв'язок ТГІ та серцево-судинного ризику [10,11,12]. Більше того, Wu TD et al., помітивши асоціацію ТГІ з кашлем, хрипами, виділенням мокротиння, задишкою при фізичному навантаженні, вказують, що даний індекс може відображати ступінь метаболічних змін при респіраторних порушеннях [3].

У нашому дослідженні виявлено статистично достовірну кореляцію між ТГІ та ОФВ₁ до та після застосування β_2 -агоніста короткої дії ($r = -0,25$, $p = 0,01$ та $r = -0,28$, $p = 0,005$), із ФЖЄЛ після проведення бронходилатаційної проби ($r = -0,25$, $p = 0,02$), а між ОФВ₁/ФЖЄЛ та ТГІ асоціації не виявлено ($p > 0,05$). Цікаво, що була помітною також достовірною асоціація між ТГІ та повільною ЖЄЛ помірної сили ($r = -0,35$, $p < 0,001$), між ТГІ та МВЛ ($r = -0,26$, $p = 0,009$), що свідчить про те, що даний індекс у пацієнтів із вищезазначеними

патологіями може використовуватись у клінічній практиці.

Достеменно відомо, що коморбідне ожиріння при БА збільшує вираженість симптомів основного захворювання та знижує відповідь на інгаляційні кортикостероїди, а перехід на вищу сходинку терапії не завжди супроводжується покращенням перебігу [13]. Водночас, зниження м'язової маси при ХОЗЛ асоціюється із гіршим перебігом захворювання та нижчою толерантністю до фізичного навантаження, а в подальшому – і з гіршим прогнозом [14,15]. Отже, у нашому дослідженні рівень вісцерального жиру в обстежених пацієнтів із респіраторними симптомами статистично достовірно корелював із деякими параметрами функції зовнішнього дихання: із ОФВ₁ до та після проведення бронходилатації ($r = -0,36$, $p < 0,001$ та $r = -0,35$, $p < 0,001$ відповідно), так само як і з ФЖЄЛ до та після застосування β_2 -агоніста короткої дії ($r = -0,32$, $p < 0,001$ та $r = -0,30$, $p < 0,001$ відповідно). Також була помітною асоціація між рівнем вісцерального жиру та повільною ЖЄЛ ($r = -0,33$, $p < 0,001$). Окрім цього, виявлено кореляцію між ІМТ та ОФВ₁/ФЖЄЛ до проведення бронхолітичної проби та повільною ЖЄЛ ($r = -0,24$, $p = 0,01$), що узгоджується із попередніми дослідженнями, що стосувалися пацієнтів літнього віку [16].

Висновки. У пацієнтів із ХОЗЛ, БА, АХП, а також із поєднанням АХП та ЦД2 показники біоімпедансометрії та ТГІ корелюють із параметрами ФЗД (ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, повільною ЖЄЛ, МВЛ).

Перспективи подальших досліджень. Потрібні подальші дослідження, які б уточнили можливість використання ТГІ у клінічній практиці не тільки як альтернативного показника інсулінорезистентності, а й як маркера погіршення показників функції легень при бронхообструктивних захворюваннях.

Таблиця

Кореляційні зв'язки між показниками спірометрії, біоімпедансометрії та ТГІ у пацієнтів із ХОЗЛ, БА, АХП та АХП+ЦД2

| | ОФВ ₁ до | ОФВ ₁ після | ФЖЄЛ до | ФЖЄЛ після | ОФВ ₁ /ФЖЄЛ | Повільна ЖЄЛ | МВЛ |
|---------------------------|---------------------|------------------------|-------------|-------------|------------------------|--------------|-------------|
| ІМТ | ns | ns | ns | ns | $r = 0,23$ | $r = -0,24$ | ns |
| % жиру | ns | ns | $r = -0,23$ | ns | ns | ns | ns |
| Рівень вісцерального жиру | $r = -0,36$ | $r = -0,35$ | $r = -0,32$ | $r = -0,30$ | ns | $r = -0,33$ | ns |
| ТГІ | $r = -0,25$ | $r = -0,28$ | ns | $r = -0,25$ | ns | $r = -0,35$ | $r = -0,26$ |

Примітки: r - коефіцієнт Спірмана ($p < 0,05$), ns – non-significant ($p > 0,05$)

References

1. Leung C, Sin DD. Asthma-COPD overlap: What are the important questions? Chest. 2022 Feb;161(2):330-44. DOI: 10.1016/j.chest.2021.09.036.
2. Alsayed AR, Abu-Samak MS, Alkhatib M. Asthma-COPD overlap in clinical practice (ACO_CP 2023): Toward precision medicine. J Pers Med. 2023 Apr 18;13(4):677. DOI: 10.3390/jpm13040677.
3. Wu TD, Fawzy A, Brigham E, McCormack MC, Rosas I, Villareal DT, et al. Association of Triglyceride-Glucose Index and Lung Health: A Population-Based Study. Chest. 2021 Sep;160(3):1026-34. DOI: 10.1016/j.chest.2021.03.056.
4. Gea J, Enríquez-Rodríguez CJ, Agranovich B, Pascual-Guardia S. Update on metabolomic findings in COPD patients. ERJ Open Res. 2023 Oct 30;9(5):00180-2023. DOI: 10.1183/23120541.00180-2023.
5. Li WJ, Zhao Y, Gao Y, Dong LL, Wu YF, Chen ZH, et al. Lipid metabolism in asthma: Immune regulation and potential therapeutic target. Cell Immunol. 2021 Jun;364:104341. DOI: 10.1016/j.cellimm.2021.104341.
6. Ghosh N, Choudhury P, Kaushik SR, Arya R, Nanda R, Bhattacharyya P, et al. Metabolomic fingerprinting and systemic inflammatory profiling of asthma COPD overlap (ACO). Respir Res. 2020 May 24;21(1):126. DOI: 10.1186/s12931-020-01390-4.
7. Ben Anes A, Ben Nasr H, Tabka Z, Tabka O, Zaouali M, Chahed K. Plasma Lipid Profiling Identifies Phosphatidylcholine 34:3

Оригінальні дослідження

and Triglyceride 52:3 as Potential Markers Associated with Disease Severity and Oxidative Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*. 2022 Aug;200(4):495-503. DOI: 10.1007/s00408-022-00552-z.

8. Akmatov MK, Ermakova T, Holstiege J, Steffen A, von Stillfried D, Bätzing J. Comorbidity profile of patients with concurrent diagnoses of asthma and COPD in Germany. *Sci Rep*. 2020 Oct 21;10(1):17945. DOI: 10.1038/s41598-020-74966-1.

9. Shah CH, Reed RM, Liang Y, Zafari Z. Association between lung function and future risks of diabetes, asthma, myocardial infarction, hypertension and all-cause mortality. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00178-2021. DOI: 10.1183/23120541.00178-2021.

10. Liu D, Guan X, Chen R, Song C, Qiu S, Xu S, et al. The clinical evaluation of the triglyceride-glucose index as a risk factor for coronary artery disease and severity of coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2024 Dec;46(1):2320261. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2320261.

11. Liu Q, Zhang Y, Chen S, Xiang H, Ouyang J, Liu H, et al. Association of the triglyceride-glucose index with all-cause and cardiovascular mortality in patients with cardiometabolic syndrome: a national cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Feb 24;23(1):80. DOI: 10.1186/s12933-024-02152-y.

12. Zhang Q, Xiao S, Jiao X, Shen Y. The triglyceride-glucose index is a predictor for cardiovascular and all-cause mortality in CVD patients with diabetes or pre-diabetes: evidence from NHANES 2001-2018. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Oct 17;22(1):279. DOI: 10.1186/s12933-023-02030-z.

13. Peerboom S, Graff S, Seidel L, Paulus V, Henket M, Sanchez C, et al. Predictors of a good response to inhaled corticosteroids in obesity-associated asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113994. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113994.

14. Benz E, Lahousse L, Arinze JT, Wijnant S, de Ridder M, Rivadeneira F, et al. Oral corticosteroid use and sarcopenia-related traits in older people with chronic airway disease: a population-based study. *ERJ Open Res*. 2023 Sep 25;9(5):00492-2023. DOI: 10.1183/23120541.00492-2023.

15. Esteban C, Aguirre N, Aramburu A, Moraza J, Chasco L, Aburto M, et al. Influence of physical activity on the prognosis of COPD patients: the HADO.2 score - health, activity, dyspnoea and obstruction. *ERJ Open Res*. 2024 Jan 15;10(1):00488-2023. DOI: 10.1183/23120541.00488-2023.

16. Martinez-Arnau FM, Buigues C, Fonfría-Vivas R, Cauli O. Respiratory function correlates with fat mass index and blood triglycerides in institutionalized older individuals. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(10):1029-39. DOI: 10.2174/1871530322666220329150813.

Відомості про авторів

Галицька Валерія Олександрівна – аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-0965-716X>

Ступницька Ганна Ярославівна – д-р мед, наук, професор закладу вищої освіти кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-9835-387X>

Information about the authors

Halytska Valeriia – PhD student of the Department of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-0965-716X>

Stupnytska Hanna – MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-9835-387X>

Надійшла до редакції 20.01.24

Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.

© В.О. Галицька, Г.Я. Ступницька, 2024

ПАРАМЕТРИ ГЕМОДИНАМІКИ ТА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ: РОЛЬ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ, NT-PRO BNP, ГАЛЕКТИНУ-3 ТА sST-2

Н.М. Кулаєць

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

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, фібриляція передсердь, NT-pro BNP, галектин-3, sST-2, мозковий натрійуретичний пептид.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 7-12.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.2

E-mail:
nadezdakulaec@gmail.com

Резюме. Серцева недостатність залишається однією з найпоширеніших причин госпіталізації, інвалідизації та смертності працездатного населення у світі та зокрема в Україні, має високу поширеність, прогностично несприятливий перебіг і зумовлює значні економічні витрати. Поширеність серцевої недостатності (СН) у загальній популяції становить 1,5 - 2,0 %, а серед осіб віком понад 65 років — 6 - 10 %. Основною етіологічною причиною розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) є ішемічна хвороба серця (ІХС), що підтверджено даними багатоцентрових досліджень. Однією з особливостей ХСН є висока гетерогенність її клінічних виявів та відсутність абсолютно патогномонічних симптомів, що часто призводить до пізньої діагностики та погіршення прогнозу перебігу захворювання.

В останнє десятиріччя активно досліджують біомаркери діагностики та прогнозування СН у пошуках «ідеального», який зможе охарактеризувати активацію всіх ланок синдрому ХСН та забезпечити додаткову інформацію щодо натрійуретичних пептидів (НУП). З огляду на надзвичайно складні та багатогранні біохімічні взаємодії, які лежать в основі патофізіології ХСН, науковці приділяють більше уваги мультимаркерній стратегії діагностики та стратифікації ризику ХСН. Комбіноване застосування декількох параметрів точніше відображує ключові ланки патогенезу, а отже, перебіг захворювання у пацієнта. Більш дослідженими з біомаркерів діагностики та прогнозування СН є НУП (BNP, NT-proBNP, MR-proANP), галектин-3, sST-2, фактор росту та диференціювання (GDF-15), та попередники ендотелію, матричні металопротеїнази, мікро-РНК, MR-proADM тощо.

Мета дослідження – дослідити роль мозкового натрійуретичного пептиду, NT-pro BNP, галектину-3, sST-2 у розвитку хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із фібриляцією передсердь.

Матеріал і методи. Обстежено 468 пацієнтів віком 45-65 років. Серед обстежених - 234 (50,0%) жінки і 234 (50,0%) чоловіки.

I група (контроль, 56 практично здорових осіб); II група — хворі на ХСН без ФП (n=234); III група — хворі на ХСН із ФП (n=234). 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.

Окрім загального клінічного обстеження, проводили також імуноферментний аналіз крові з визначенням мозкового натрійуретичного пептиду, NT-pro BNP, галектину-3 та s-ST2.

Результати. У пацієнтів із ХСН та ФП виявлено вірогідне збільшення поперечного розміру лівого передсердя на 18,5%, індексу розміру лівого передсердя - на 25,4%, площі лівого передсердя - на 25,3%, об'єму лівого передсердя - на 21,6%, індексу об'єму лівого передсердя - на 10,1%.

Доведено вірогідне підвищення рівнів NT-pro BNP (на 50,1%, $p<0,05$) та мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) (на 47,3%, $p<0,05$) за наявності ФП у пацієнтів із ХСН.

При збільшенні розмірів лівого передсердя встановлено вірогідне зростання концентрації галектину-3 (на 24,3%, $p<0,05$) та вірогідне підвищення рівня sST-2 (на 41,4%, $r=0,41$, $p<0,05$).

Оригінальні дослідження

HEMODYNAMIC PARAMETERS AND STRUCTURAL CHANGES OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION: THE ROLE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE, NT-PRO BNP, GALECTIN-3 AND sST-2

N.M. Kulaiets

Key words: chronic heart failure, atrial fibrillation, brain natriuretic peptide, NT-pro BNP, galectin-3, s-ST2.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 1 (109). P. 7-12.

Resume. Heart failure remains one of the most common causes of hospitalization, disability, and mortality in the working population in the world, particularly in Ukraine; it has a high prevalence, an unfavorable prognostic course, and also causes significant economic costs. The prevalence of heart failure (HF) in the general population is 1.5 - 2.0%, and among people over 65 years old - 6 - 10% [10]. The main etiological cause of the development of chronic heart failure (CHF) is coronary heart disease (CHD), which is confirmed by the data of multicenter studies. One of the features of CHF is the high heterogeneity of its clinical manifestations and the absence of absolutely pathognomonic symptoms, which often leads to late diagnosis and deterioration of the prognosis of the course of the disease [1-6]. In the last decade, biomarkers for the diagnosis and prognosis of HF have been actively researched in search of the "ideal" one that can characterize the activation of all links of the HF syndrome and provide additional information about natriuretic peptides (NAUP).

Given the extremely complex and multifaceted biochemical interactions that underlie the pathophysiology of CHF, scientists are paying more attention to a multimarker strategy for the diagnosis and risk stratification of CHF.

Aim. The purpose of the paper is to investigate the role of brain natriuretic peptide (BNP), NT-pro BNP, galectin-3, s-ST2 in the development of heart failure in patients with atrial fibrillation.

Material and methods. 468 patients aged 45-65 years ($54,3 \pm 7,2$ years) and 56 healthy people were included in the study. Among the examined were 234 (50,0%) women and 234 (50,0%) men. Group I – control, 56 practically healthy individuals; Group II - patients with CHF without AF ($n=234$); III group - patients with CHF and AF ($n=234$).

Diagnoses of AF and HF were carried out according to the clinical protocol for providing medical care to patients with atrial fibrillation and heart failure, confirmed by the order of the Ministry of Health of Ukraine №436 of 07.03.2006. and according to the 2021 Recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

In addition to the general clinical examination, an enzyme immunoassay was also performed to determine the content of brain natriuretic peptide, NT-pro BNP, galectin-3 and sST-2 in the blood.

Results. The analysis of structural changes of the myocardium in various phenotypes of CHF revealed a probable increase in the transverse size of the left atrium by 18,5%, the index of the size of the left atrium by 25,4%, the area of the left atrium by 25,3%, the volume of the left atrium by 21,6% and left atrial volume index by 10,1% in patients with CHF and concomitant AF.

The study finds a probable increase in the levels of NT-pro BNP (by 50,1%; $p < 0,05$) and brain natriuretic peptide (by 47,3%; $p < 0,05$) in patients with AF and CHF.

With an increase in the size of the left atrium against the background of CHF and AF, a probable increase in the concentration of galectin-3 (by 24.3%, $p < 0.05$) and a probable increase in the level of sST-2 (by 41.4%, $p < 0, 05$) were set.

It has been proven that an important aspect of the phenotype of CHF with accompanying AF is the enlargement of the left atrium (LA), which probably correlates with the content of brain natriuretic peptide (BNP) ($r=0,35$; $p < 0,05$), as well as with sST-2 content ($r=0,41$; $p < 0,05$).

Вступ. Хронічна серцева недостатність (ХСН) є мультиетіологічним захворюванням із високим рівнем серцево-судинної смертності та зростанням поширеності в усьому світі. Оцінка рівня

циркулюючих біомаркерів, тобто мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП), галектину-3, та s-ST2, може допомогти у прогнозуванні розвитку ХСН. Однак роль моделей біомаркерів у перебігу різних

фенотипів ХСН із збереженою фракцією викиду (СНнФВ) і ХСН зі зниженою фракцією викиду (менше 45,0%, СНзФВ) є не до кінця зрозумілою [1-6].

Дотепер чинні клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів (ECS, 2016) і об'єднані рекомендації Американських коледжів кардіологів, Американської асоціації серця, Асоціації фахівців із серцевої недостатності і об'єднані рекомендації ACC/AHA/HFSA, 2017 припускають можливість використання в рутинній клінічній практиці біологічних маркерів, які позитивно зарекомендували себе при проведенні великих рандомізованих контрольованих досліджень у пацієнтів з документованою ХСН або високим ризиком її маніфестації [1,3-5]. Існують докази поліпшення рівня первинної діагностики ХСН, стратифікації ризику виникнення і прогресування ХСН та поліпшення прогнозу ХСН незалежно від її етіології, клінічної форми або фенотипу (ХСН зі зниженою / збереженою / помірно зниженою фракцією викиду лівого шлуночка) при застосуванні біомаркерів біомеханічного стресу (натрійуретичні пептиди), міокардіального фіброзу (галектин-3, розчинний супресор рецептора туморогенності-2) [6-8].

Однак поточні дані про взаємозв'язок цих біомаркерів (МНУП, галектину-3, sST-2) і фенотипів ХСН є не до кінця вивченими [7, 9].

Тому запропонований напрямок є актуальним та потребує подальшого вивчення.

Мета роботи – дослідити взаємозв'язок мозкового натрійуретичного пептиду, NT-pro BNP, галектину-3, sST-2 з параметрами гемодинаміки та структурними показниками серця при серцевій недостатності у хворих із фібриляцією передсердь.

Матеріал і методи. Робота виконана на базі Івано-Франківського національного медичного університету (м. Івано-Франківськ, Україна).

I група (контроль, 56 практично здорових осіб); II група — хворі на ХСН без ФП (n=234); III група — хворі на ХСН із ФП (n=234).

У дослідження увійшли 468 пацієнтів віком 45-65 років. Серед обстежених - 234 (50,0%) жінки і 234 (50,0%) чоловіки. Критеріями включення в дослідження були пацієнти з клінічно вираженою ХСН I – ІІА стадія, за класифікацією М.Д. Стражеска, В.Х. Василенка, ІІ-ІІІ функціонального класу (ФК) за NYHA, зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зі збер. ФВ ЛШ) (ФВ \geq 50 %), із помірно зниженою ФВ ЛШ (ХСН помірно зн. ФВ ЛШ) (ФВ ЛШ 40–49 %), зі зниженою ФВ ЛШ (ХСН зі зн. ФВ ЛШ) (ФВ ЛШ <40%) відповідно, пацієнти із ФП (постійна форма).

Критеріями виключення із дослідження були хворі з безсимптомною (I ФК) дисфункцією ЛШ, гострим коронарним синдромом, інфарктом міокарда, кардіогенним шоком, набряком легень, порушеннями ритму серця високих градацій (фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія, пірует-тахікардія, СВТ-тахікардія), розладами мозкового кровообігу; СН ІІ Б – ІІІ ст., за класифікацією М.Д. Стражеска, В.Х.

Василенка, ФК ІІІ за NYHA.

Стосовно всіх пацієнтів дотримано принципів Гельсінської декларації та отримано згоду на участь у дослідженні.

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.

Поряд із такими клінічними методами обстеження хворих, як збір скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, фізикальні дані, проводили наступні дослідження: лабораторні загальноклінічні та біохімічні аналізи крові, імуноферментний аналіз із визначенням вмісту в крові мозкового натрійуретичного пептиду, NT-pro BNP, галектину-3 та s-ST2, електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ЕХОКГ).

Отримані дані у вигляді якісних і кількісних клінічних та інструментальних ознак вносилися згідно з протоколом у комп'ютерну базу даних. Статистична обробка даних дослідження проводилася за допомогою програми "Statistica 7,0" (Statsoft, США). Кількісні дані представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє \pm стандартне відхилення). При $p < 0,05$ результати вважали статистично вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі дослідження порівняли фракцію викиду лівого шлуночка у пацієнтів із ХСН з наявністю (група 1) та відсутністю (група 2) ФП. На цьому етапі отримано лише певну тенденцію щодо зниження ФВ при ХСН із ФП ($47,3 \pm 3,9\%$) проти ХСН без ФП ($49,2 \pm 5,4\%$), проте без достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$), (рис. 1).

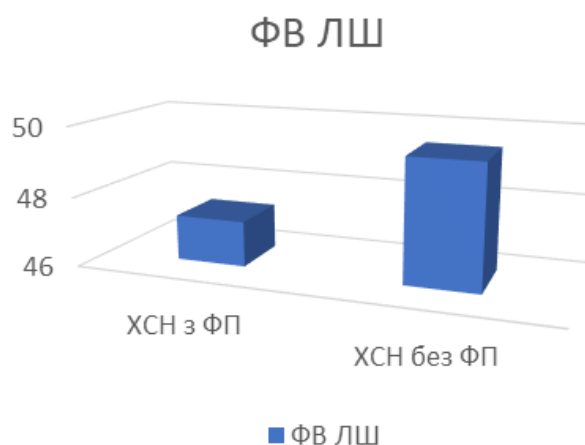


Рис. 1. Фракція викиду лівого шлуночка у групах спостереження

Натомість, за подальшого аналізу структурних змін міокарда у групах спостереження виявлено вірогідне збільшення розмірів та об'ємів лівого передсердя у пацієнтів із ХСН та ФП (табл. 1).

При порівнянні структурних показників лівого

Оригінальні дослідження

передсердя пацієнтів із ХСН та контрольної групи виявлено вірогідне збільшення розмірів ЛП, залежно від наявності або відсутності ФП. Зокрема, поперечний діаметр ЛП (см) у групі ХСН без ФП був у 1,32 раза більше, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), у групі ХСН із ФП – в 1,56 раза ($p < 0,05$). Індекс розміру ЛП $\text{см}/\text{м}^2$ зростав у 1,41 (група II) та 1,77 раза (група III), порівняно з контролем ($p < 0,05$). Співвідношення площі лівого передсердя (см^2) у групі II до групи контролю – 1,23 ($p < 0,05$), у групі III – 1,54 раза відповідно, ($p < 0,05$). Об'єм ЛП (мл) зростав у 1,22 раза за наявності ХСН без ФП, в 1,5 раза – у групі ХСН із ФП відносно групи контролю, ($p < 0,05$). Приріст індексу об'єму ЛП склав 1,55 та 1,71 раза в групах ХСН без ФП та з нею при порівнянні з групою практично здорових осіб, ($p < 0,05$). Дані наведені в таблиці 1.

Встановлено збільшення поперечного розміру ЛП на 18,5% ($4,87 \pm 0,11$ проти $4,11 \pm 0,07$ см, $p_1 < 0,05$), індексу розміру ЛП на 25,4% ($3,41 \pm 0,12$ проти $2,72 \pm 0,11$ $\text{см}/\text{м}^2$, $p_1 < 0,05$), площі ЛП на 25,3% ($44,1 \pm 2,78$ проти $35,2 \pm 3,12$ см^2 , $p_1 < 0,05$), об'єму ЛП на 21,6% ($51,2 \pm 3,71$ проти $42,1 \pm 2,72$ мл, $p_1 < 0,05$), індексу об'єму ЛП на 10,1% ($37,2 \pm 2,13$ та $33,8 \pm 1,79$, $p_1 < 0,05$) у пацієнтів із ХСН та ФП (табл. 1).

Упродовж останніх двох десятиліть серцеві натрійуретичні пептиди (BNP і NT-proBNP) визначені як біомаркери, які можна використовувати для скринінгу систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів із симптомами ХСН [1]. Незважаючи на це, пікові концентрації BNP і NT-proBNP не відображають фенотипи ХСН у повному обсязі. Зокрема вказується, що NT-proBNP має меншу прогностичну цінність для СНнФВ порівняно з СНзФВ і за його рівнем неможливо передбачити розвиток

СНнФВ або СНзФВ.

Вміст біомаркерів серцево-судинного континууму у хворих на ХСН наведений у таблиці 2. Закономірним є збільшення NT-pro BNP (pg/ml) стосовно контрольної групи у 10,6 раза при ХСН без ФП та в 15,9 раза за наявності ФП ($p < 0,05$). Вміст МНУП (фмоль/мл) – у 10,7 (група II) та 15,7 раза (група III) відповідно ($p < 0,05$). S-ST2 ($\text{нг}/\text{мл}$) зростав, порівняно з контрольною групою, у 2,3 раза за наявності ХСН та в 3,2 раза в групі ХСН із ФП ($p < 0,05$). Галектин-3 ($\text{нг}/\text{мл}$) – у 1,83 (група II) та 2,75 раза (група III) щодо групи контролю, ($p < 0,05$), (табл. 2).

Окрім того, у нашому дослідженні доведено внесок ФП у прогресуванні ХСН з подальшим збільшенням рівнів NT-pro BNP, порівняно з пацієнтами без ФП (на 50,1% – $1639,3 \pm 121,1$ проти $1092,1 \pm 82,9$, $p_1 < 0,05$) та мозкового натрійуретичного пептиду (на 47,3%, $129,3 \pm 19,8$ проти $87,7 \pm 10,9$, $p_1 < 0,05$) за наявності ФП у пацієнтів із ХСН (табл. 2).

Галектин-3 володіє прогностичною цінністю для початкових стадій СН у практично здорових пацієнтів і, як було встановлено, є маркером несприятливого прогнозу, смертності та повторної госпіталізації при ХСН [8]. Припущено, що цей біомаркер може відображати структурні та функціональні аномалії міокарда в осіб із вищим ризиком розвитку СНнФВ, особливо пов'язаного з гіпертензією, ішемічною хворобою серця та діабетом [3]. У нашому дослідженні підтверджено дане припущення та встановлено вірогідне зростання концентрації галектину-3 при ХСН із ФП (на 24,3% – $38,6 \pm 4,92$ проти $27,3 \pm 5,12$, $p_1 < 0,05$), (табл. 2).

Таблиця 1

Лінійні та об'ємні розміри лівого передсердя у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від наявності фібриляції передсердь

| Параметри | Контроль | ХСН без ФП | ХСН з ФП | p |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| Розмір ЛП, см | $3,12 \pm 0,11$ | $4,11 \pm 0,07$ | $4,87 \pm 0,11$ | $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ |
| Індекс розміру ЛП $\text{см}/\text{м}^2$ | $1,93 \pm 0,09$ | $2,72 \pm 0,11$ | $3,41 \pm 0,12$ | $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ |
| Площа ЛП, см^2 | $28,6 \pm 2,91$ | $35,2 \pm 3,12$ | $44,1 \pm 2,78$ | $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ |
| Об'єм ЛП, мл | $34,4 \pm 3,68$ | $42,1 \pm 2,72$ | $51,2 \pm 3,71$ | $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ |
| Індекс об'єму ЛП, $\text{мл}/\text{м}^2$ | $21,8 \pm 2,12$ | $33,8 \pm 1,79$ | $37,2 \pm 2,13$ | $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ |

Примітка:

p – вірогідність різниці показників між контрольною та дослідними групами; p_1 – вірогідність різниці показників між дослідними групами.

Таблиця 2

Вміст біомаркерів серцево-судинного континууму у хворих на хронічну серцеву недостатність залежно від наявності фібриляції передсердь

| Параметри | Контроль | ХСН без ФП | ХСН з ФП | p |
|---|------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|
| NT-pro BNP, pg/ml | $102,7 \pm 10,4$ | $1092,1 \pm 82,9$ | $1639,3 \pm 121,1$ | $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ |
| Мозковий натрійуретичний пептид, фмоль/мл | $8,23 \pm 2,13$ | $87,7 \pm 10,9$ | $129,3 \pm 19,8$ | $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ |
| ST-2, $\text{нг}/\text{мл}$ | $12,0 \pm 1,78$ | $27,3 \pm 5,12$ | $38,6 \pm 4,92$ | $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ |
| Галектин-3, $\text{нг}/\text{мл}$ | $13,2 \pm 1,87$ | $24,2 \pm 3,11$ | $36,3 \pm 2,13$ | $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$ |

Примітка:

p – вірогідність різниці показників між контрольною та дослідними групами; p_1 – вірогідність різниці показників між дослідними групами.

Також виявлено вірогідне підвищення рівня sST-2 (на 41,4% - $36,3 \pm 2,13$ проти $24,2 \pm 3,11$, $p < 0,05$) при ХСН із ФП (табл. 2). sST-2 належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну-1, секритується кардіоміоцитами та фібробластами серця під впливом механічного навантаження і, таким чином, розглядається як біомаркер фіброзу міокарда, гіпертрофії та дилатації лівого шлуночка [9-11].

Важливим аспектом ХСН із ФП є дилатація лівого передсердя, що вірогідно корелює з вмістом як МНУП ($r=0,35$, $p < 0,05$, рис. 2), так і з вмістом sST-2 ($r=0,41$, $p < 0,05$, рис. 3).

Регресійний зв'язок між вмістом МНУП та розміром ЛП можна зобразити наступним рівнянням: $\text{МНУП} = 80,181 + 1,72 * \text{ЛП}$.

Зв'язок між рівнем sST-2 відображений у наступному рівнянні лінійної регресії:

$$\text{ST-2} = 18,3 + 2,34 * \text{ЛП}$$

Тобто, вимірювання рівнів МНУП, NT-pro BNP, галектину-3 та sST-2 є чутливими маркерами для стратифікації ризику смерті та прогнозування у пацієнтів із ХСН та ФП, окрім інших факторів ризику серцево-судинних захворювань [11].

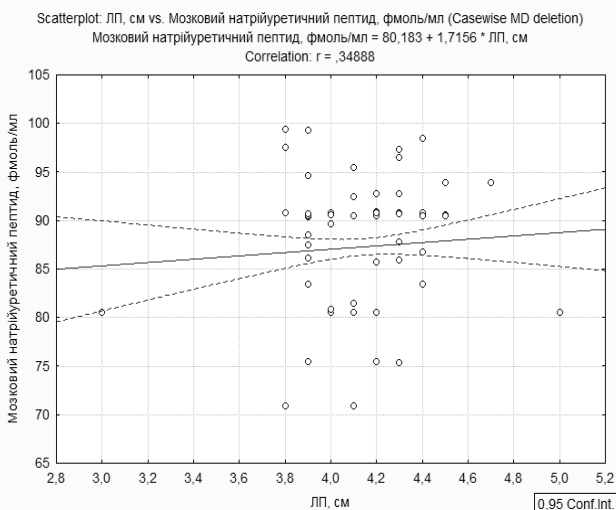


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між вмістом мозкового натрійуретичного пептиду та розміром лівого передсердя у пацієнтів з ХСН та ФП

Проте недавні дослідження показали, що sST-2 може мати особливу перевагу як предиктор ризику СНнФВ і СНзФВ порівняно з натрійуретичними пептидами та галектином-3 [12].

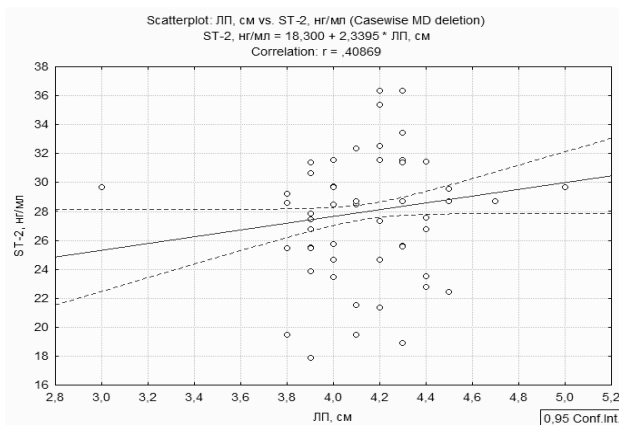


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між вмістом sST-2 та розміром лівого передсердя у пацієнтів із ХСН та ФП

Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення фенотипів ХСН з огляду на розвиток серцево-судинного континууму, оцінка результатів лікування.

Висновки

1. За аналізу структурних змін міокарда при різних фенотипах хронічної серцевої недостатності виявлено вірогідне збільшення поперечного розміру лівого передсердя на 18,5%, індексу розміру лівого передсердя - на 25,4%, площі лівого передсердя - на 25,3%, об'єму лівого передсердя - на 21,6%, індексу об'єму лівого передсердя - на 10,1% у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фібриляцією передсердь.

2. У дослідженні доведено вірогідне підвищення рівнів NT-pro BNP (на 50,1%, $p < 0,05$) та мозкового натрійуретичного пептиду (на 47,3%, $p < 0,05$) за наявності фібриляції передсердь у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

3. При збільшенні розмірів лівого передсердя на тлі хронічної серцевої недостатності та фібриляції передсердь встановлено вірогідне зростання концентрації галектину-3 (на 24,3%, $p < 0,05$) та вірогідне підвищення рівня sST-2 (на 41,4%, $p < 0,05$).

4. Доведено, що важливим аспектом хронічної серцевої недостатності з супутньою фібриляцією передсердь є дилатація лівого передсердя, що вірогідно корелює з вмістом як мозкового натрійуретичного пептиду ($r=0,35$, $p < 0,05$, $\text{МНУП} = 80,181 + 1,72 * \text{ЛП}$), так і з вмістом sST-2 ($r=0,41$, $p < 0,05$, $\text{ST-2} = 18,3 + 2,34 * \text{ЛП}$).

References

1. 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):2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Fauchier L, Bisson A, Bodin A. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: recent advances and open questions. BMC Med. 2023;21(1):54. DOI: 10.1186/s12916-023-02764-3.
3. Fernandez C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. J Intern Med. 2018;284(4):377-87. DOI: 10.1111/joim.12783.
4. Marx N, Cheng AYY, Agarwal R, Greene SJ, Abuhantash H. Heart failure with reduced ejection fraction and the intersection of cardio-renal-metabolic medicine #CaReMe. Eur Heart J Suppl. 2022;24(Suppl L):29-37. DOI: 10.1093/eurheartjsup/suac114.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and

Оригінальні дослідження

treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

6. Parlati ALM, Basile C, Perrone-Filardi P. Management of heart failure: similarities and discrepancies between the European Society of Cardiology and the American Heart Association guidelines. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl C):271-75. DOI: 10.1093/eurheartjsupp/suad026.

7. Screever EM, Gorter TM, Willems TP, Aboumsallem JP, Suthahar N, Mahmoud B, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis on Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is Related to Galectin-3 and Predicts Outcome in Heart Failure. *Biomolecules*. 2023 Feb 22;13(3):410. DOI: 10.3390/biom13030410.

8. Sharma A, Stevens SR, Lucas J, Fiuzat M, Adams KF, Whellan DJ, et al. Utility of growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, in chronic heart failure: Insights from the HF-ACTION Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(10):724-34. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.07.013.

9. Yu Z, Lu X, Xu W, Jin M, Tao Y, Zhou X. Serum corin is associated with the risk of chronic heart failure. *Oncotarget*. 2017;8(59):100353-57. DOI: 10.18632/oncotarget.22227.

Wong PC, Guo J, Zhang A. The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides. *Adv Physiol Educ*. 2017;41(2):179-85. DOI: 10.1152/advan.00177.2016.

Відомості про авторів

Кулаєць Н.М. – докторант кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-1778-8431.

Information about the author

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

Надійшла до редакції 17.01.24

Рецензент – проф. Тащук В.К.

© Н.М. Кулаєць, 2024

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ДІАГНОСТИЧНА СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА ПРИ ХРОНІЧНІЙ РЕВМАТИЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

О.О. Мигаль, Р.З. Огоновський, З.М. Гонта, О.М. Немеш, І.В. Шилівський, У.О. Стадник

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

Ключові слова: тканини пародонта, генералізований пародонтит, хронічна ревматична хвороба серця.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 13-18.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.3

E-mail:
zoryanagonta@gmail.com

Резюме. Мета дослідження – вивчення пародонтологічного статусу у хворих на хронічну ревматичну хворобу серця.

Матеріал і методи. Проаналізовано діагностичну структуру та поширеність дистрофічно-запальних захворювань пародонта у хворих на хронічну ревматичну хворобу серця залежно від клінічного перебігу та ступеня тяжкості. Під час виконання цього дослідження обстежено 719 пацієнтів ревматологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні з хронічною ревматичною хворобою серця та 290 клінічно здорових осіб групи порівняння.

Результати та їх обговорення. Поширеність захворювання пародонта при хронічній ревматичній хворобі серця становила 92,49%, перевищуючи на 13,18% ураженість зіставного контингенту. За результатами стоматологічного обстеження хворих із супутньою патологією встановлено високий відсоток пародонтозу ($92,49 \pm 0,98\%$). Виявлено вищу ураженість тканин пародонта в молодших вікових групах. При збільшенні тривалості хвороби збільшувалась частота виявлення генералізованого пародонтиту, який діагностували в усіх обстежених із 10-річним стажем ревматичної хвороби.

Висновки. Аналіз даних дослідження стану тканин пародонта дозволяє стверджувати наступне: в осіб із хронічною ревматичною хворобою серця захворювання пародонта більш поширені, уражають молодші вікові групи, ступінь їх тяжкості та динаміка прогресування зумовлена тривалістю основного захворювання. Це вказує на необхідність розроблення індивідуальних схем комплексного лікування та профілактики стоматологічних захворювань для даного контингенту хворих із урахуванням перебігу та тривалості супутнього соматичного захворювання.

PREVALENCE AND DIAGNOSTIC STRUCTURE OF PERIODONTAL DISEASES IN CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE

О.О. Myhal, R.Z. Ogonovskyi, Z.M. Honta, O.M. Nemesh, I.V. Shylivskyi, U.O. Stadnyk

Key words: periodontal tissues, generalized periodontitis, chronic rheumatic heart disease.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 1 (109). P. 13-18.

Resume. The goal. This research addresses a significant scientific and practical challenge within modern therapeutic dentistry: assessing the periodontal status of patients suffering from chronic rheumatic heart disease.

Material and Methods. The study analyzed the diagnostic structure and prevalence of dystrophic-inflammatory diseases of the periodontium in individuals diagnosed with chronic rheumatic heart disease, considering the clinical progression and severity of the condition. It involved examining 719 patients with chronic rheumatic heart disease from the rheumatology department of the Lviv Regional Clinical Hospital and 290 clinically healthy comparison subjects.

Results and Discussion. The incidence of periodontal disease among patients with chronic rheumatic heart disease was found to be 92.49%, which is 13.18% higher than that in a comparable group. Dental examinations of patients with accompanying somatic pathologies revealed a high prevalence of periodontitis ($92.49 \pm 0.98\%$). An increased affliction of periodontal tissues was observed in younger age groups. The prevalence of generalized periodontitis was found to increase with the duration of the rheumatic disease, being diagnosed in all participants with a rheumatic disease duration of 10 years or more.

Conclusions: the study's findings suggest that periodontal diseases are more prevalent in individuals with chronic rheumatic heart disease, particularly affecting younger demographics, with the severity and progression dynamics influenced by the

Оригінальні дослідження

duration of the underlying disease. This underscores the necessity for developing tailored comprehensive treatment and prevention strategies for dental diseases in this patient group, taking into account the nature and duration of the accompanying somatic disease.

Вступ. Проблема захворювань пародонта є однією з провідних у сучасній стоматології, що пов'язано зі значним поширенням захворювання в людей різних вікових груп, складністю своєчасної діагностики, трудомісткістю лікування та заходів профілактики [1-4]. Дистрофічно-запальні процеси в тканинах пародонта зумовлені як місцевими чинниками, так і впливом загальносоматичних факторів, характеризуються прогресуючим перебігом, що призводить до руйнування зубоутримуючих тканин і передчасної втрати зубів [2, 5, 6].

Дані фахової літератури свідчать про суттєвий взаємозв'язок ураження тканин порожнини рота із ревматичними хворобами [5, 7, 8, 9]. Схожість патогенетичних механізмів захворювань зубоутримуючого апарату та ревматичних хвороб, ключовими ланками яких є запальний процес, імунологічні розлади, порушення регіонарної гемодинаміки, мікроциркуляції та метаболізму сполучної тканини, зумовлюють актуальність вивчення особливостей перебігу захворювань пародонта на тлі ревматизму, встановлення суттєвих ланок патогенезу, розпрацювання науково-обґрунтованих методів лікування та профілактики [6, 10, 11].

Мета дослідження - оцінити пародонтологічний статус пацієнтів із хронічною ревматичною хворобою серця.

Матеріал і методи. Вивчення поширеності та структури захворювань пародонта проведено в 719 хворих на хронічну ревматичну хворобу серця (ХРХС) (код захворювання I05 – I09 згідно з МКХ-10). Дослідження проводили згідно з положенням GCP ICH та Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, та наступних її переглядів (Сеул, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицини (2007) та рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002).

Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні. Діагноз ХРХС встановлювали лікарі-ревматологи на підставі скарг, анамнезу, об'єктивного дослідження, результатів лабораторних досліджень крові та інструментальних досліджень. Критеріями відбору були відсутність в анамнезі хворих тяжкої декомпенсованої соматичної патології, не пов'язаної з ХРХС.

Сформовано рандомізовані за віком та статтю групи дослідження: до основної групи увійшли 719 хворих на ХРХС. Групу порівняння склали 290 клінічно здорових осіб. Обстежених осіб віком від 20 до 87 років розподілили на вікові категорії відповідно до рекомендацій ВООЗ. Пацієнтам обох груп проведено клінічне обстеження порожнини рота, визначення пародонтального статусу та стану гігієни ротової порожнини. Оцінку стану тканин пародонта проводили з

використанням клінічних та спеціальних методів обстеження. Клінічне обстеження стану тканин пародонта включало: з'ясування скарг, збір анамнезу, зовнішньоротовий і внутрішньоротовий огляд. При огляді порожнини рота визначали колір, стан слизової оболонки ясен, глибину ясенної боріздки, наявність і глибину пародонтальних кишень [12].

Результати дослідження та їх обговорення. Проведене стоматологічне обстеження пацієнтів з ХРХС виявило в них високий рівень захворюваності тканин пародонта. В основній групі спостереження захворювання пародонта виявлено в 665 осіб (92,49%), у групі порівняння (особи без клінічних проявів загальносоматичних захворювань) поширеність захворювань пародонта була достовірно нижчою та становила 79,31% (230 осіб). Таким чином, поширеність захворювань пародонта у хворих на ХРХС на 13,18% переважала показники хворих групи порівняння.

Хронічний катаральний гінгівіт виявлено в $15,19 \pm 1,39$ % обстежених осіб основної групи та у



Рис. 1. Стан тканин пародонта в групах спостереження

28,26 ± 2,98 % осіб групи порівняння ($p < 0,001$). Різниця у поширеності локалізованого пародонтиту в основній та порівняльній групах спостереження була несуттєвою та недостовірною і становила 5,56 ± 0,89% у хворих на ХРХС та 6,09 ± 1,58 % в осіб без соматичної патології ($p > 0,05$). Натомість, привертає увагу значна поширеність пародонтозу в осіб основної групи – 6,47 ± 0,95%, що в 1,65 раза перевищує значення в групі порівняння – 3,91 ± 1,28% (рис. 1).

Проведене комплексне клінічне обстеження показало, що в обстежених осіб як в основній, так і в порівняльній групах домінуючим був генералізований пародонтит (ГП) – 72,78%, проти 61,74% у групі порівняння. Зокрема, виявлена менша частота ГП початкового - I ступеня 24,06 ± 1,66% проти 31,30 ± 3,06% у контрольній групі ($p < 0,05$), і достовірно частіше виявлені більш тяжкі ураження тканин пародонта – ГП II ступеня у 29,47 ± 1,77% хворих на ХРХС проти 16,96 ± 2,48% в осіб групи порівняння ($p < 0,05$), а поширеність ГП III ступеня тяжкості в основній групі була на 5,77% вищою, ніж у групі клінічно здорових осіб. Поширеність ГП достовірно вища у хворих на ХРХС ($p < 0,05$).

Поширеність захворювань пародонта залежно від віку обстежених збільшувалася в обох групах. Також відслідковується, що у хворих на ХРХС в усіх вікових інтервалах поширеність захворювань пародонта була суттєво вищою порівняно з контролем: у віковій групі 20-24 роки – в 1,32 раза (58,82% при 44,44% у групі порівняння), та в 1,3 раза більше в групі 25-34 роки (69,39% в основній групі і 53,57% у групі порівняння). У пацієнтів віком 35-44 роки в основній групі було 82,72%

діагностовано захворювання пародонта при 65,91% випадків у порівняльній. У вікових категоріях 45-54 та 55-65 років поширеність захворювань пародонта в основній групі становила 95,63% та 99,05%, проти 81,40% та 92,11% у групі порівняння відповідно. У пацієнтів досліджуваних груп (віком понад 65 років) захворювання пародонта діагностовано в 100 % обстежених (табл.2).

У всіх вікових групах спостерігали залежність між тривалістю основного захворювання та поширеністю патології пародонта: чим триваліша ХРХС, тим частіше виявляли пародонтологічну патологію в обстежених осіб (рис. 2).

У хворих на ХРХС (віком 20-24 роки) при тривалості основного захворювання до 5 років патологію тканин пародонта діагностовано в 46,15%, а при тривалості ХРХС 11-15 років – 71,43%, що в 1,55 раза більше. У віковій групі 25-34 роки поширеність захворювань пародонта при тривалості ХРХС до 5 років становить 54,55% і стрімко зростає, досягаючи 81,82% при тривалості основного захворювання 15 років і більше. В осіб, віком 35-44 та 45-54 роки, також відслідковується тенденція до збільшення поширеності пародонтологічної патології при збільшенні тривалості хронічної ревматичної хвороби серця. Так, у віковій категорії 35-44 роки при тривалості ХРХС до 5 років патологію пародонта діагностовано в 76,92% осіб, при тривалості основного захворювання понад 15 років – у 89,29%, а в осіб віком 45-54 роки поширеність захворювань пародонта досягає 100%.

Отримані результати проведеного дослідження

Таблиця 1

Поширеність захворювань пародонта в групах спостереження

| Стан пародонта | Основна група (n=665) | | Група порівняння (n=230) | | P |
|--------------------------|-----------------------|--------------|--------------------------|--------------|--------|
| | абс. число | % | абс. число | % | |
| Локалізований пародонтит | 37 | 5,56 ± 0,89 | 14 | 6,09 ± 1,58 | ≤ 0,05 |
| ГП початкового-I ступеня | 160 | 24,06 ± 1,66 | 72 | 31,30 ± 3,06 | ≥ 0,05 |
| ГП II ступеня | 196 | 29,47 ± 1,77 | 39 | 16,96 ± 2,48 | ≤ 0,01 |
| ГП III ступеня | 128 | 19,25 ± 1,53 | 31 | 13,48 ± 2,26 | > 0,05 |
| Пародонтоз | 43 | 6,47 ± 0,95 | 9 | 3,91 ± 1,28 | > 0,05 |

Примітка: p – достовірність різниці між показниками основної та порівняльної груп

Таблиця 2

Поширеність захворювань пародонта залежно від віку

| | Вікові категорії | | | | | | | |
|------------------------|------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------------|--------|
| | 20-24 | 25-34 | 35-44 | 45-54 | 55-64 | 65-74 | 75 і більше | Всього |
| Основна група | | | | | | | | |
| Всього | 34 | 49 | 81 | 206 | 210 | 112 | 27 | 719 |
| Інтактний пародонт | 14 | 15 | 14 | 9 | 2 | 0 | 0 | 54 |
| % | 41,18 | 30,61 | 17,28 | 4,37 | 0,95 | 0,00 | 0,00 | 7,51 |
| Захворювання пародонта | 20 | 34 | 67 | 197 | 208 | 112 | 27 | 665 |
| % | 58,82 | 69,39 | 82,72 | 95,63 | 99,05 | 100,00 | 100,00 | 92,49 |
| Група порівняння | | | | | | | | |
| Всього | 18 | 28 | 44 | 86 | 76 | 32 | 6 | 290 |
| Інтактний пародонт | 10 | 13 | 15 | 16 | 6 | 0 | 0 | 60 |
| % | 55,56 | 46,43 | 34,09 | 18,60 | 7,89 | 0,00 | 0,00 | 20,69 |
| Захворювання пародонта | 8 | 15 | 29 | 70 | 70 | 32 | 6 | 230 |
| % | 44,44 | 53,57 | 65,91 | 81,40 | 92,11 | 100,00 | 100,00 | 79,31 |

Оригінальні дослідження

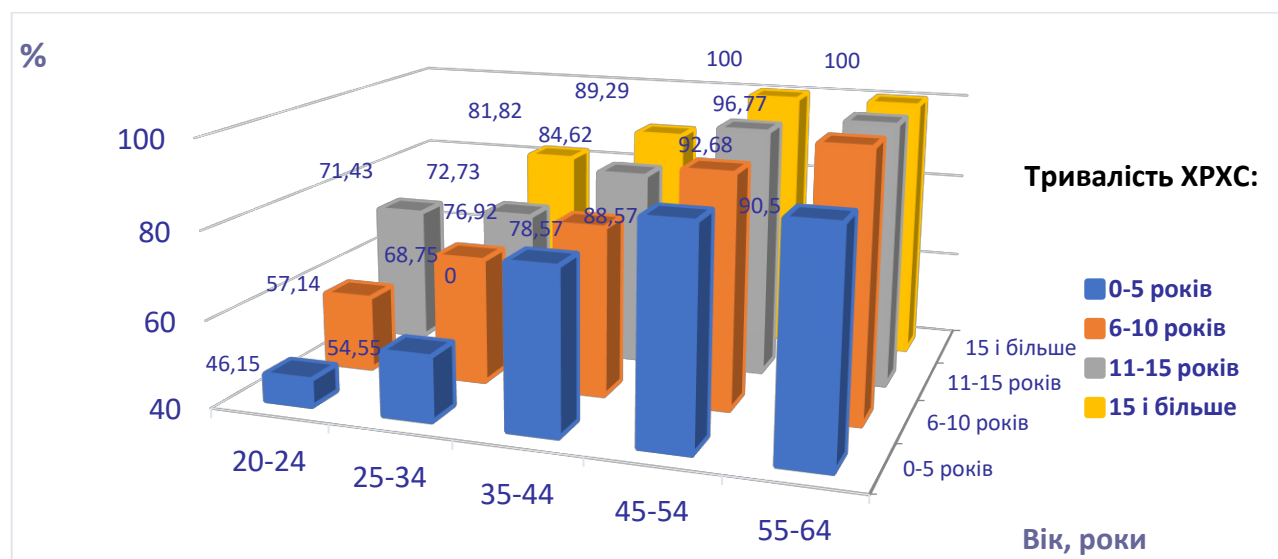


Рис. 2. Поширеність захворювань пародонта в групах спостереження залежно від тривалості ХРХС

підтверджують думку багатьох науковців [13, 14] про доцільність та необхідність додаткового специфічного, зокрема остеомодулюючого впливу в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на хронічну ревматичну хворобу серця.

Висновки

1. Поширеність захворювань пародонта при хронічній ревматичній хворобі серця становила 92,49%, перевищуючи на 13,18% ураженість зіставного контингенту. Ведучими були дистрофічно-запальні процеси із розвинутими ступенями тяжкості.

2. Генералізований пародонтит II ступеня тяжкості виявлено у 29,47±1,77% хворих на ХРХС проти 16,96±2,48% осіб групи порівняння ($p < 0,01$), а також ГП III ступеня тяжкості – у 19,25±1,53% та 13,48±2,26% осіб

основної групи та групи порівняння відповідно.

3. Відзначено вищу ураженість тканин пародонта в молодших вікових групах при одночасному зростанні зіставно тривалості ХРХС. Це дозволяє говорити про виразне прогресування генералізованого пародонтиту, який діагностували у всіх обстежених із 10-літнім стажем ревматичної хвороби.

Перспективи подальших досліджень. Перебіг захворювань пародонта на тлі соматичних порушень організму людини є складним, недостатньо вивченим і потребує подальшого розпрацювання методів лікування та застосування реабілітаційно-профілактичних заходів для запобігання подальшому погіршенню стану зубо-щелепової системи.

Список літератури

- Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med.* 2018;130(1):98-104. DOI: 10.1080/00325481.2018.1396876.
- Слаба ОМ, Немеш ОМ, Гонга ЗМ, Шилівський ІВ. Особливості профілактики захворювань пародонта в осіб із соматичними захворюваннями. *Новини стоматології.* 2020;105(4):19-24.
- 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.2018.12.0019.
- Пупін ТІ, Немеш ОМ, Гонга ЗМ, Шилівський ІВ, Мороз КА, Бумбар ОІ. Сучасні аспекти лікування генералізованого пародонтиту в осіб із соматичною патологією. *Запорізький медичний журнал.* 2020;22(1):122-28. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194649.
- Penoni DC, Leão ATT, Fernandes TM, Torres SR. Possible links between osteoporosis and periodontal disease. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(3):270-73. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.03.004.
- Dinakaran V. Microbial Translocation in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases: A Microbiome Perspective. *J Cardiol Curr Res.* 2017;8(6):00305. DOI: 10.15406/jccr.2017.08.00305.
- Fröhlich H, Herrmann K, Franke J, Karimi A, Täger T, Cebola R, et al. Periodontitis in Chronic Heart Failure. *Tex Heart Inst J.* 2016;43(4):297-304. DOI: 10.14503/THIJ-15-5200.
- Nemesh O, Honta Z, Slaba, O, Shylyvskiy I. Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology. *Wiad Lek.* 2021;74(5):1262-67. DOI: 10.36740/WLek202105140.
- Seitz MW, Listl S, Bartols A, Schubert I, Blaschke K, Haux C, et al. Current Knowledge on Correlations Between Highly Prevalent Dental Conditions and Chronic Diseases: An Umbrella Review. *Prev Chronic Dis.* 2019;16:E132. DOI: 10.5888/pcd16.180641.
- Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol.* 2020;47(3):268-88. DOI: 10.1111/jcpe.13189.
- Russell EA, Walsh WF, Costello B, McLellan AJA, Brown A, Reid CM, et al. Medical Management of Rheumatic Heart Disease: A Systematic Review of the Evidence. *Cardiol Rev.* 2018;26(4):187-95. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000185.
- Кучевляк ВФ, Лахтінов ЮВ. Індексна оцінка пародонтального статусу: навчально-методичний посібник. Суми: Мрія;

2015. 104 с.

13. Мигаль ОО, Огоновський РЗ. Оцінка пародонтологічного статусу пацієнтів з хронічною ревматичною хворобою серця. Вісник проблем біології та медицини. 2020;1:375-78. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-375-378.

14. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. Postgrad Med J. 2017;93(1098):215-20. DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134279.

References

1. Cardoso EM, Reis C, Manzaneres-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. Postgrad Med. 201;130(1):98-104. DOI: 10.1080/00325481.2018.1396876.

2. Slaba OM, Nemesh OM, Honta ZM, Shyliv's'kyi IV. Osoblyvosti profilaktyky zakhvoriuvan' parodonta v osib iz somatychnymy zakhvoriuvanniamy [Peculiarities of prevention of periodontal diseases in persons with somatic diseases]. Novyny stomatolohii. 2020;105(4):19-24. (in Ukrainian).

3. 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.2018.12.0019.

4. Pupin TI, Nemesh OM, Honta ZM, Shyliv's'kyi IV, Moroz KA, Bumbar OI. Suchasni aspekty likuvannia heneralizovanoho parodontytu v osib iz somatychnoiu patolohiieiu [Modern aspects of treatment of generalized periodontitis in people with somatic pathology]. Zaporiz'kyi medychnyi zhurnal. 2020;22(1):122-28. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.1.194649. (in Ukrainian).

5. Penoni DC, Leão ATT, Fernandes TM, Torres SR. Possible links between osteoporosis and periodontal disease. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017;57(3):270-73. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.03.004.

6. Dinakaran V. Microbial Translocation in the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases: A Microbiome Perspective. J Cardiol Curr Res. 2017;8(6):00305. DOI: 10.15406/jccr.2017.08.00305.

7. Fröhlich H, Herrmann K, Franke J, Karimi A, Täger T, Cebola R, et al. Periodontitis in Chronic Heart Failure. Tex Heart Inst J. 2016;43(4):297-304. DOI: 10.14503/THIJ-15-5200.

8. Nemesh O, Honta Z, Slaba O, Shyliv's'kyi I. Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology. Wiad Lek. 2021;74(5):1262-67. DOI: 10.36740/WLek202105140.

9. Seitz MW, Listl S, Bartols A, Schubert I, Blaschke K, Haux C, et al. Current Knowledge on Correlations Between Highly Prevalent Dental Conditions and Chronic Diseases: An Umbrella Review. Prev Chronic Dis. 2019;16:E132. DOI: 10.5888/pcd16.180641.

10. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. J Clin Periodontol. 2020;47(3):268-88. DOI:10.1111/jcpe.13189.

11. Russell EA, Walsh WF, Costello B, McLellan AJA, Brown A, Reid CM, et al. Medical Management of Rheumatic Heart Disease: A Systematic Review of the Evidence. Cardiol Rev. 2018;26(4):187-95. DOI: 10.1097/CRD.000000000000185.

12. Kutsevliak VF, Lakhtinov YuV. Indeksna otsinka parodontal'noho statusu: navchal'no-metodychnyi posibnyk [Index assessment of periodontal status]. Sumy: Mriia; 2015. 104 p. (in Ukrainian).

13. Myhal' OO, Ohonov's'kyi RZ. Otsinka parodontolohichnoho statusu patsientiv z khronichnoi revmatychnoi khvorooboiu sertsia [Evaluation of the periodontal status of patients with chronic rheumatic heart disease]. Visnyk problem biolohii ta medytsyny. 2020;1:375-78. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-375-378 (in Ukrainian).

14. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. Postgrad Med J. 2017;93(1098):215-20. DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134279.

Відомості про авторів

Мигаль О.О. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м.Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8000-8827>

Огоновський Р.З. – д-р мед. наук, професор каф. хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м.Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0959-0863>

Гонта З.М. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-823X>

Немеш О.М. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-8281>

Шилівський І.В. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8544-1398>

Стадник У.О. – канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5389-6547>

Information about the authors

Myhal O.O. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Ohonovskiy R.Z. – DMSc, MD, Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Оригінальні дослідження

Honta Z.M. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Nemesh O.M. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Shylyvskiy I.V. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Stadnyk U.O. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Periodontology and Stomatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції 20.02.24

Рецензент – проф. Годованець О.І.

*© О.О. Мигаль, Р.З. Огоновський, З.М. Гонта,
О.М. Немеш, І.В. Шилівський, У.О. Стадник, 2024*

ІНФОРМАТИВНІСТЬ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ ТА РІВНЯ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЮ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ, ЗАЛЕЖНО ВІД КІЛЬКОСТІ УРАЖЕНИХ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

І.Г. Купновицька, Н.М. Романишин, С.М. Калугіна, В.І. Клименко, С.З. Краснопольський, І.П. Фітковська, Н.В. Губіна, М.П. Вівчаренко

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

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця (СІХС), безбольова ішемія, коронарні артерії (КА), холтерівське моніторування (ХМ), цукровий діабет (ЦД), системне запалення.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 19-27.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.4

E-mail: neliaromanyshyn@gmail.com

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) є однією з провідних медико-соціальних проблем сучасного суспільства, що зумовлено високою захворюваністю та його поширеністю, частим виникненням хронічних мікро- та макросудинних ускладнень. Ішемічна хвороба серця (ІХС) у хворих на ЦД 2-го типу трапляється у 2-4 рази частіше, ніж серед людей того ж віку без діабету [1]. У випадку відсутності явних ознак атеросклерозу ризик розвитку ІХС у найближчі 10 років становить 30% [2]. На теперішній час недостатньо досліджені перебіг та прогноз у цієї групи хворих, не розроблені об'єктивні клініко-діагностичні критерії розвитку ускладнень інфаркту міокарда, залишаються невирішеними проблеми вибору патогенетично обґрунтованих методів лікування ІХС у сполученні з ЦД 2-го типу [3].

Мета дослідження – вивчити інформативність холтерівського моніторування (ХМ), кореляцію показників ХМ, С-реактивного білка (СРБ) і вуглеводного обміну в пацієнтів із стабільною ІХС (СІХС) у поєднанні з ЦД 2-го типу для прогнозу перебігу даної патології, своєчасного індивідуального лікування і запобігання виникненню кінцевих точок.

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 95 хворих на СІХС зі стенокардією напруги функціонального класу (ФК) III і серцевою недостатністю (СН) ІА ФК III із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ); з них 60 пацієнтів мали супутній ЦД 2-го типу в стадії компенсації.

Результати. У хворих з коморбідністю (СІХС і ЦД 2-го типу), за даними ХМ, епізоди депресії/елевації ST, тахікардія й екстрасистолії частіше реєструвалися при багатосудинному ураженні КА ($p < 0,05$); вміст СРБ у сироватці крові збільшувався пропорційно до тяжкості перебігу захворювання, що залежало від чисельності уражених КА.

Висновки. Характер та тяжкість перебігу ІХС корелюють з коморбідною патологією та кількістю уражених атеросклерозом КА. У випадку кількасудинного ураження, за даними клінічного, функціонального та лабораторного дослідження, відзначено агресивне прогресування кардіальної патології.

THE VALUE OF HOLTER MONITORING AND THE LEVEL OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES, DEPENDING ON THE NUMBER OF AFFECTED CORONARY ARTERIES

I. Kupnovytska, N. Romanyshyn, S. Kalugina, V. Klymenko, S. Krasnopol'sky, I. Fitkovska, N. Gubina, M. Vivcharenko

Key words: stable coronary heart disease (CHD), painless ischemia, coronary arteries (CA), Holter monitoring (HM), diabetes mellitus (DM), systemic inflammation.

Resume. Diabetes mellitus (DM) is one of the significant medical and social problems of modern society, which is due to high morbidity and prevalence, frequent occurrence of chronic micro- and macrovascular complications. Coronary heart disease (CHD) in patients with type 2 diabetes is 2-4 times more common than in people of the same age without diabetes [1]. In the absence of apparent signs of atherosclerosis, the risk of developing coronary artery disease in the next 10 years is 30% [2]. To date, the course and prognosis of this group of patients have not been

Оригінальні дослідження

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 1 (109). P. 19-27.

sufficiently studied, objective clinical and diagnostic criteria for the development of complications of myocardial infarction have not been developed, and the problem of choosing pathogenetically based methods of treatment of CHD in combination with type 2 diabetes remains unresolved [3].

The aim of the work was to investigate the informativeness of Holter monitoring (HM), the correlation of HM indicators, C-reactive protein (CRP) and carbohydrate metabolism in patients with stable coronary heart disease (CHD) in combination with type 2 diabetes for the prognosis of the course of this pathology, timely individual treatment and prevention occurrence of endpoints.

Material and methods. The study involved 95 patients with coronary heart disease with angina pectoris functional class (FC) III and heart failure (HF FC III with a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF)); of them, 60 patients had concomitant type 2 DM in the compensation stage.

Results. In patients with comorbidity (a combination CHD and type 2 diabetes), episodes of ST depression/elevation, tachycardia, and extrasystoles were more often registered in patients with multivessel lesions of CA ($p < 0.05$), according to HM; the content of CRP in blood serum increased in proportion to the severity of the course of the disease, which depended on the number of affected CA.

Conclusions. The nature and severity of the course of CHD correlate with comorbid pathology and the number of CAs affected by atherosclerosis. In the case of multivessel damage, according to the data of clinical, functional and laboratory research, an aggressive progression of cardiac pathology was noted.

Вступ. У сучасній клініці внутрішніх хвороб надзвичайно поширеним явищем є коморбідність – наявність в одного хворого кількох захворювань внутрішніх органів, що пов'язані між собою єдиним патогенетичним механізмом. Ця проблема набуває особливого соціального та медичного значення у випадках, коли поєднані нозології мають суттєвий вплив на якість і тривалість життя хворих [4].

Ішемічна хвороба серця в Україні посідає провідне місце в структурі причин смертності. Висока частота серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД є однією з основних проблем системи охорони здоров'я. Результати нещодавніх досліджень свідчать, що частота госпіталізації хворих із хронічною серцевою недостатністю у 2 рази вища у пацієнтів із ЦД порівняно з особами, котрі не мають цього захворювання в анамнезі (American Diabetes Association – ADA, 2019) [5].

На сьогоднішній день, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 422 млн людей у світі мають ЦД і ця кількість до 2035 року, згідно з прогнозами, зросте до 592 млн, а у 2040 році таких хворих буде понад 642 млн. Поряд з цим, за даними Міжнародної діабетичної федерації, з недіагностованим ЦД у світі проживає до 183 млн осіб, що становить близько 50% від діагностованих випадків. З цією хворобою безпосередньо пов'язані майже 1,5 млн смертей щороку [6].

Діабетична нейропатія сприяє появі в пацієнтів із супутнім ЦД атипових – безболіових варіантів перебігу ІХС. Поширеність безболіової ішемії міокарда серед таких осіб є досить високою, що затрудняє вчасну діагностику даної серцево-судинної патології та маскує її перебіг [6, 7].

Безболіова ішемія міокарда («тиха», «німа», silent ischemia) — це епізоди транзиторної короткочасної ішемії серцевого м'яза з виникненням змін

метаболізму, скорочувальної функції або електричної активності міокарда, які об'єктивно виявляються за допомогою інструментальних методів, але не супроводжуються нападами стенокардії або її еквівалентами (задишкою, аритмією та іншими неприємними відчуттями), що є характерним для таких пацієнтів [8].

Взаємозв'язок між субклінічним атеросклерозом і новими біомаркерами запалення викликає все більший інтерес, однак до теперішнього часу їх діагностичне і прогностичне значення залишається нез'ясованим. С-реактивний білок (СРБ) - це короткий пептид, що належить до висококонсервативної сім'ї кальцієво-залежних ліганд-зв'язуючих плазмових білків надсімейства розчинних молекул розпізнавання шаблонів, і в основному він виявляється як пентамер у циркуляції. С-реактивний протеїн вважається предиктором майбутніх серцево-судинних подій [9].

Одним із найбільш поширених, доступних й інформативних методів неінвазивної інструментальної діагностики СІХС, особливо безболіової ішемії, порушень ритму та провідності серця, а також оцінки ефективності лікування серцево-судинних захворювань є ХМ – тривала реєстрація ЕКГ в умовах повсякденної активності пацієнта з подальшим аналізом отриманих даних. Отже, ХМ є також одним з інформативних методів оцінки ризику раптової серцевої смерті.

Відомо, що підвищені концентрації в сироватці крові медіаторів запалення, або гострофазових показників, включно із СРБ, тісно корелюють із тяжкістю перебігу серцево-судинних та метаболічних захворювань [10].

Отже, наявність багатьох не вирішених питань, що потребують вивчення, і визначили мету і завдання даного дослідження.

Мета дослідження - вивчення інформативності

ХМ, аналіз залежності показників ХМ, СРБ та вуглеводного обміну в пацієнтів із СІХС, поєднаною з ЦД 2-го типу, для прогнозу перебігу даної патології, своєчасної індивідуальної терапії для запобігання виникненню кінцевих точок.

Матеріал і методи

Доцільність даної роботи виходила з встановлення взаємозв'язку між тяжкістю клінічної картини ІХС, ступенем імунного запалення та чисельністю уражених атеросклерозом КА для максимальної оцінки прогнозу захворювання з метою запобігання виникненню кінцевих точок (прогресування СІХС, нефатальний інфаркт міокарда, серцево-судинна смерть). Дослідження проводили на базі комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради». Об'єктом дослідження обрано 95 хворих на СІХС: стенокардію напруги ФК ІІІ і СН ІА ФК ІІІ із збереженою ФВ ЛШ, з котрих 60 пацієнтів мали супутній компенсований ЦД 2-го типу. Функціональний клас стенокардії напруги встановлювали за даними велоергометричної проби східцеподібною методикою Жарінова ОЙ. [11]. За наявності згоди і відсутності протипоказань усім пацієнтам проводили коронароангіографію (КАГ) відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства «2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes» [12, 13]. Для даного дослідження використовували інтервенційну ангиографічну систему Infinix-sCore+INFX-8000V (InfinixVF-i/SP)/G3, Toshiba (Японія). Доступ до КА здійснювали через а. radialis; для контрастування судин використовували контрасти Ultravist 370 мг/мл, Omnipaque 350 мг/мл або Visipaque 320 мг/мл. Усі хворі підлягали ендovasкулярній чи хірургічній реваскуляризації міокарда. Відповідно до мети та поставлених завдань усі хворі були рандомізовані на групи: основну групу (ОГ) склали 60 (63,2%) пацієнтів із СІХС, поєднаною з ЦД 2-го типу, серед котрих, за даними КАГ, ураження однієї вінцевої артерії було в 15 (25%) осіб, кількасудинне ураження - у 45 (75%) пацієнтів; до групи порівняння (ГП) увійшло 35 хворих, у котрих анамнестично та документально підтверджена СІХС без ЦД 2-го типу, з односудинним вінцевим ураженням у 20 (57,1%) осіб, декількасудинним - у 15 (42,9%) обстежених. Серед обстежених ОГ переважали жінки - 43 особи (71,7%), а в ГП було більше чоловіків - 19 (54,3%). Середній вік пацієнтів ОГ становив (60,12±2,59) років, ГП - (64,03±1,12) років. Згідно з анамнезом хвороби та медичної документації, в ОГ середня тривалість ЦД 2-го типу складала (14,90±1,16) років, а ІХС тривала на момент надходження (9,03±1,99) років. Усі пацієнти ОГ з моменту встановлення діагнозу ЦД 2-го типу перебували на диспансерному спостереженні і вживали гіпоглікемізуючі ЛЗ згідно з рекомендаціями ендокринолога. Таким чином, ЦД є важливим і достовірним ФР у розвитку та прогресуванні ІХС (р<0,05). Тривалість СІХС у ГП складала (21,06±1,64) років. Групою контролю норми були 15 практично

здорових осіб (5 чоловіків та 10 жінок) середнього віку (59,73±2,46) років.

Діагностику та лікування вели згідно з Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» 02.03.2016 № 152 (зі змінами 23.09.2016 № 994) [14], рекомендацій European Society of Cardiology 2021 року та рекомендації 2022 року (American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America, Європейського кардіологічного товариства (ESC) та асоціації серцевої недостатності (HFA) 2021 року [15-17], рекомендацій ESC 2023 [18] та настанови Української асоціації фахівців із СН (2017) [19]. Діагноз ЦД 2-го типу діагностували відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет 2-го типу» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012) [17, 20]. Усі пацієнти приймали селективні β-адреноблокатори, інгібітори АПФ, дезагреганти, ліпідзнижувальну терапію, короткодійчі нітрати. Для нормалізації рівня глюкози в сироватці крові хворі ОГ додатково приймали гіпоглікемічну терапію згідно з рекомендаціями ендокринолога (метформін 1000 - 2000 мг/добу, гліклазид (діаглізид) 60 мг/добу та емпагліфлозин (джардинс)/дапагліфлозин (форксига) - 10 мг/добу). У комбінації гіпоглікемізуючої терапії віддавалася перевага поєднанню препаратів бігуанідів із селективними та зворотними інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iНЗКТГ2). Половині пацієнтів була застосована потрійна гіпоглікемізуюча терапія.

Холтерівське моніторування проводили за допомогою комплексу моніторингу електрокардіосигналів КАРДІОСЕНС К виробництва фірми «ХАІ-Medica» (м. Харків, Україна).

Вміст глюкози в сироватці крові досліджували з використанням реагентів ТОВ «Лаб-Універсум» (Україна). Глікований гемоглобін у сироватці крові визначали за допомогою набору реактивів ТОВ НВП «Філісит-Діагностика» (м. Дніпро, Україна).

Визначення рівня ТГ у сироватці крові проводили ферментативно-колометричним методом. Концентрацію ХС ЛПНЩ у сироватці крові здійснювали прямим, без осадження, ферментативним методом. Ліпідний спектр крові досліджуваних проводили з використанням набору реагентів ТОВ «Лаб-Універсум» (Україна) на аналізаторі «GBC Stat Fax 4500» (USA).

Кількість СРБ у сироватці крові визначали методом латексної аглютинації (СРБ-латекс-тест), використовуючи набір реактивів «Гранум» (Україна).

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів на персональному комп'ютері Pentium II із використанням пакета статистичних програм «Statistica 8.0» і пакета статистичних функцій «Microsoft Excel». Параметричні дані подавали як

Оригінальні дослідження

M±m.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі клінічних особливостей перебігу захворювання виявили, що скарги пацієнтів обох груп були неоднозначними. У хворих ОГ (СІХС: стенокардія напруги ФК ІІІ з СН ІІА ФК ІІІ із збереженою ФВ ЛШ та ЦД) напад стенокардії маніфестував больовим синдромом, але при цьому груднинний біль був не завжди стискаючим, давлячим, зрідка пекучим, супроводжувався задишкою, відчуттям посиленого серцебиття з перебоями в роботі серця та запамороченням, іррадіював у ліве плече, руку та міжлопатковий простір. Пацієнти із СІХС без супутнього ЦД 2-го типу більше скаржилися на стенокардитичний пекучий біль за грудниною з типовою іррадіацією в ліву частину тіла і менше виражені вегетативні прояви. Слід зауважити, що класичного пекучого болю за грудниною не відчував жоден пацієнт ОГ. Хворі скаржилися на відчуття “печіння” в грудях. Отже, у пацієнтів із СІХС на тлі ЦД часто спостерігалася стерта клінічна картина стенокардитичного болю або ж безсимптомний перебіг, що ускладнювало діагностику. Саме тому важливим методом своєчасної діагностики небезпечної для прогнозу безбольової ішемії міокарда було цілодобове ХМ.

Холтерівське моніторування ЕКГ проводили всім пацієнтам на тлі вживаної антиішемічної терапії, рекомендованої кардіологом за місцем проживання в індивідуально підбраному дозуванні. За показниками цілодобового ХМ у пацієнтів із стенокардією напруги ФК ІІІ (табл.1) середня ЧСС в осіб ОГ та ГП з односудинним ураженням КА була більшою, ніж у здорових, на 20,5% та 17,1% ($p<0,05$), відповідно. У пацієнтів ОГ та ГП з декількасудинним атеросклеротичним ураженням ЧСС була вищою на 28,7% та 21,5% ($p<0,05$), відповідно. Середня ЧСС при односудинному ураженні в осіб ОГ була на 10,3% менша, ніж у хворих з ураженням кількох КА, а у хворих ГП – на 5,2% ($p<0,05$). Показник максимальної ЧСС в обох досліджуваних групах з ураженням однієї КА перевищував на 25,0% і 20,6%, а з ураженням декількох вінцевих судин – на 30,7% та 25,4%, відповідно, аналогічний показник у групі здорових ($p<0,05$). Максимальна ЧСС у пацієнтів ОГ та ГП з однією ураженою КА була меншою на 7,7% та 6,0% від відповідного показника хворих з ураженням двох і більше КА ($p<0,05$). За мінімальною ЧСС різниця між групою здорових та хворих ОГ з одно- та багатосудинним ураженням становила 18,2% та 19,2%, а в таких же осіб ГП – на 15,9% та 17,2%, відповідно ($p<0,05$). Слід зауважити, що мінімальна ЧСС у хворих обох груп достовірно не відрізнялася при порівнянні залежно від числа атеросклеротично уражених КА ($p>0,05$), що ймовірно пов'язано з дією максимально можливої дози вживаних пацієнтами β -АБ.

Ішемізований міокард реагував, крім болю, збільшенням епізодів тахікардії, що було у 12 та 9 разів більше, ніж у здорових при багатосудинному ураженні пацієнтів обох груп ($p<0,05$). Змінювалась електрична

нестабільність ішемізованого міокарда – порівняно зі здоровими особами кількість надшлуночкових екстрасистол була більшою у пацієнтів ОГ та ГП при односудинному ураженні КА у 9 та 6 разів і при декількасудинному – в 11 та 8 разів, відповідно, ($p<0,05$). Аналогічна ситуація відзначалася із шлуночковими екстрасистолами, а саме число їх збільшилось у 10 та 7 разів при одно- і в 12 та 9 разів при кількасудинному ураженні КА ($p<0,05$).

Тривалість ST-епізодів у пацієнтів ОГ з односудинним ураженням КА на 25,8% була меншою, ніж у хворих з ураженням двох і більше КА, а в аналогічних пацієнтів ГП – на 18,0% ($p<0,05$). Слід зазначити, що у хворих із супутнім ЦД 2-го типу й ураженою одною вінцевою судиною ішемія міокарда тривала на 44,9%, а при ураженні декількох – на 50,2% довше порівняно з аналогічними пацієнтами без поєднаної ендокринної патології ($p<0,05$). У більшості випадків зафіксованої ішемії міокарда хворі ОГ не відзначали типової стенокардитичної картини. Протягом досліджуваної доби їх періодично турбував незначний давлячий біль за грудниною, втома та задишка, що має важливе діагностичне значення при діагностиці безбольової ішемії, характерної для СІХС із супутнім ЦД.

Важливою характеристикою перебігу ІХС і виникнення у пацієнтів загрозливих порушень серцевого ритму є тривалість інтервалу QT. Відомо, що за умови подовження інтервалу QT ≥ 440 мс виникає електрична нестабільність міокарда. На тлі застосованої фармакотерапії загрозливих значень даного інтервалу не зафіксовано в жодного з пацієнтів, проте відзначалась тенденція до більших значень у всіх осіб відносно здорових ($p<0,05$), що ймовірно пов'язано із застосуванням антиішемічних ЛЗ у високих дозах.

Згідно із сучасними поглядами, СРБ є не лише чутливим маркером запалення, а й відіграє важливу роль у патогенезі та прогресуванні процесів судинного ураження, виникненні та дестабілізації атеросклеротичних бляшок в артеріях [21]. На момент дестабілізації ІХС всім пацієнтам визначені показники сироватки крові, підвищення рівня яких має важливе діагностичне значення в прогнозі виникнення ускладнень даної серцево-судинної патології (табл. 2). Установлена залежність між процесами запалення та ушкодженням атеросклерозом судинної стінки. На момент дестабілізації кардіальної патології у пацієнтів ГП, на відміну від осіб ОГ, рівень глюкози в крові був у межах норми, проте у всіх хворих він був достовірно вищим від такого ж значення здорових ($p<0,05$). Згідно з детальним аналізом амбулаторних та медичних карт стаціонарного хворого, всі пацієнти приймали ліпідзнижувальну терапію. Встановлено, що 8 пацієнтів ОГ з ураженням однієї КА приймали розувастатин у дозі $16,25\pm 5,18$ мг/добу та 33 особи з цієї ж групи з декількасудинним атеросклеротичним ураженням вінцевих судин – $19,09\pm 2,92$ мг/добу; решту хворих цієї групи з ураженою одною та декількома КА приймали аторвастатин у дозуванні –

Таблиця 1

Показники цілодобового холтерівського моніторингу хворих на СІХС: стенокардія напруги ФК ІІІ з СН ІА ФК ІІІ із збереженою ФВ ЛШ залежно від наявності/відсутності ЦД 2-го типу та кількості уражених КА, (M±m)

| Показники | Здорові, n = 15 | ОГ | | ГП | |
|---|--------------------|---|---|---|---|
| | | Ураження 1 КА, n = 15 | Ураження 2 і більше КА, n = 45 | Ураження 1 КА, n = 20 | Ураження 2 і більше КА, n = 15 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Середня ЧСС/ хв | 66,13±2,07 | 83,20±2,37 p ₂₋₃ <0,05 | 92,78±2,08 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 79,80±1,94 p ₂₋₅ <0,05 | 84,22±2,05 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05 |
| Максимальна ЧСС/ хв | 88,40± 2,85 | 117,87± 1,92 p ₂₋₃ <0,05 | 127,64±2,53 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 111,40±2,35 p ₂₋₅ <0,05 | 118,53±2,07 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05 |
| Мінімальна ЧСС/хв | 55,20± 1,78 | 45,13± 0,10 p ₂₋₃ <0,05 | 44,60±1,47 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ >0,05 | 46,45± 1,10 p ₂₋₅ <0,05 | 45,73±1,49 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ >0,05 |
| Тахікардії, число/ 24 год | 4,40± 1,45 | 43,80± 2,98 p ₂₋₃ <0,05 | 53,24±3,00 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 31,35± 2,39 p ₂₋₅ <0,05 | 39,00±2,17 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05 |
| НШЕ, число/ 24 год | 220,40± 13,37 | 1972,93± 64,70 p ₂₋₃ <0,05 | 2525,09±87,26 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 1311,25± 47,63 p ₂₋₅ <0,05 | 1808,67±68,06 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05 |
| ШЕ, число/ 24 год | 247,27± 8,33 | 2384,27± 91,93 p ₂₋₃ <0,05 | 2994,04±43,38 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 1791,00± 85,86 p ₂₋₅ <0,05 | 2202,47±89,80 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05 |
| Тривалість депресії ST _≥ 1мм/елевації ST _≥ 2 мм/24 год, хв, р, Δ%; | 0 | 134,07± 6,49 p ₂₋₃ <0,05 | 180,73±6,85 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 73,90± 3,51 p ₂₋₅ <0,05 | 90,07±3,03 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05 |
| Тривалість інтервалу QT сер, мс | 356,67± 4,32 | 394,27± 6,41 p ₂₋₃ <0,05 | 401,02±6,01 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ >0,05 | 379,30± 3,91 p ₂₋₅ <0,05 | 383,20±3,53 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ >0,05 |

Таблиця 2

Характеристика системної імунізопальної активності у хворих на СІХС: стенокардія напруги ФК ІІІ з СН ІА ФК ІІІ із збереженою ФВ ЛШ залежно від наявності/відсутності ЦД 2-го типу та кількості уражених КА, (M±m)

| Показники | Здорові, n = 15 | ОГ | | ГП | |
|-----------------------|--------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|---|
| | | Ураження 1 КА, n = 15 | Ураження 2 і більше КА, n = 45 | Ураження 1 КА, n = 20 | Ураження 2 і більше КА, n = 15 |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,49±0,15 | 6,42±0,08 p ₂₋₃ <0,05 | 6,92±0,09 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 5,06±0,13 p ₂₋₅ <0,05 | 5,14±0,18 p ₂₋₆ <0,05 |
| НbA _{1c} , % | 4,52±0,11 | 6,86±0,12 p ₂₋₃ <0,05 | 7,02±0,07 p ₂₋₄ <0,05 | 5,18±0,13 p ₂₋₅ <0,05 | 5,21±0,14 p ₂₋₆ <0,05 |
| ХС ЛПНЩ, ммоль/л | 2,48±0,09 | 3,01±0,09 p ₂₋₃ <0,05 | 3,33±0,27 p ₂₋₄ <0,05 | 2,72±0,07 p ₂₋₅ <0,05 | 2,76±0,06 p ₂₋₆ <0,05 |
| ТГ, ммоль/л | 1,30±0,07 | 2,59±0,08 p ₂₋₃ <0,05 | 2,88±0,10 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 2,39±0,08 p ₂₋₅ <0,05 | 2,55±0,06 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05 |
| СРБ, мг/л | 4,96±0,16 | 7,89±0,16 p ₂₋₃ <0,05 | 8,53±0,23 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05 | 6,36±0,11 p ₂₋₅ <0,05 | 6,79±0,08 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05 |

Оригінальні дослідження

31,43±10,69 мг/добу та 36,67±7,78 мг/добу, відповідно. Пацієнти ГП з одно- та декількасудинним коронарним ураженням одержували розувастатин, відповідно, у дозуваннях – 15,56±5,27 мг/добу та 18,33±4,02 мг/добу. Решту хворим цієї групи був призначений аторвастатин у дозуванні – 27,27±10,09 мг/добу та 35,56±8,82 мг/добу, відповідно до ураження однієї та кількох судин серця.

Таким чином, на тлі вживаної ліпідзнижувальної терапії зміни в ліпідному складі крові у хворих обох порівнюваних груп були неоднозначними і не досягли бажаного значення згідно з рекомендаціями ESC (2023) [22, 23]. Кількість ХС ЛПНЩ у сироватці крові була більшою, ніж у здорових, в 1,8 раза при ураженні однієї КА та у 2 та 1,8 раза при ураженні кількох КА, відповідно ($p<0,05$). Це, ймовірно, можна пояснити тим, що за умов використання сучасних β -АБ у високих дозах вони діють як неселективні, тобто можуть викликати певні метаболічні ефекти [24]. Важливе значення в розвитку атерогенезу беруть участь тригліцериди (ТГ), а саме гіпертригліцеридемія як незалежний фактор розвитку коронарного атеросклерозу. Саме тому нами проаналізовано рівень ТГ у сироватці крові у всіх пацієнтів. Установлений підвищений рівень даного показника у всіх хворих, особливо із супутнім ЦД 2-го типу та декількасудинним ураженням вінцевих судин. Так, величина ТГ у пацієнтів ОГ та ГП з односудинним ураженням КА була більшою, ніж у здорових на 49,8% та 45,6% ($p<0,05$), відповідно. У пацієнтів ОГ та ГП з декількасудинним атеросклеротичним ураженням рівень даного показника був вищим на 54,9% та 49,0% ($p<0,05$), відповідно. Відомим є факт, що антиатеросклеротичні препарати із групи статинів практично не впливають на зниження рівня ТГ у сироватці крові, тому доцільним було б призначити таким хворим тригліцеридзнижувальні препарати, а саме омега-3 поліненасичені жирні кислоти/інші гіполіпідемічні засоби.

Кількість СРБ у хворих на ОГ і ГП у випадку ураження однієї КА в 1,6 та 1,3 раза була вищою від такого ж показника здорових, а при ураженні двох і більше КА – в 1,7 та 1,4 раза, відповідно ($p<0,05$). Збільшення вмісту СРБ у сироватці крові залежало від кількості пошкоджених КА та наявності ЦД 2-го типу в досліджуваних осіб. Так, кількість СРБ у сироватці крові пацієнтів ОГ та ГП з ураженням двох і більше КА перевищувала вміст СРБ у хворих з ураженою однією КА на 7,5% та 6,3%, відповідно ($p<0,05$). Слід зауважити, що супутній ЦД 2-го типу є важливим фактором активації системного запалення, оскільки рівень СРБ у таких хворих з ураженням однієї КА був вищим від кількасудинного ураження вінцевих судин у пацієнтів без наявної даної ендокринної патології на 13,9% ($p<0,05$).

Таким чином, ЦД 2-го типу – незалежний чинник розвитку ІХС, а рівень глюкози плазми натще та підвищення вмісту глікованого гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}) значимо пов'язані з прогресуванням кардіальної патології і збільшенням небезпеки

розвитку серцево-судинних катастроф - таких як інфаркт міокарда, порушення ритму, дестабілізація ІХС та зростання класу ХСН і її декомпенсація, що, у свою чергу, має високий ризик летального результату.

Стабільна ІХС, особливо з поєднаним ЦД, є захворюванням, яке заслуговує на особливу увагу лікаря щодо індивідуального підходу та раціонального лікування конкретного пацієнта, беручи до уваги особливості патогенезу та перебіг і прогресування даної патології. Тому перспективним у дослідженні є вивчення динаміки показників клінічного стану та показників системного запалення СІХС з комбінованим високоефективним лікуванням, а саме – ревааскуляризацією міокарда та подальшою тривалою стандартною фармакотерапією.

Висновки

1. Цукровий діабет є серйозним фактором ризику атеросклерозу вінцевих судин і стабільною ішемічною хворобою серця, яка розвивається достовірно у молодшому віці, має нетиповий клінічний перебіг, веде до прогресування серцевої недостатності, у зв'язку з чим потребує інформативних методів обстеження.

2. Холтерівське моніторування підтверджує атипівність перебігу стабільної ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет, виявляючи збільшення тривалості безболівої ішемії й порушення ритму серця, що корелює з кількістю уражених коронарних артерій. Це один із найінформативніших методів оцінки ризику раптової серцевої смерті.

3. Добовий моніторинг ЕКГ повинен стати рутинною практикою обстеження кожного пацієнта із цукровим діабетом, незважаючи на відсутність скарг на кардіалгію чи змін на ЕКГ.

4. Для встановлення прогнозу перебігу стабільної ішемічної хвороби серця, своєчасного направлення на індивідуалізоване лікування доцільний контроль вмісту С-реактивного білка у сироватці крові, який збільшується пропорційно до тяжкості перебігу захворювання та чисельності уражених коронарних артерій, і показників вуглеводного і ліпідного обмінів.

5. Із метою запобігання розвитку та прогресування серцево-судинних ускладнень коморбідність СІХС і ЦД 2-го типу потребує жорсткого контролю за рівнем глікованого гемоглобіну й глюкози крові шляхом поєднання бігуанідів із селективними та зворотними інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iN3KTT2) та ліпідкорегувальної терапії – з включенням статинів і препаратів ненасичених жирних кислот.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується розширити і поглибити вивчення ролі та взаємозв'язку різних ланок патогенезу ІХС у хворих із супутнім ЦД 2-го типу. Важливе значення буде надаватися вивченню ендотеліальної дисфункції у формуванні ускладнень ІХС на тлі ЦД 2-го типу та опрацюванні способів модифікації наявних порушень. Важливим буде визначення типів діастолічної дисфункції міокарда

лівого шлуночка та їхніх взаємозв'язків із типами дисліпідемій у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу, що дасть змогу поліпшити діагностику, спрогнозувати перебіг і застосувати адекватну фармакотерапевтичну тактику в цієї категорії осіб.

Список літератури

1. Батюх ОВ, Новак-Мазепа ХО, Харківська ТВ, Пак АІ. Прогнозування впливу порушень сну і депресії на розвиток серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Вісник медичних і біологічних досліджень. 2020;3:145-52. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11326.
2. Олейніченко ЖМ. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Суми: Сумський державний університет, медичний інститут; 2016. 40 с.
3. Власенко МВ, Місюра КВ. Сучасний погляд на ураження серцево-судинної системи при цукровому діабеті і методи їх корекції: фокус на діабетичну кардіоміопатію: наукова монографія для студентів, лікарів-інтернів та лікарів широкого профілю. Харків: ХНМУ; 2020. 234 с.
4. Нишук-Олійник НБ. Оптимізація лікування стабільної ішемічної хвороби серця у разі супутнього цукрового діабету 2-го типу з використанням кверцетину та емплагліфозину. Науковий вісник Ужгородського університету. 2022;1:31-8. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-1-11>.
5. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО. Цукровий діабет і хронічний коронарний синдром. Здоров'я України. 2020;24:56-7.
6. Мигович МВ, Ковальчук РА, Баган УР, Світлик ГВ, Бабляк СД. Безбольова ішемія міокарда у пацієнтів з гострим коронарним синдромом за наявності цукрового діабету. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2.1):35-41. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.1.35>.
7. Прохорова ОО, Бринза МС. Безбольова ішемія міокарда у пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу на прикладі клінічного випадку. Медицина невідкладних станів. 2021;17(4):39-42. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237725>.
8. Стаднік СМ. Клініко-патогенетичні аспекти безбольової ішемії міокарда. Здоров'я України. 2015;6:32-3.
9. Хвисьок МО. Оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу на підставі вивчення Р-селектину та галектину-3. Харків: Харківський національний медичний університет; 2018. 146 с.
10. Рябуха ВВ. Хронічне запалення, асоційоване з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та кардіоваскулярним ризиком, як мішень для терапевтичних втручань. Частина 1. Медицина сьогодні і завтра. 2018;4:44-50.
11. Жарінов ОЙ, Куць ВО, Тхор НВ. Навантажувальні проби в кардіології. Київ: Медицина світу; 2006. 89 с.
12. 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.
13. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021;42(1):17-96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
14. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) Стабільна ішемічна хвороба серця. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №152 від 02.03.2016 року.
15. Волошина ОБ, Дукова ОР, Балашова ІВ, Лисий ІС. Оновлені Європейські (2021) та Американські (2022) класифікації хронічної серцевої недостатності: що важливо для практикуючого лікаря. Практикуючий лікар. 2022;11(2-3):23-8.
16. 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. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
17. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):895-1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
18. Мітченко ОІ. Серцево-судинні захворювання, дисліпідемія і цукровий діабет – реалізація рекомендацій ESC, 2023. Здоров'я України. 2023;6:3-6.
19. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). Київ; 2017. 65 с. Доступно: <https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendaciyi-hsn-a6-ost.pdf>.
20. Федоров СВ, Нишук-Олійник НБ. Клінічні особливості поєданого перебігу стабільної ішемічної хвороби серця та цукрового діабету. Здоров'я суспільства. 2017;6(4):104-8. DOI: 10.22141/2306-2436.6.4.2017.123504.
21. Стаднік СМ, Лафаренко ВА. Роль системного запалення у морфогенезі ураження артеріальної системи. Ліки України. 2016;3:11-5.
22. Купновицька ІГ, Романишин НМ, Клименко ВІ, Калугіна СМ, Краснопольський СЗ. Клінічні особливості перебігу та функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєдану з цукровим діабетом 2-го типу, залежно від кількості уражених коронарних артерій. Art of Medicine. 2023;4:60-8. DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.60.
23. Караченцев ЮІ, Кравчун ПП. Новітні стандарти ведення цукрового діабету (за матеріалами рекомендацій ESC, 2023). Здоров'я України. 2023;19:12-3. Доступно: <https://health-ua.com/article/75091-novtn-standarti-vedennya-tcukrovogodabetu-zamaterialami-rekomendatcej-ESC-20>.
24. Радченко ОМ. Ефекти β-блокаторів на вуглеводний та ліпідний метаболізм. Здоров'я України. 2023;4-5:8-9. Доступно: <https://health-ua.com/article/72289-efekti-blokatorv-na-vuglevodnij-ta-lpdnij-metabolizm>.

References

1. Batiukh OV, Novak-Mazepa KhO, Kharkov'ska TV, Pak AI. Prohnozuvannia vplyvu porushen' snu i depresii na rozvytok sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan' u patsientiv iz tsukrovym diabetom 2-ho typu [Prediction of the impact of sleep disorders and depression on the development of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes]. Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen'. 2020;3:145-52. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2020.3.11326. (in Ukrainian).
2. Oleinichenko ZhM. Osoblyvosti klinichnoho perebihu ishemichnoi khvoroby sertsia u khvorykh na tsukrovyi diabet 2-ho typu [Features of the clinical course of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes]. Sumy: Sums'kyi derzhavnyi universytet,

- medychnyi instytut; 2016. 40 p. (in Ukrainian).
3. Vlasenko MV, Misiura KV. Suchasnyi pohliad na urazhennia sertsevo-sudynnoi systemy pry tsukrovomu diabeti i metody yikh korektsii: fokus na diabetychnu kardiomiopatiiu: naukova monohrafiia dlia studentiv, likariv-interniv ta likariv shyrokooho profilii [A modern view of damage to the cardiovascular system in diabetes and methods of their correction: focus on diabetic cardiomyopathy: a scientific monograph for students, interns and general practitioners]. Kharkiv: KhNMU; 2020. 234 p. (in Ukrainian).
4. Nyschuk-Oliinyk NB. Optyimizatsiia likuvannia stabil'noi ishemichnoi khvoroby sertsia u razi suputn'oho tsukrovoho diabetu 2-ho typu z vykorystanniam kvartetynu ta empahliflozynu [Optimizing the treatment of stable coronary heart disease in the setting of concomitant type 2 diabetes using quercetin and empagliflozin]. Naukovyi visnyk Uzhhorods'koho universytetu. 2022;1:31-8. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-1-11>. (in Ukrainian).
5. Serhiienko VO, Serhiienko OO. Tsukrovyi diabet i khronichnyi koronarnyi syndrome [Diabetes and chronic coronary syndrome]. Zdorov'ia Ukrainy. 2020;24:56-7. (in Ukrainian).
6. Myhovych MV, Kovalchuk RA, Bahan UR, Svitlyk HV, Babliak SD. Bezbol'ova ishemii miokarda u patsientiv z hostryim koronarnym syndromom za naiavnosti tsukrovoho diabetu [Painless myocardial ischemia in patients with acute coronary syndrome in the presence of diabetes]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrain'skoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2023;23(2.1):35-41. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.1.35>. (in Ukrainian).
7. Prokhorova OO, Brynza MS. Bezbol'ova ishemii miokarda u patsienta z tsukrovym diabetom 2-ho typu na prykladi klinichnoho vypadku [Painless myocardial ischemia in a patient with type 2 diabetes on the example of a clinical case]. Medytsyna nevidkladnykh staviv. 2021;17(4):39-42. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.4.2021.237725>. (in Ukrainian).
8. Stadnik SM. Kliniko-patohenetychni aspekty bezbol'ovoi ishemii miokarda [Clinical and pathogenetic aspects of painless myocardial ischemia]. Zdorov'ia Ukrainy. 2015;6:32-3. (in Ukrainian).
9. Khvysiuk MO. Optyimizatsiia likuvannia khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia v poiednanni z tsukrovym diabetom 2-ho typu na pidstavi vyvchennia P-selektynu ta halektynu-3 [Optimization of the treatment of patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus based on the study of P-selectin and galectin-3]. Kharkiv: Kharkiv's'kyi natsional'nyi medychnyi universytet; 2018. 146 p. (in Ukrainian).
10. Riabukha VV. Khronichne zapalennia, asotsiirovane z ozhyrinniam, tsukrovym diabetom 2-ho typu ta kardiovaskuliarnym ryzykom, yak mishen' dlia terapevtychnykh vtruchan'. Chastyna 1 [Chronic inflammation associated with obesity, type 2 diabetes and cardiovascular risk as a target for therapeutic interventions. Part 1]. Medytsyna s'ohodni i zavtra. 2018;4:44-50. (in Ukrainian).
11. Zharinov OI, Kuts' VO, Tkhor NV. Navantazhuval'ni proby v kardiologii [Loading tests in cardiology]. Kyiv: Medytsyna svitu; 2006. 89 p. (in Ukrainian).
12. 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.
13. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J. 2021;42(1):17-96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa605.
14. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) Stabil'na ishemichna khvoroba sertsia [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care (UKPMD) Stable ischemic heart disease. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 152 of 03.02.2016. (in Ukrainian).
15. Voloshyna OB, Dukova OR, Balashova IV, Lysyi IS. Onovleni Yevropeis'ki (2021) ta Amerykans'ki (2022) klasyfikatsii khronichnoi sertsevoi nedostatnosti: scho vazhlyvo dlia praktykuiuchoho likaria [Updated European (2021) and American (2022) classifications of chronic heart failure: what is important for the practitioner]. Praktykuiuchy likar. 2022;11(2-3):23-8. (in Ukrainian).
16. 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.
17. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):895-1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
18. Mitchenko OI. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia, dyslipidemii i tsukrovyi diabet – realizatsiia rekomendatsii ESC, 2023 [Cardiovascular diseases, dyslipidemia and diabetes - implementation of ESC recommendations, 2023]. Zdorov'ia Ukrainy. 2023;6:3-6. (in Ukrainian).
19. 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)]. Kyiv; 2017. 65 p. Available from: <https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendaciyi-hsn-a6-ost.pdf>. (in Ukrainian).
20. Fedorov SV, Nyschuk-Oliinyk NB. Klinichni osoblyvosti poiednanoho perebihu stabil'noi ishemichnoi khvoroby sertsia ta tsukrovoho diabetu [Clinical features of the combined course of stable coronary heart disease and diabetes]. Zdorov'ia suspil'stva. 2017;6(4):104-8. DOI: 10.22141/2306-2436.6.4.2017.123504. (in Ukrainian).
21. Stadnik SM, Lafarenko VA. Rol' systemnoho zapalennia u morfohenezi urazhennia arterial'noi systemy [The role of systemic inflammation in the morphogenesis of damage to the arterial system]. Liky Ukrainy. 2016;3(199):11-5. (in Ukrainian).
22. Kupnovyts'ka IH, Romanyshyn NM, Klymenko VI, Kaluhina SM, Krasnopol's'kyi SZ. Klinichni osoblyvosti perebihu ta funktsional'nyi stan sertsevo-sudynnoi systemy u khvorykh na stabil'nu ishemichnu khvorobu sertsia, poiednanu z tsukrovym diabetom 2-ho typu, zalezho vid kil'kosti urazhenykh koronarnykh arterii [Clinical features of the course and functional state of the cardiovascular system in patients with stable coronary heart disease combined with type 2 diabetes, depending on the number of affected coronary arteries]. Art of Medicine. 2023;4:60-8. DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.60. (in Ukrainian).
23. Karachentsev YuI, Kravchun PP. Novitni standarty vedennia tsukrovoho diabetu (za materialamy rekomendatsii ESC, 2023) [The latest standards of diabetes management (based on ESC recommendations, 2023)]. Zdorov'ia Ukrainy. Available from: <https://health-ua.com/article/75091-novtn-standarty-vedennya-tcukrovogodabetu--zamaternalami-rekomendatej-ESC-20>. (in Ukrainian).
24. Radchenko OM. Efekty β -blokatoriv na vuhlevodnyi ta lipidnyi metabolism [Effects of β -blockers on carbohydrate and lipid

metabolism]. *Zdorov'ia Ukrainy*. 2023;4-5:8-9. Available from: <https://health-ua.com/article/72289-efekti-blokatorv-na-vuglevodnij-ta-lpdnij-metabolzm>. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Купновицька І. Г. – д-р мед. наук, професорка, завідувачка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-6997-460X

Романишин Н. М. – канд. мед. наук, асистентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-0243-2638

Калугіна С. М. – канд. мед. наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-3350-119X

Клименко В. І. – канд. мед. наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: 0000-0001-8503-221X

Краснопольський С. З. – канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: 0009-0002-7312-1818

Фітковська І. П. – канд. мед. наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-6596-536X

Губіна Н. В. – канд. мед. наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: 0000-0001-6049-8865

Вівчаренко М. П. – асистентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. ORCID ID: 0009-0007-9092-837X

Information about the authors

Kupnovytska Iryna – Professor, MD, PhD in Medical Science, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-6997-460X

Romanyshyn Nelia – PhD in Medical Science, Assistant Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-0243-2638

Kalugina Svitlana – MD, PhD in Medical Science, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-3350-119X

Klymenko Vira – MD, PhD in Medical Science, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-8503-221X

Krasnopolsky Sergej – MD, PhD in Medical Science, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID: 0009-0002-7312-1818

Fitkovska Iryna – MD, PhD in Medical Science, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-6596-536X

Gubina Nataliia – MD, PhD in Medical Science, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-6049-8865

Vivcharenko Maria – Assistant Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine. ORCID ID: 0009-0007-9092-837X

Надійшла до редакції 09.01.24

Рецензент – проф. Тащук В.К.

© І.Г. Купновицька, Н.М. Романишин, С.М. Калугіна, В.І. Клименко, С.З. Краснопольський, І.П. Фітковська, Н.В. Губіна, М.П. Вівчаренко, 2024

КЛІНІКО-ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИСТРЕСУ ОСІБ, ЯКІ БУЛИ ВИМУШЕНІ ПЕРЕЇХАТИ ЧЕРЕЗ ВІЙНУ**О.С. Аврамчук, Н.В. Гринько, Ю.В. Герман**

Український Католицький Університет, м. Львів, Україна

Ключові слова: депресія, тривожні розлади, ПТСР, емоційне уникнення, порушення психосоціального функціонування, міжособистісні проблеми.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 28-34.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.5

E-mail:

avramchuk.md@ucu.edu.ua;

grinko@ucu.edu.ua;

yuliia.herman@ucu.edu.ua

Резюме. Психологічні наслідки війни та конфліктів мають серйозний вплив на психічне здоров'я населення, зокрема на тих, хто змушений переїхати через них. Існує висока поширеність розладів психічного здоров'я серед цивільного населення, залученого до захисту та бойових дій, що вимагає систематичного скринінгу та надання підтримки тим, хто потребує лікування. Наукові дослідження та клінічна практика підтверджують необхідність надання довготривалої медико-психологічної підтримки та супроводу для зменшення негативних наслідків травматичного досвіду війни та переїзду.

Мета роботи - дослідити та вивчити клініко-психологічні особливості осіб, які вимушені були переїхати через війну впродовж 2022 року з метою надання рекомендацій щодо медико-психологічної допомоги та підтримки.

Матеріал і методи. У дослідженні використані діагностичні інтерв'ювання, побудовані на скринінгових методиках оцінки психічного стану, зокрема депресії, тривожних станів, впливу травматичних подій та оцінки психоемоційного дистресу в робочій та повсякденній діяльності. Дослідження доповнено методикою SCL-90-R, що сприяло кращому узагальненню даних про психічний стан, і методикою AAQ-II, що дозволило оцінити схильність до емоційного уникнення як механізму порушень психічної адаптації.

Результати. Продемонстровано наявність клінічно значущої тривожно-депресивної симптоматики, що асоціюється з впливом травматичних подій та зумовлює психоемоційний дистрес у повсякденному житті. Описано фактори-предиктори, які зумовлюють дистрес та порушення психосоціального функціонування у різних сферах і можуть бути використані як цілі для медико-психологічних інтервенцій. Представлено аналіз відмінностей за статтю.

Висновки. Основними предикторами дистресу в робочій та повсякденній діяльності виявлено вплив травматичного досвіду, схильність до емоційного уникнення та симптоми депресивних станів. Чоловіки переважали по рівню дистресу в значущих сферах, що пов'язані з роботою та підтриманням побуту. Медико-психологічні інтервенції розвитку усвідомлених стратегій опанування дистресу та подолання емоційного уникнення є перспективними для подальших досліджень та клінічної практики.

CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL FEATURES OF DISTRESS IN PERSONS WHO WERE FORCED TO MOVE DUE TO THE WAR**O.S. Avramchuk, N.V. Grynko, Yu.V. Herman**

Key words: depression, anxiety disorders, PTSD, emotional avoidance, impaired psychosocial functioning, interpersonal problems.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 1 (109). P. 28-34.

Resume. Aim – to investigate and study the clinical and psychological characteristics of persons who were forced to move due to the war in 2022 to provide recommendations for medical and psychological care and support.

Material and methods. Diagnostic interviews used in the study are based on screening methods for assessing mental status, in particular depression, anxiety states, the impact of traumatic events, and assessment of psycho-emotional distress in work and everyday activities. The study was supplemented with the SCL-90-R method, which contributed to a better generalization of data on the mental state, and the AAQ-II method, which made it possible to assess the tendency to emotional avoidance as a mechanism of mental adaptation disorders.

Results. The presence of clinically significant anxiety-depressive symptoms associated with the impact of traumatic events and causing psycho-emotional

distress in everyday life has been demonstrated. Predictor factors determining distress and psychosocial functioning in various areas are described and can be used as targets for medical and psychological interventions. An analysis of gender differences is presented.

Conclusions. *The main predictors of distress in work and everyday activities were found to be the impact of traumatic experience, tendency to emotional avoidance, and symptoms of depressive states. Men prevailed in the level of distress in significant areas related to work and household maintenance. Medical-psychological interventions for the development of conscious strategies for coping with distress and overcoming emotional avoidance are promising for further research and clinical practice.*

Вступ. Актуальні події воєнного стану зумовлюють постійне відчуття напруги, надмірної пильності, ангедонії та виснаженості. За об'єктивних обставин адаптації до надзвичайних подій, люди можуть демонструвати вразливість до тих викликів і проблем, з якими мали досвід раніше, включаючи проблеми з психічним здоров'ям.

Наукові дослідження та спостереження клінічної практики засвідчують як серйозні наслідки, які приносить війна: необхідність переміщення (евакуації) у межах країни чи виїзд за кордон, розлука із сім'єю та втрата близьких можуть впливати на психічне здоров'я людей [1]. Військові дії та конфлікти можуть призводити до постійного дистресу, пережиття травми та психічної нестійкості, які часто не можуть бути повністю описані в типових скаргах або мають відтермінований характер проявів. Оскільки люди в часі війни мають досвід різних проблем, як труднощі в підтриманні сну, повторювані спогади, тривога, і використовують неадаптивні стратегії опанування (переживання) горя чи гніву, часто постає питання доготривалої медико-психологічної підтримки чи супроводу.

Важливо відзначити, що впродовж останнього десятиліття в Україні багато цивільних осіб були залучені до захисту та бойових дій. Дослідження вказують, що психоемоційні зміни, які проявляються як виснаженість, депресія, клінічна тривога, гнів та почуття самотності, і корелюють із віком, соціальним статусом та статтю, є очікуваними наслідками пережитого травматичного досвіду [2]. Варто відзначити, що зміни в психоемоційному стані також асоціюються з аспектами особистісної витривалості та є наслідком копінг стратегій опанування травматичного чи перитравматичного досвіду [3]. Дослідження Predko V, Schabus M, та Danyliuk I продемонструвало, що частина українського населення (вибірка дослідження склала 608 осіб) має низький рівень особистої витривалості, що може зумовлювати додатковий емоційний дискомфорт, робить цих людей більш вразливими до стресу та хвороб [3]. Автори статті коментують цей механізм з огляду на схильність до «дистанціювання від проблеми», що в довгостроковій перспективі є «руйнівним» захисним механізмом. Важливо також враховувати, що кожна людина демонструє власні механізми подолання, який, на жаль, може включати негативні звички та залежності від алкоголю,

наркотиків, насильства або азартних ігор. Відзначено, що використання психоактивних та психотропних речовин (включно зі вживанням алкоголю, знеболювальних та снодійних) збільшується зі зростанням почуття самотності, а також пов'язані зі персистувальним страхом, почуттям вигорання та низькою психологічною стійкістю [2].

Висока поширеність розладів психічного здоров'я серед населення вказує на те, що необхідно проводити систематичний скринінг та надавати підтримку тим, хто потребує лікування [4]. Це важливий аспект реабілітації після військових конфліктів і війн, який необхідно враховувати при розробці програм і політики підтримки вразливих груп населення, що зумовлює актуальність досліджень.

Мета роботи - дослідити та вивчити клініко-психологічні особливості осіб, які вимушені були переїхати через війну впродовж 2022 року з метою надання рекомендацій щодо медико-психологічної допомоги та підтримки.

Матеріал і методи. Вибірку склала 401 людина, які вимушені були переїхати через війну й зверталися за психологічною чи психіатричною допомогою в межах волонтерських проєктів медичної допомоги чи проєктів психосоціальної підтримки в амбулаторних умовах. 66% вибірки склали жінки, середній вік 28,3 року. Первинні консультації проводилися лікарем-психіатром чи лікарем-психологом, у межах яких особи надали інформовану згоду на анонімне використання даних скринінгового опитування та результатів заповнених психодіагностичних методик оцінки психічного стану. Всі процедури відповідали етичним нормам досліджень з участю людей і були проведені відповідно до принципів Гельсінської декларації.

На першому етапі використано напівструктуроване інтерв'ювання, що базувалося на запитаннях методик для скринінгу депресивного стану – PHQ-9, клінічних симптомів тривожних розладів – GAD-7, впливу травматичних подій – IES-R та психоемоційного дистресу – WS&S [5]. На другому етапі між консультаційними зустрічами пропонувалося пройти онлайн-опитування, що містило запитання з методик – SCL-90-R та PSS-10 (загалом 100 запитань) [6, 7]. Під час наступної зустрічі додатково використовувався опитувальник – AAQ-II [8]. Оскільки всі опитувальники містять інструкції щодо оцінки психоемоційного стану від кількох тижнів до

Оригінальні дослідження

останнього місяця, тому тривалість між зустрічами в кілька днів та зміни на момент зустрічей під впливом призначеного медикаментозного лікування не передбачались як не суттєві.

Результати дослідження та їх обговорення.

Ознаки клінічних симптомів вказують на наявність клінічно-значущих проявів тривожно-депресивних станів помірного ступеня та підвищеного рівня суб'єктивного дистресу під впливом травматичних подій/обставин: PHQ-9 10,89 (3,67); GAD-7 10,14 (3,49) та IES-R 26,05 (5,65). Рівень за шкалою IES-R вважається значущим для скринінгу ПТСР чи розладів, асоційованих із травматичним досвідом за умови виконання усіх інших критеріїв діагностики, зокрема досвіду пережиття подій чи обставин, які загрожували життю.

Дані скринінгу під час первинного інтерв'ювання узгоджуються з результатами за опитувальником симптомологічного дистресу, а показники кореляції є статистично значущими (при $p < 0,05$, див. табл. 1).

Аналіз предикторів дистресу в робочій діяльності та підтриманні працездатності (див. табл. 3) вказує, що високі бали на показниках пережиття впливу травматичних подій (IES-R) та симптомів психічних розладів (зокрема скарг на нав'язливі тривожні переживання та стійкий пригнічений настрій, за SCL-90-R субшкали OCD та DEP відповідно) зумовлюють ризик виникнення додаткового дистресу на робочому місці через психологічні та емоційні труднощі, які вони засвідчують. Клінічні ознаки депресивних станів, самі по собі, можуть поглиблювати стрес та втому, що впливатиме на продуктивність та ефективність на робочому місці. Поруч із цим низькі бали на показниках прийняття емоційних змін та стресу (AAQ-II) можуть свідчити про знижену здатність до адаптації та ефективного управління стресом на робочому місці. Слід вказати, що ще одним предиктором виступив вік. Оскільки досліджувана група складалася з людей, які вимушені були переїхати через війну, то, змінюючи не тільки місце проживання, вони змушені були змінювати робоче середовище, часом професію чи спосіб матеріального заробітку. На нашу думку, прямо пропорційні кореляції між віком та рівнем дистресу в робочій діяльності вказують, що чим старша людина, тим важче було адаптуватися до нових обставин. І незважаючи, що досвід міг виступати протективним фактором, необхідність змінювати типові робочі звички та проходити додаткове навчання, невизначеність щодо можливостей та подальших перспектив (включаючи тривогу щодо військового призову серед чоловіків), і зацікавленість роботодавців у більш молодих фахівцях могли зумовлювати дистрес, пов'язаний із підтримання працездатності.

Аналіз предикторів дистресу, що виникає в процесі підтримання побуту та виконання повсякденних справ (див. табл. 3) вказує, що вплив досвіду травматичних подій і загальний рівень психопатологічних симптомів (GSI за SCL-90-R) можуть свідчити на наявність широкого спектра психологічних проблем. Ці проблеми включають ознаки, відповідні клінічній

картині посттравматичного стресового розладу (ПТСР), а також депресію, тривогу та інші психічні розлади, які можуть суттєво впливати на здатність людини ефективно виконувати побутові справи. Низькі бали за AAQ-II вказують на тенденцію до уникання стресових ситуацій або недостатню готовність ефективно опановувати їх, тому варіанти емоційного чи когнітивного «дистанціювання» можуть ускладнити виконання побутових обов'язків. Оскільки в умовах війни тригери дистресу можуть бути непередбачуваними, часом люди нехтують піклуванням про побутові аспекти для забезпечення продуктивності та функціонування в інших сферах. Водночас загальна виснаженість та втома як через об'єктивні обставини, так і через психоемоційні стани, що зумовлені тривожно-депресивною симптоматикою, можуть підсилити схильність до прокрастинації, нехтування побутом чи зменшення відчуття задоволення від повсякденних рутинних справ. Слід вказати на фактор віку: з віком люди можуть зазнавати фізичних обмежень, таких як зниження мобільності чи погіршення здоров'я, що може ускладнювати виконання певних побутових обов'язків. Крім того, з віком може зменшуватися здатність до адаптації до нових умов та стресових ситуацій, що також може впливати на виконання побутових справ.

Предикторами дистресу, що супроводжує підтримання соціальної активності (див. табл. 3) виступили досвід проживання травматичних подій, суб'єктивний рівень сприйнятого стресу (PSS-10) та схильність до емоційного уникнення. Обмеження соціальної активності та залученості може бути описана в типових проявах ПТСР та розладів, що асоційовані з травматичним досвідом. Одні з типових проявів цих розладів — емоційне відчуження, уникнення нагадувань про травму, а також відчуття відокремленості від інших людей та спільноти. Ці симптоми можуть суттєво обмежувати бажання та можливість особи брати участь у соціальних заходах, спілкуванні з оточуючими та залученні до громадського життя. Схильність до емоційного уникнення також може поглиблювати ці обмеження. Люди, які уникають емоційних ситуацій або намагаються позбутися негативних емоцій, можуть уникали соціальних взаємодій, які стають джерелом стресу або викликають неприємні емоції. Це може призвести до ізоляції від спільноти та обмеження соціальної активності. Поруч із цим, виявлений вплив міжособистісної чутливості, яку вимірює субшкала INT за SCL-90-R, може також зміцнювати ці ефекти. Особи з високим рівнем міжособистісної чутливості можуть бути більш схильними до відчуття соціальної неспроможності або вразливості, що призводить до прагнення уникали соціальні ситуації та залучення до громадського життя, а постійна тривога - зумовлювати загострення проявів соціального тривожного розладу.

Високі бали на показниках шкали впливу травматичних подій, депресії, субшкал ворожості й фобії (субшкали HOS та PHOB за SCL-90-R відповідно) виступили предикторами дистресу в

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки між показниками діагностичного скринінгу та наявним симптомологічним дистресом*

| SCL-90-R | PHQ-9 | GAD-7 | PSS-10 | IES-R |
|---|-------|-------|--------|-------|
| Індекс загальної тяжкості дистресу -GSI | 0,49 | 0,46 | 0,48 | 0,49 |
| Соматизація - SOM | 0,42 | 0,43 | 0,37 | 0,46 |
| Обсесивно-компульсивні симптоми - OCD | 0,45 | 0,44 | 0,50 | 0,42 |
| Міжособистісна сенситивність - INT | 0,49 | 0,42 | 0,44 | 0,47 |
| Депресія - DEP | 0,72 | 0,68 | 0,49 | 0,46 |
| Тривожність - ANX | 0,65 | 0,74 | 0,53 | 0,46 |
| Ворожість - HOS | - | - | - | - |
| Фобічна тривожність PHOB | 0,44 | 0,44 | 0,39 | 0,51 |
| Параноїдні ідеї - PAR | 0,42 | 0,42 | 0,35 | 0,47 |
| Психотизм - PSY | - | - | - | - |
| Додаткові симптоми - Other | - | - | - | - |

*усі кореляційні зв'язки статистично значущі при $p < 0,01$, відсутність кореляції позначена «-».

Таблиця 2

Предиктори психоемоційного дистресу серед осіб, які були вимушені переїхати через війну

| | Предиктори* | R | R ² | Adjusted R ² | F Change | df1 | df2 | Sig. F Change |
|--------|----------------|-------|----------------|-------------------------|----------|-----|-----|---------------|
| WS&S-1 | IES-R | 0,701 | 0,504 | 0,495 | 9,304 | 1 | 395 | 0,002 |
| | SCL-90-R: OCD | | | | | | | |
| | AAQ-II | | | | | | | |
| | Вік | | | | | | | |
| | PHQ-9 | | | | | | | |
| WS&S-2 | SCL-90-R: DEP | 0,656 | 0,431 | 0,425 | 10,142 | 1 | 397 | 0,002 |
| | IES-R | | | | | | | |
| | AAQ-II | | | | | | | |
| | Вік | | | | | | | |
| WS&S-3 | SCL-90-R: GSI | 0,584 | 0,341 | 0,328 | 12,424 | 1 | 396 | 0,001 |
| | IES-R | | | | | | | |
| | SCL-90-R: INT | | | | | | | |
| | PSS-10 | | | | | | | |
| WS&S-4 | AAQ-II | 0,505 | 0,255 | 0,244 | 10,675 | 1 | 395 | 0,001 |
| | IES-R | | | | | | | |
| | PHQ-9 | | | | | | | |
| | SCL-90-R: HOS | | | | | | | |
| | Стать | | | | | | | |
| WS&S-5 | SCL-90-R: DEP | 0,666 | 0,444 | 0,424 | 8,287 | 1 | 394 | 0,004 |
| | SCL-90-R: PHOB | | | | | | | |
| | IES-R | | | | | | | |
| | AAQ-II | | | | | | | |
| | PSS-10 | | | | | | | |
| | GSI | | | | | | | |
| | PHQ-9 | | | | | | | |
| Вік | | | | | | | | |

*вказані лише предиктори, що продемонстрували статистичну значущість й увійшли до загальної моделі; предиктори вказані в порядку спадання внеску до загальної регресійної моделі. Дані таблиці 2 демонструють результати множинного регресійного аналізу щодо суб'єктивного психоемоційного дистресу в робочій та повсякденній діяльності.

піклуванні про себе або підтриманні власного дозвілля в умовах війни (див. табл.3). Симптоми клінічної депресії, такі як втрата інтересу, енергії та задоволення від звичних занять, можуть ускладнити здатність людини до піклування про себе та збереження власного дозвілля як ресурсних активностей. Водночас

інформаційне навантаження та соціальні стереотипи щодо дозвілля в часі війни можуть самі по собі провокувати відчуття дистресу та стати причиною міжособистісних конфліктів, підтримувати упередженість і недовіру в міжособистісних стосунках. На нашу думку, нав'язлива тривога та

Оригінальні дослідження

повторюваний досвід проживання дистресу через вплив травматичних подій також може зумовлювати некритичну раціоналізацію повсякденної активності з нехтуванням задоволення власних емоційних потреб та потреби у відновленні. Тому, поєднання скарг на драгітлівість, невдоволення, неможливість отримувати задоволення від справ, які раніше були ресурсними, та відчуття надмірної втоми й пильності щодо соціальної думки можуть супроводжувати стани емоційного та професійного вигорання. Ще варто відзначити приналежність до жіночої статі як предиктор дистресу. Спираючись на дані, отриманні під час первинних інтерв'ю, ми висунули гіпотезу, що переважна кількість жінок, які взяли участь у опитуванні або втратили чоловіків під час війни, або їх чоловіки перебували на фронті чи зникли безвісти. Тому нехтування піклуванням про себе може бути опосередковано переживанням втрати чи горюванням.

Предикторами останньої категорії досліджуваного психоемоційного дистресу — дистрес, що виникає в підтриманні міжособистісного стосунку (включає стосунки в родині та з іншими значущими особами) виступили досвід впливу травматичних подій, рівень сприйнятого стресу, клінічні ознаки депресивних станів, загальний показник інтенсивності симптомологічного дистресу, схильність до емоційного уникнення та вік (див. табл. 3). Особи, які пережили травматичні події, можуть мати складнощі у встановленні та підтриманні міжособистісних стосунків через різні причини, включаючи здатність довіряти іншим, розуміти свої власні емоції та реагувати на емоційні потреби інших людей. Постійний стрес може безпосередньо впливати на

підтримання близьких стосунків через постійне відчуття напруги та емоційної нестабільності й може свідчити про загальну негативну психологічну стійкість. У той час як симптоми депресії, такі як втрата інтересу до соціальних взаємодій, відчуття вини та безнадійності, можуть перешкоджати позитивним (ресурсним) взаємодіям з іншими людьми. Демонструючи схильність до емоційного уникнення, люди можуть уникати конфліктів та важких емоційних розмов, що може впливати на якість та стабільність міжособистісних стосунків, а також обмежувати опрацювання травматичного досвіду.

Рівень вираженості суб'єктивного сприйняття стресу на 31,5 % був детермінований досвідом впливу травматичних подій, скринінговими показниками за шкалами депресії та тривоги й віком ($R^2=0,315$, $F(1; 397)=8,201$, $p=0,004$). Оскільки досвід травматичних подій може призвести до посилення реакції на стрес, а показники депресії та тривоги можуть впливати на сприйняття та оцінку стресових ситуацій, показник сприйняття стресу може відображати здатність до адаптації та стресостійкість у надзвичайних умовах. Зокрема, ця інформація може бути корисною для розуміння та прогнозування, які фактори можуть бути важливими для управління стресом та підвищення рівня ресурсів для подолання стресу. Такий аналіз може також допомогти розробляти індивідуалізовані стратегії психологічної підтримки та інтервенцій для осіб, які переживають стресові ситуації.

Наприкінці ми провели порівняльний аналіз психоемоційного дистресу за статтю, і результати дали підстави стверджувати, що статистично значущі показники помітного дистресу демонстрували

Таблиця 3

Психоемоційний дистрес та симптомологічні прояви залежно від статі*

| | | M | SD | F | Sig. | Effect Sizes Eta-squared [95%CI] |
|----------------|--------|-------|------|--------|-------|-------------------------------------|
| WS&S-1 | male | 6,06 | 1,60 | 24,967 | 0,000 | 0,059 (0,02-0,11) |
| | female | 5,21 | 1,77 | | | |
| WS&S-2 | male | 5,98 | 1,63 | 29,427 | 0,000 | 0,069 (0,03-0,12) |
| | female | 5,04 | 1,80 | | | |
| WS&S-5 | male | 6,11 | 1,53 | 15,844 | 0,000 | 0,038 (0,01-0,08) |
| | female | 5,49 | 1,55 | | | |
| PSS-10 | male | 23,78 | 5,09 | 8,837 | 0,003 | 0,022 (0,002-0,057) |
| | female | 21,90 | 7,09 | | | |
| IES-R | male | 27,55 | 5,02 | 23,462 | 0,000 | 0,055 (0,02-0,10) |
| | female | 24,88 | 5,82 | | | |
| SCL-90-R: HOS | male | 0,74 | 0,61 | 3,878 | 0,010 | 0,010 (0,00-0,04) |
| | female | 0,88 | 0,76 | | | |
| SCL-90-R: PHOB | male | 0,70 | 0,76 | 6,072 | 0,014 | 0,015 (0,00-0,05) |
| | female | 0,54 | 0,59 | | | |
| AAQ-II | male | 35,45 | 6,75 | 6,027 | 0,013 | 0,014 (0,00-0,05) |
| | female | 34,22 | 6,32 | | | |

*вказані лише показники, що продемонстрували статистичну значущість

чоловіки (табл. 3). Зокрема, вищі показники психоемоційного дистресу виявлено у сферах підтримання робочої і побутової активності, а також у сфері підтримання міжособистіних стосунків. Це може вказувати на те, що для чоловіків стресові ситуації, пов'язані із цими сферами, є особливо важкими або емоційно неприйнятними.

Незважаючи, що не було продемонстровано суттєвих відмінностей щодо вираженості й поширеності скринінгових ознак тривожно-депресивних симптомів, дистрес, що асоціюється з травматичним досвідом та його суб'єктивний вплив на психосоціальне функціонування, виявився вищим серед чоловіків. Високим показником також відзначено схильність до емоційного уникнення, що демонструє труднощі в психологічній гнучкості в процесі адаптації до нових життєвих обставин та досвіду.

Цікавим спостереженням відзначено, що єдиний показник, який виявився статистично вищим серед жінок, це показник ворожості за методикою SCL-90-R, що може вказувати на особливості їхньої реакції на стрес або спосіб вираження емоційного навантаження. Це може бути пов'язано зі специфічними соціально-культурними очікуваннями, які призводять до того, що жінки відчують тиск щодо прояву власної слабкості або вразливості, і вони виражають свої емоції через «агресивніше» вираження: роздратованість, вимогливість, образа. Крім того, жінки можуть виявляти ворожість у зусиллях захистити себе або своїх близьких від потенційних загроз або стресових ситуацій. Це може бути пов'язано з бажанням захистити свою сім'ю чи дітей від будь-якої шкоди або небезпеки, що може виникнути у стресових ситуаціях, які асоціюються з війною чи її наслідками.

Висновки. За результатами дослідження виявлено, що особи, які змушені були переїхати через війну, демонстрували помірні рівні тривожно-депресивної симптоматики, що асоціюється з травматичним досвідом та суб'єктивним сприйняттям стресу. Основними предикторами дистресу в робочій та повсякденній діяльності виявлено вплив травматичного досвіду, схильність до емоційного уникнення та симптоми депресивних станів. Описані особливості психоемоційного дистресу в різних сферах психосоціального функціонування з огляду на

фактори, що зумовлювали його або впливали на підтримання психічного тягаря. На основі отриманих даних та якісного аналізу запитів щодо медико-психологічної підтримки можна запропонувати наступні рекомендації:

1. Організувати доступ до психологічної підтримки та терапії для осіб, які пережили війну і переїхали через неї. Це може включати індивідуальну та групову терапію, де особлива увага приділяється розвитку стратегій копію з стресом та подоланню емоційного уникнення.

2. Створити сприятливі умови в робочих місцях для виявлення та підтримки осіб, які можуть демонструвати тривожно-депресивну симптоматику. Це може включати надання можливостей для психологічної консультації та підтримку у вирішенні проблем, пов'язаних із травматичним досвідом.

3. Забезпечити навчання та інформування співробітників та громадськості про важливість психічного здоров'я та стратегій його підтримки. Це може сприяти зменшенню стигматизації психічних проблем та збільшенню підтримки для тих, хто потребує допомоги.

4. Створити або підтримувати соціальні мережі підтримки для осіб, які пережили травматичні події, де вони можуть обмінюватися досвідом, знаходити підтримку та отримувати інформацію про доступні ресурси.

5. Регулярно моніторити рівень психічного дистресу серед осіб, які пережили війну та переїхали через неї, і вживати заходів для виявлення та реагування на симптоми тривоги та депресії. Це може включати проведення анонімних опитувань, організацію спеціалізованих консультацій та співпрацю з місцевими службами психічного здоров'я.

Перспективи подальших досліджень полягають у додаткових дослідженнях ефективних психологічних та психіатричних інтервенцій для осіб, які пережили війну та переїхали через неї. Створення та впровадження програм психосоціальної реабілітації, спрямованих на полегшення адаптації до нового середовища для осіб, які пережили травматичні події. Розширення доступності психологічної та психіатричної допомоги для вразливих груп населення, зокрема для тих, хто переїхав через війну.

Список літератури

1. Jain N, Prasad S, Czárth ZC, Chodnekar SY, Mohan S, Savchenko E, et al. War Psychiatry: Identifying and Managing the Neuropsychiatric Consequences of Armed Conflicts. *J Prim Care Community Health*. 2022;13:21501319221106625. DOI: 10.1177/21501319221106625.
2. Haydabrus A, Santana-Santana M, Lazarenko Y, Giménez-Llort L. Current War in Ukraine: Lessons from the Impact of War on Combatants' Mental Health during the Last Decade. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10536. DOI: 10.3390/ijerph191710536.
3. Predko V, Schabus M, Danyliuk I. Psychological characteristics of the relationship between mental health and hardiness of Ukrainians during the war. *Front Psychol*. 2023;14:1282326. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1282326.
4. Rakhman LV, Plevachuk OY, Shpylovyi IV, Dzis MO, Suvalo OB. An anxiety as a response to distress and as a symptom of stress disorders in wartime. *Wiad Lek*. 2022;75(8 pt 1):1882-87. DOI: 10.36740/WLek202208111.
5. The Improving Access to Psychological Therapies Manual (IAPT). London: National Collaborating Centre for Mental Health. Published 2018. Retrieved from <https://www.england.nhs.uk/publication/the-improving-access-to-psychological-therapies-manual>.
6. Дембіцький С, Серета Ю. Симптоматичний опитувальник Леонарда Дерогатиса (SCL-90-R): валідація в Україні.

Оригінальні дослідження

Соціологія: теорія, методи, маркетинг. 2015;4:40-71. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/stmm_2015_4_5.

7. Вельдбрехт ОО, Тавровецька НІ. Шкала сприйнятого стресу (pss-10): адаптація та апробація в умовах війни. *Problems of Modern Psychology*. 2022;2:16-27. <https://doi.org/10.26661/2310-4368/2022-2-2>.

8. Широка А, Миколайчук М. Адаптація україномовної версії опитувальника прийняття та дії (AAQ-II) на нормативній та субклінічній групах досліджуваних. *Scientific Bulletin of KSU Series Psychological Sciences*. 2021;3:101-12. <https://doi.org/10.32999/ksu2312-3206/2021-3-14>.

References

1. Jain N, Prasad S, Czárth ZC, Chodnekar SY, Mohan S, Savchenko E, et al. War psychiatry: Identifying and managing the neuropsychiatric consequences of armed conflicts. *J Prim Care Community Health*. 2022;13:21501319221106625. DOI: 10.1177/21501319221106625.

2. Haydabrus A, Santana-Santana M, Lazarenko Y, Giménez-Llort L. Current war in Ukraine: Lessons from the impact of war on combatants' mental health during the last decade. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(17):10536. doi: 10.3390/ijerph191710536.

3. Predko V, Schabus M, Danyliuk I. Psychological characteristics of the relationship between mental health and hardiness of Ukrainians during the war. *Front Psychol*. 2023;14:1282326. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1282326.

4. Rakhman LV, Plevachuk OY, Shpylovyi IV, Dzis MO, Suvalo OB. An anxiety as a response to distress and as a symptom of stress disorders in wartime. *Wiad Lek*. 2022;75(8 pt 1):1882-87. DOI: 10.36740/WLek202208111.

5. The Improving Access to Psychological Therapies Manual (IAPT). London: National Collaborating Centre for Mental Health. Published 2018. Retrieved from <https://www.england.nhs.uk/publication/the-improving-access-to-psychological-therapies-manual>.

6. Dembits'kyi S, Sereda Yu. Symptomatychnyi opyтуval'nyk Leonarda Derogatysa (SCL-90-R): validyzatsiia v Ukraini [Leonard Derogatis Symptomatic Questionnaire (SCL-90-R): validation in Ukraine]. *Sotsiolohiia: teoriia, metody, marketynh*. 2015;4:40-71. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/stmm_2015_4_5. (in Ukrainian).

7. Vel'dbrekht OO, Tavrovets'ka NI. Shkala spryiniatoho stresu (pss-10): adaptatsiia ta aprobatysiia v umovakh viiny [The Perceived Stress Scale (pss-10): adaptation and validation in a war setting]. *Problems of Modern Psychology*. 2022;2:16-27. <https://doi.org/10.26661/2310-4368/2022-2-2>. (in Ukrainian).

8. Shyroka A, Mykolaichuk M. Adaptatsiia ukrainomovnoi versii opyтуval'nyka pryiniattia ta dii (AAQ-II) na normatyvni ta subklinichni hrupakh doslidzhuvanykh [Adaptation of the Ukrainian version of the Acceptance and Action Questionnaire (AAQ-II) on normative and subclinical groups of subjects]. *Scientific Bulletin of KSU Series Psychological Sciences*. 2021;3:101-12. <https://doi.org/10.32999/ksu2312-3206/2021-3-14>.

Відомості про авторів

Аврамчук О.С. – канд. психол. наук, доцент кафедри клінічної психології Факультету наук про здоров'я Українського Католицького Університету, м.Львів, Україна.

Гринько Н.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної психології Факультету наук про здоров'я Українського Католицького Університету, м.Львів, Україна.

Герман Ю.В. – асистент кафедри клінічної психології Факультету наук про здоров'я Українського Католицького Університету, м. Львів, Україна.

Information about the authors

Avramchuk O.S. – Ph.D. in Psychological Sciences, Associate Professor at the Department of Clinical Psychology of the Faculty of Health Sciences, Ukrainian Catholic University, Lviv, Ukraine.

Hrynko N.V. – Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Clinical Psychology of the Faculty of Health Sciences, Ukrainian Catholic University, Lviv, Ukraine.

Herman Yu. V. – assistant at the Department of Clinical Psychology of the Faculty of Health Sciences, Ukrainian Catholic University, Lviv, Ukraine.

Надійшла до редакції 11.01.24

Рецензент – проф. Юрценюк О.С.

© О.С. Аврамчук, Н.В. Гринько, Ю.В. Герман, 2024

РУХОВА АКТИВНІСТЬ ЩУРІВ ІЗ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЮ ТРАВМОЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В Ж-ПОДІБНОМУ ЛАБІРИНТІ

Ю.В. Козлова

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Ключові слова: щур, вибухо-індукована травма, мозок, рухливість.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 35-40.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.6

E-mail: kozlova_yuv@ukr.net

Резюме. Мета дослідження – дослідити особливості пересування щурів з вибухо-індукованою травмою головного мозку в Ж-подібному лабіринті.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 15 статевозрілих щурах лінії Wistar. Всі тварини були розподілені на три групи – експериментальна (n=5), щурів якої піддавали наркотизації та дії повітряної ударної хвилі з надлишковим тиском 26-36 кПа; контрольна група (n=5), тварин якої тільки наркотизували, та інтактна група (n=5). Дослідження рухової активності проводили за допомогою Ж-подібного лабіринту п'ять діб поспіль, починаючи на 1-шу добу після відтворення вибухо-індукованої травми головного мозку. Графічно зображали маршрут переміщення по лабіринту щурів трьох груп і візуально аналізували.

Результати дослідження. Ж-подібний лабіринт відноситься до складних за рахунок наявності центральної зони та Т-подібних розгалужень праворуч і ліворуч, що закінчуються годівницями. Складність ситуації й завдання призводить до страху з швидкою адаптацією здорових щурів. Проте при порушенні функцій головного мозку, експериментальна тварина втрачає фізіологічні здібності до адаптації і проявляє ознаки тривожної поведінки. Аналіз зображень шляхів пересувань показав, що в 1-шу добу навчання щури експериментальної групи пересувались більш активно, незважаючи на те, що тварини ще не знали, що їх очікує їжа. Виконували одноманітні рухи, частіше заходили в бокові сектори. На 2-гу добу експериментальні щури були активніші і стереотипно за інтактних тварин досліджували лабіринт. На 3-тю та 4-ту добу встановлено чіткі ознаки порушення просторової пам'яті в щурів експериментальної групи за подовженням шляху до годівниці. На 5-ту добу встановлено, що експериментальні щури все ще погано орієнтуються в лабіринті, спостерігається одноманітне обстеження бокових секторів.

Висновки. Таким чином, легка вибухо-індукована травма головного мозку призводить до стійкого порушення просторової пам'яті, а також порушення поведінки у вигляді тривожності. Щури експериментальної групи демонстрували стереотипну рухову активність, про що свідчило обстеження більшою мірою бокових секторів Ж-подібного лабіринту. При цьому пам'ятя щодо харчового підкріплення добре вироблялась і зберігалась.

LOCOMOTOR ACTIVITY OF RATS WITH BLAST-INDUCED TRAUMATIC BRAIN INJURY IN A COMPLEX MAZE

Yu.V. Kozlova

Key words: rat, explosion, injury, brain, locomotion.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 1 (109). P. 35-40.

Resume. Aim – to investigate the peculiarities of rats with blast-induced brain injury movement in the complex maze.

Material and methods. The study was carried out on 15 sexually mature Wistar rats. All animals were randomly divided into 3 groups: experimental group (n=5), which was anesthetized and exposed to an air shock wave with an overpressure of 26-36 kPa; sham group (n=5), which was only anesthetized, and intact group (n=5). The study of locomotor activity was performed using a complex maze for 5 consecutive days, starting on the 1st day after the simulation of blast-induced brain injury. The route of rat's movement through the maze of three groups was graphically depicted and visually analyzed.

Results of the study. The complex maze is considered to be complicated due to the presence of a central zone and T-shaped branches to the right and left, ending with

Оригінальні дослідження

feeders. The complication of the situation and task lead to fear with rapid adaptation of healthy rats. However, if the brain functions are impaired, the experimental animal loses its physiological ability to adapt and shows signs of anxiety. The analysis of the images of the movement paths showed that on the 1st day of training, the rats of the experimental group moved more actively, despite the fact that the animals did not yet know that food was waiting for them. They performed monotonous movements and went to the side sectors more often. On 2nd day, the experimental rats were more active and explored the maze more stereotypically than intact animals. On 3rd and 4th days, clear signs of spatial memory impairment in the experimental group were found in terms of lengthening the path to the feeder. On the 5th day, it was found that the experimental rats were still poorly oriented in the maze, with a monotonous examination of the side sectors.

Conclusions. Thus, mild blast-induced traumatic brain injury leads to persistent impairment of spatial memory, as well as behavioral disorders in the form of anxiety. The rats of the experimental group demonstrated stereotypical locomotor activity, as evidenced by the examination of the lateral sectors of the complex maze. At the same time, the memory for food reinforcement was well developed and retained.

Вступ. Вибухова хвиля є головним фактором, що пошкоджує людину, яка знаходиться в зоні вибуху. Вибухова хвиля, як фізичне явище, призводить до травматизації за рахунок надлишкового тиску та інтенсивної енергії, що викликає зміну тиску в середині органа і його зміщення, а також змінюється внутрішньоклітинний тиск і тиск рідин. Внаслідок цього спостерігається ефект кавітації з утворенням пухирців, що пошкоджують [1]. Особливо чутливими до дії вибухової хвилі є органи, насичені рідиною або повітрям, зокрема головний мозок, очі, вуха [2].

Цікавим є дослідження особливостей перебігу вибухо-індукованої травми головного мозку (ВІТГМ) [3]. Це пов'язано з поширеним застосуванням вибухівок у збройних конфліктах, у тому числі й в Україні на сьогоднішній день. Під час аварій на виробництві або терористичних актів впливу вибухової хвилі можуть піддаватись й цивільні [3].

Відомо, що особливо небезпечною є легка ВІТГМ, адже при цьому людина не піддається впливу вторинних факторів вибуху (уламків, термічного, газів), що викликають видимі травми організму. У той час як із легкою ВІТГМ постраждали рідше звертаються за медичною допомогою, не отримують своєчасного лікування, що призводить до прогресування пошкодження головного мозку [4].

Головною ланкою патогенезу ВІТГМ на сьогодні вважається дисфункція гемато-енцефалічного бар'єру (ГЕБ) та встановлено, що, незважаючи на дифузний характер травми, найбільш чутливою до дії вибухової хвилі структурою головного мозку є гіпокамп [3, 5]. Саме із цим більшість дослідників пов'язують порушення поведінки та пам'яті, зокрема просторової [6]. Проте достеменно не встановлені особливості змін поведінки і пам'яті, що не дає цілісного уявлення про можливі особливості клінічного перебігу ВІТГМ у різні посттравматичні періоди.

Мета дослідження - дослідити особливості пересування щурів з вибухо-індукованою травмою головного мозку в Ж-подібному лабіринті.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 15 статевозрілих щурах лінії Wistar у лабораторії кафедри

Патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ). Тварин утримували у стандартних умовах і на стандартному раціоні віварію. Всі тварини були розподілені на три групи – експериментальна (n=5), щурів якої піддавали інгаляційному наркозу галотаном (Halothan Hoechst AG, Germany), фіксували в горизонтальному положенні на животі головою до дульного кінця на відстані 5 см та однократно моделювали ВІТГМ шляхом генерації повітряної ударної хвилі з надлишковим тиском 26-36 кПа [7]; контрольна група (n=5), щури, що були тільки наркотизовані галотаном та фіксовані в горизонтальному положенні, та інтактна група (n=5), що не були під дією жодних з вищенаведених чинників. Контрольна та інтактна групи створені для відмежування дії додаткових патогенних факторів (наркозу, фіксування).

Дослідження рухової активності проводили за допомогою Ж-подібного лабіринту (рис. 1), який виготовлено із плексигласу і складається з 9 відділень: стартової зони, двох Т-подібних розгалужень з правого та лівого боку, з'єднаних загальним коридором, та двох бічних відділень, праворуч та ліворуч, для виходу тварин із лабіринту в стартову зону [8].

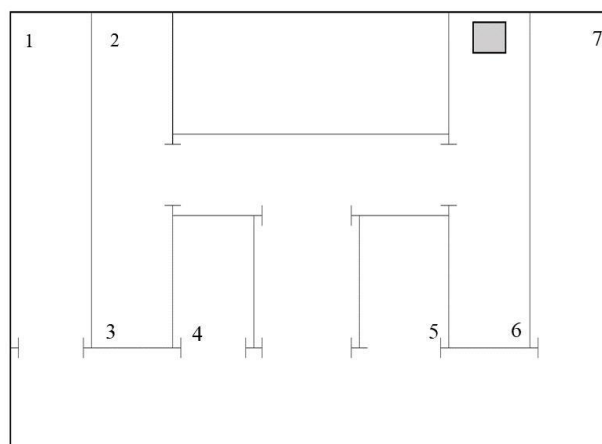


Рис. 1. Схематичне зображення Т-подібного лабіринту з номерами секторів

В одному з Т-подібних лабіринтів завжди знаходилась годівниця з кукурудзою, що допомагало формувати харчове підкріплення. Рухову активність від входу в лабіринт до того моменту, коли шур знаходив годівницю, фіксували камерою iPhoneXR на штативі, щоб не заважати тваринам п'ять діб поспіль, починаючи на 1-шу добу після відтворення ВІТГМ. Надалі графічно зображали маршрут переміщення по лабіринту шурів трьох груп і візуально аналізували, а також підраховували кількість заходів в окремі сектори, що частіше відвідувались, та порівнювали показники експериментальних та інтактних шурів.

Всі дослідження з лабораторними тваринами проводили із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних цілей» (Страсбург, 1986), Ванкуверської декларації про проведення дослідів на тваринах, Постанови Першого Національного конгресу з біоетики (Київ, 2001), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3446-IV від 21 лютого 2003 р., про що свідчить витяг з протоколу засідання Комісії з питань біомедичної етики ДДМУ № 3 від 2 листопада 2021 року.

Статистичну обробку проводили з використанням програми Microsoft Excel-2016 та STATISTICA 6.1 software (StatSoftInc., serial No. AGAR909E415822FA). Обчислювали середні та стандартне відхилення. Міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою критерію Манна-Уїтні, вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Ж-подібний лабіринт відноситься до складних за

рахунок розгалуженості. Складність ситуації й завдання призводить до страху з швидкою адаптацією здорових шурів [9]. Проте при порушенні функцій головного мозку, експериментальна тварина втрачає фізіологічні здібності до адаптації і проявляє ознаки тривожної поведінки.

Вхід зі стартової зони в лабіринт здійснюється через прохід, який розташований у центрі загального коридору. Т-подібні розгалуження праворуч і ліворуч закінчуються годівницями. Вироблення складної замкнутої харчової поведінки у шурів здійснювалося методом надання голодним тваринам вільного вибору рухів у лабіринті. Ми не ускладнювали завдання шурам, тому корм знаходився завжди в одній тій же годівниці.

Тварини мали виконати такі етапи: увійти зі стартової зони до лабіринту, дослідити лабіринт, знайти одну з годівниць з кормом та отримати підкріплення.

Аналіз зображень шляхів пересувань показав, що в 1-шу добу навчання (рис. 2) шури експериментальної групи пересувались більш активно, незважаючи на те, що тварини ще не знали, що їх очікує їжа. Виконували одноманітні рухи, частіше заходили в бокові сектори, у той час як шури контрольної та експериментальної груп після дослідження усіх секторів знаходили годівницю. Аналіз кількості заходів в окремі сектори показав, що в 1-шу добу шури експериментальної групи частіше, на 75% ($p < 0,01$), ніж інтактні - у 1-й сектор, на 68% ($p < 0,05$) - у 4-й сектор і на 57% ($p < 0,05$) - у 7-й сектор.

На 2-гу добу посттравматичного періоду (рис. 3) спостерігали підвищену рухову активність у шурів

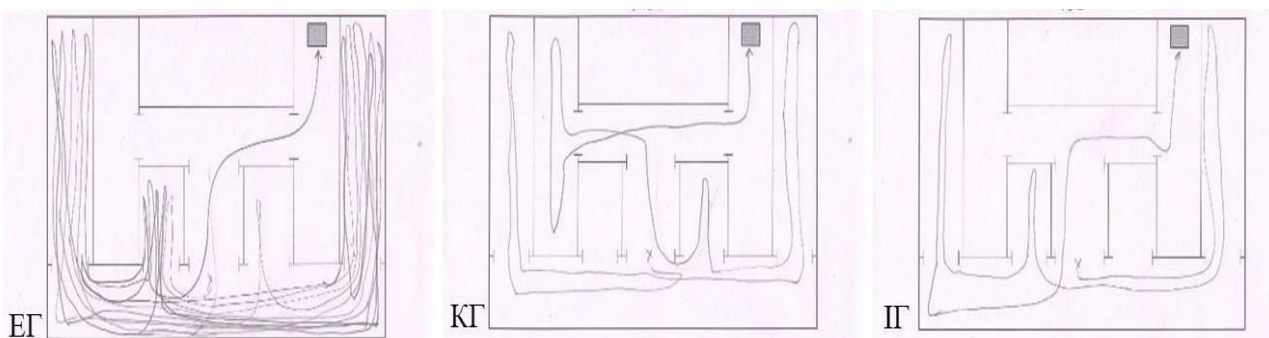


Рис. 2. Шлях пересування тварин у Ж-подібному лабіринті в 1-шу добу

Примітка: EG - експериментальна група, KG - контрольна група, IG - інтактна група.

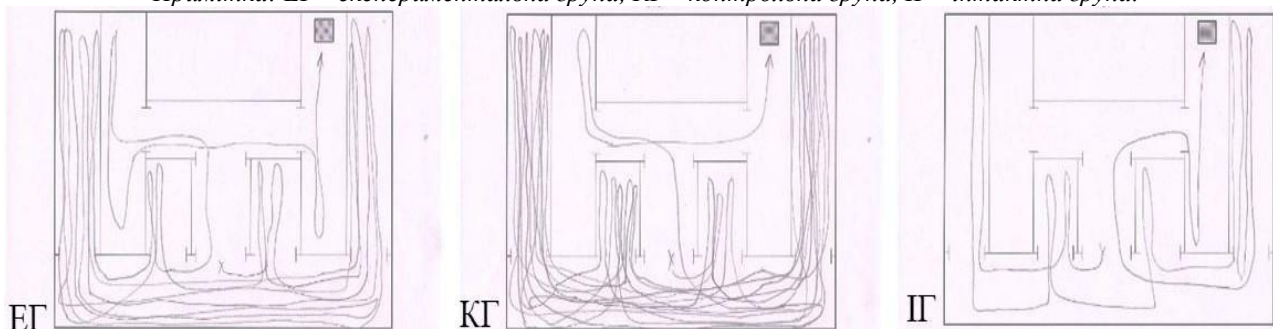


Рис. 3. Шлях пересування тварин в Ж-подібному лабіринті у 2-гу добу

Примітка: EG - експериментальна група, KG - контрольна група, IG - інтактна група.

Оригінальні дослідження

контрольної групи. Вважаємо, що це пов'язано із токсичною дією галотану. Проте в експериментальній групі щури, що також піддавались дії галотану, були менш активними порівняно з контрольними тваринами, але активніше і стереотипно за інтактних тварин досліджували лабіринт. Аналіз кількості заходів в окремі сектори показав, що у 2-гу добу щури експериментальної групи частіше, на 50% ($p < 0,05$), ніж інтактні - у 2-й сектор і на 24% ($p > 0,05$) - у 3-й сектор.

На 3-тю добу (рис. 4) встановлено чіткі ознаки порушення просторової пам'яті у щурів експериментальної групи за подовженням шляху до годівниці. При цьому щури вже пам'ятали про харчове підкріплення, про що свідчило прийняття, рухи щурів чітко вказували на пошук, але маршруту вони ще не запам'ятали. Кількість заходів в окремі сектори на 3-тю добу показав тенденцію до підвищення в

експериментальних щурів на 24% ($p > 0,05$) порівняно з інтактними тваринами - у 4-й сектор.

На 4-ту добу посттравматичного періоду шлях пошуку їжі (рис. 5) скорочується у щурів всіх груп, проте експериментальні щури все ще не можуть відтворити маршрут більш чітко, знову обстежують бокові сектори. При цьому, кількість заходів експериментальних щурів була більшою на 50% ($p > 0,05$) - у 2-й сектор, на 85% ($p < 0,05$) - у 4-й сектор, на 75% ($p < 0,01$) - у 5-й сектор, на 62% ($p < 0,05$) - у 6-й сектор і на 75% ($p < 0,05$) - у 7-й сектор порівняно з показниками щурів інтактною групи.

На 5-ту добу аналіз шляху пересування (рис. 6) тварин показує, що тварини з ВІТГМ все ще погано орієнтуються в лабіринті і навіть гірше, ніж на 3-тю та 4-ту добу, тобто просторова пам'ять порушена. Про це свідчить відновлення одноманітного обстеження

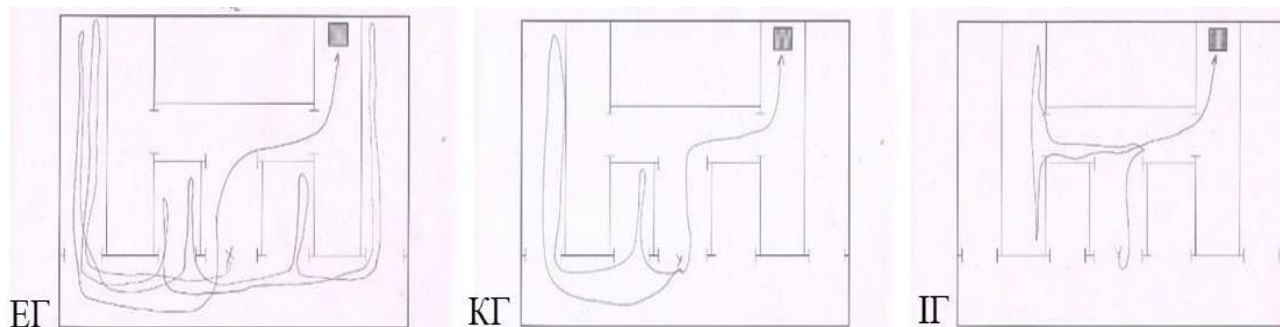


Рис. 4. Шлях пересування тварин у Ж-подібному лабіринті на 3-тю добу

Примітка: EG - експериментальна група, KG - контрольна група, IG - інтактна група.

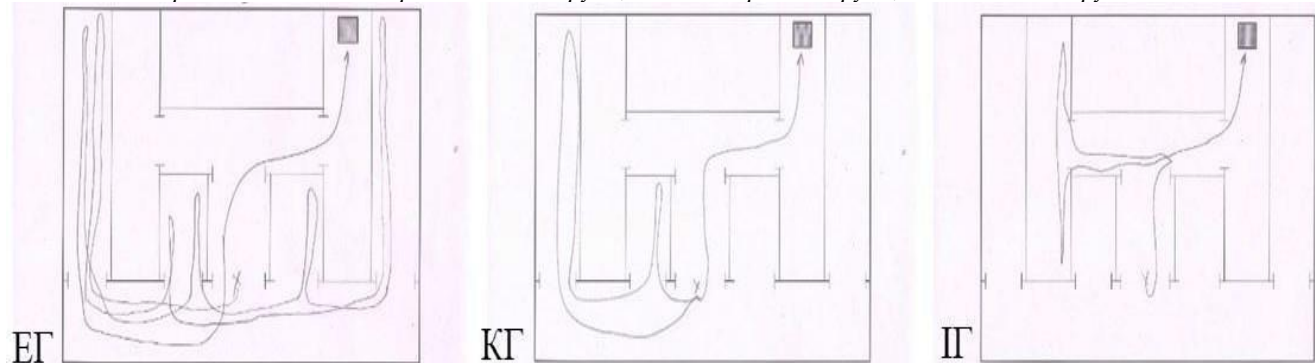


Рис. 5. Шлях пересування тварин у Ж-подібному лабіринті на 4-ту добу

Примітка: EG - експериментальна група, KG - контрольна група, IG - інтактна група.

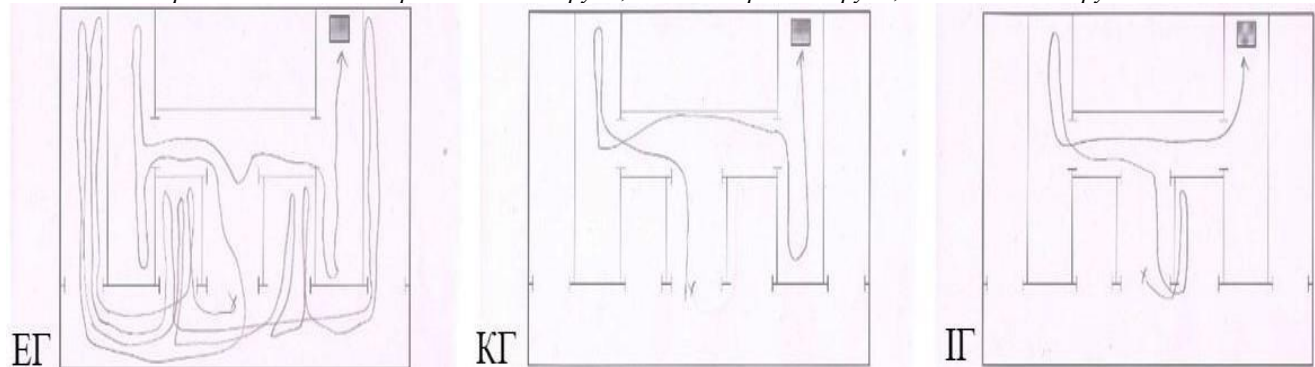


Рис. 6. Шлях пересування тварин у Ж-подібному лабіринті на 5-ту добу

Примітка: EG - експериментальна група, KG - контрольна група, IG - інтактна група.

бокових секторів лабіринту, у той час як тварини контрольної та інтактної груп швидко знаходили годівницю, попередньо впевнившись у безпеці обстановки. Також встановлено, що щури експериментальної групи, при порівнянні з інтактними тваринами, на 100% ($p < 0,01$) частіше заходили у 1-й, 4-й та 7-й сектори і на 91% ($p < 0,01$) частіше заходили у 5-й сектор.

Наше дослідження в Ж-подібному лабіринті дозволило встановити й наявність тривожності, про що свідчили стереотипність поведінки, обстеження одних і тих самих бокових секторів [10]. А також виявлено порушення просторової пам'яті, але пам'ять щодо харчового підкріплення формулась і зберігалась до 5-ї доби спостереження. При цьому, на 3-тю та 4-ту добу спостереження щури з ВІТГМ демонстрували кращу пошукову діяльність. Це, ймовірно, відбувається за рахунок активізації компенсаторних

механізмів [11]. Але надалі, без отримання лікування, відбувалась декомпенсація.

Висновки. Таким чином, легка вибухо-індукована травма головного мозку призводить до стійкого порушення просторової пам'яті, а також порушення поведінки у вигляді тривожності. Щури експериментальної групи демонстрували стереотипну рухову активність, про що свідчило обстеження більшою мірою бокових секторів Ж-подібного лабіринту. При цьому пам'ять щодо харчового підкріплення добре вироблялась і зберігалась.

Перспективи подальших досліджень. У зв'язку з короткотрасним дослідженням, перспективним є довготривале спостереження за поведінкою щурів у Ж-подібному лабіринті для з'ясування особливостей формування і зберігання пам'яті при вибухо-індукованій травмі.

Список літератури

1. Sundar S, Ponnalagu A. Biomechanical analysis of head subjected to blast waves and the role of combat protective headgear under blast loading: a review. *J Biomech Eng.* 2021;143(10):100801. DOI: 10.1115/1.4051047.
2. Brungart D, Kruger S, Kwiatkowski T, Heil T, Highland KB, Cohen J, et al. The effects of blast-related neurotrauma on aurally aided visual search while standing and walking. *J Neurotrauma.* 2019;36(16):2443-53. DOI: 10.1089/neu.2018.5630.
3. Zhang L, Yang Q, Yuan R, Li M, Lv M, Zhang L, et al. Single-nucleus transcriptomic mapping of blast-induced traumatic brain injury in mice hippocampus. *Sci Data.* 2023;10(1):638. DOI: 10.1038/s41597-023-02552-x.
4. Kozlova Y, Kozlov S. Changes of trace elements in the cerebellum and their influence on the rats behavior in elevated plus maze in the acute period of mild blast-induced brain injury. *J Trace Elem Med Biol.* 2023;78:127189. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127189.
5. Schmitt R, Qayum S, Pliss A, Kuzmin AN, Muthaiah VPK, Kaliyappan K, et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in brain microvascular endothelial cells following blast traumatic brain injury. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(7):3639-51. DOI: 10.1007/s10571-023-01372-2.
6. Nonaka M, Taylor WW, Bukalo O, Tucker LB, Fu AH, Kim Y, et al. Behavioral and myelin-related abnormalities after blast-induced mild traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma.* 2021;38(11):1551-71. DOI: 10.1089/neu.2020.7254.
7. Козлова ЮВ, Абдул-Огли ЛВ, Кошарний АВ, Китова ІВ, Корзаченко МА. Пристрій для дослідження дії на організм ударної хвилі вибуху. Патент на корисну модель № 146858 У. Бюл. № 12, 24.03.2021.
8. Seo J, Hwang H, Sohn H, Cho E, Jung S, Kim S, et al. Cyclin Y regulates spatial learning and memory flexibility through distinct control of the actin pathway. *Mol Psychiatry.* 2023;28(3):1351-64. DOI: 10.1038/s41380-022-01877-0.
9. Hayashi T, Sato N. Contribution of the retrosplenial cortex to route selection in a complex maze. *Neurosci Res.* 2023;1:S0168-0102(23)00206-7. DOI: 10.1016/j.neures.2023.11.011.
10. Adıgüzel E, Çiçek B, Ünal G, Aydın MF, Barlak-Keti D. Probiotics and prebiotics alleviate behavioral deficits, inflammatory response, and gut dysbiosis in prenatal VPA-induced rodent model of autism. *Physiol Behav.* 2022;256:113961. DOI: 10.1016/j.physbeh.2022.113961.
11. Hosgorler F, Koc B, Kizildag S, Canpolat S, Argon A, Karakilic A, et al. Magnesium acetyl taurate prevents tissue damage and deterioration of prosocial behavior related with vasopressin levels in traumatic brain injured rats. *Turk Neurosurg.* 2020;30(5):723-33. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.29272-20.1.

References

1. Sundar S, Ponnalagu A. Biomechanical analysis of head subjected to blast waves and the role of combat protective headgear under blast loading: a review. *J Biomech Eng.* 2021;143(10):100801. DOI: 10.1115/1.4051047.
2. Brungart D, Kruger S, Kwiatkowski T, Heil T, Highland KB, Cohen J, et al. The effects of blast-related neurotrauma on aurally aided visual search while standing and walking. *J Neurotrauma.* 2019;36(16):2443-53. DOI: 10.1089/neu.2018.5630.
3. Zhang L, Yang Q, Yuan R, Li M, Lv M, Zhang L, et al. Single-nucleus transcriptomic mapping of blast-induced traumatic brain injury in mice hippocampus. *Sci Data.* 2023;10(1):638. DOI: 10.1038/s41597-023-02552-x.
4. Kozlova Y, Kozlov S. Changes of trace elements in the cerebellum and their influence on the rats behavior in elevated plus maze in the acute period of mild blast-induced brain injury. *J Trace Elem Med Biol.* 2023;78:127189. DOI: 10.1016/j.jtemb.2023.127189.
5. Schmitt R, Qayum S, Pliss A, Kuzmin AN, Muthaiah VPK, Kaliyappan K, et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in brain microvascular endothelial cells following blast traumatic brain injury. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(7):3639-51. DOI: 10.1007/s10571-023-01372-2.
6. Nonaka M, Taylor WW, Bukalo O, Tucker LB, Fu AH, Kim Y, et al. Behavioral and myelin-related abnormalities after blast-induced mild traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma.* 2021;38(11):1551-71. DOI: 10.1089/neu.2020.7254.
7. Kozlova YuV, Abdul-Ohly LV, Kosharnyi AV, Kytova IV, Korzachenko MA. Prystrii dlia doslidzhennia dii na orhanizm udarnoi khvyli vybukhu [A device for studying the effect on the body of the shock wave of an explosion]. Patent of Ukraine No. 146858 U. Bull. No. 12, 24.03.2021. (in Ukrainian).
8. Seo J, Hwang H, Sohn H, Cho E, Jung S, Kim S, et al. Cyclin Y regulates spatial learning and memory flexibility through distinct control of the actin pathway. *Mol Psychiatry.* 2023;28(3):1351-64. DOI: 10.1038/s41380-022-01877-0.
9. Hayashi T, Sato N. Contribution of the retrosplenial cortex to route selection in a complex maze. *Neurosci Res.* 2023;1:S0168-

Оригінальні дослідження

0102(23)00206-7. DOI: 10.1016/j.neures.2023.11.011.

10. Adigüzel E, Çiçek B, Ünal G, Aydın MF, Barlak-Keti D. Probiotics and prebiotics alleviate behavioral deficits, inflammatory response, and gut dysbiosis in prenatal VPA-induced rodent model of autism. *Physiol Behav.* 2022;256:113961. DOI: 10.1016/j.physbeh.2022.113961.

11. Hosgorler F, Koc B, Kizildag S, Canpolat S, Argon A, Karakilic A, et al. Magnesium acetyl taurate prevents tissue damage and deterioration of prosocial behavior related with vasopressin levels in traumatic brain injured rats. *Turk Neurosurg.* 2020;30(5):723-33. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.29272-20.1.

Відомості про авторів

Козлова Ю.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри Патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна. ORCID 0000-0002-1364-1910

Information about the author

Kozlova Yu.V. – PhD, Assistant Professor at the Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology Department, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. ORCID 0000-0002-1364-1910

Надійшла до редакції 01.02.24

Рецензент – проф. Ткачук С.С.

© Ю.В. Козлова, 2024

ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА мРНК ІЛ-1 β ТА ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА мРНК НМGB-1 У ЖІНОК ІЗ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ЕТАПІ ПІДГОТОВКИ ДО ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

О.В. Бакун

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: ендометріоз, пробіотики, допоміжні репродуктивні технології, безпліддя, ІЛ-1 β , НМGB-1.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 41-45.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.7

E-mail:
bakun.oksana@bsmu.edu.ua

Резюме. Незважаючи на численну кількість досліджень виявлення та пошуку неінвазивних ранніх маркерів діагностики генітального ендометріозу, на сьогодні ця проблема залишається актуальною. Важливо запровадити ранню діагностику генітального ендометріозу з метою вчасної профілактики та лікування.

Мета дослідження - вивчити рівні експресії генів мРНК ІЛ-1 β та НМGB-1 у жінок із генітальним ендометріозом, асоційованим із безпліддям, та оцінити вплив запропонованої нами підготовки до допоміжних репродуктивних технологій за рівнем експресії генів мРНК ІЛ-1 β та НМGB-1.

Матеріал і методи. Для аналізу експресії генів ІЛ-1 β та НМGB-1 і визначення відносної нормалізованої експресії мРНК ІЛ-1 β та НМGB-1 використовували метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ЗТ-ПЛР). Об'єктом для молекулярно-генетичних досліджень методом ЗТ-ПЛР була фракція мононуклеарних клітин, виділених з цільної крові хворих на ендометріоз. У цьому дослідженні ми провели ретроспективний аналіз медичних карток 30 жінок із безпліддям, які проходили програму допоміжних репродуктивних технологій. Основну групу склали 20 жінок із діагнозом зовнішньої генітальний ендометріоз, які проходили допоміжні репродуктивні технології. Жінки основної групи, окрім стандартної підготовки до допоміжних репродуктивних технологій, отримували пробіотик із вмістом лактобактерій 10^{10} виробництва Unis Biotech Ltd, Індія. Вони приймали по одній таблетці двічі на день протягом одного місяця як частину загального лікування перед проходженням допоміжних репродуктивних технологій. Ми визначали рівень експресії ІЛ-1 β та НМGB-1 до та після цього етапу підготовки. Контрольна група складалася з 10 жінок, у яких було безпліддя трубного генезу внаслідок попереднього запального захворювання, але за результатами комплексного клінічного та лабораторного обстеження вони порівняні до здорових жінок. Ці жінки віком від (21 до 42) років із середнім віком (29,75) років не проходили запропонованої нами підготовки до ДРТ із включенням пробіотика. Це дослідження проведено в Буковинському державному медичному університеті та клініці "Yuzko medical center".

Результати. В основній групі рівень експресії генів мРНК ІЛ-1 β до підготовки становив $(26,7877 \pm 0,01)$, що був помітно вищим, ніж рівень після підготовки $(0,1610 \pm 0,01^*)$. Отже, використання пробіотика призвело до різкого зниження підвищених рівнів мезотеліну, що підкреслює його ефективність і потенційне застосування в програмах підготовки до допоміжних репродуктивних технологій. Також можна відзначити високий рівень експресії генів мРНК НМGB-1 у цільній крові жінок основної групи до підготовки до допоміжних репродуктивних технологій, який становив $(11,9198 \pm 0,01)$, (табл. 2). Після запропонованої нами підготовки до допоміжних репродуктивних технологій із включенням пробіотика рівень експресії генів мРНК НМGB-1 у цільній крові жінок основної групи становив $(0,2821 \pm 0,01^*)$. Отже, запропонована нами підготовка до допоміжних репродуктивних технологій із включенням пробіотика є досить ефективною, оскільки рівні експресії генів мРНК ІЛ-1 β та НМGB-1 різко зменшились.

Висновки. Надзвичайно підвищена експресія генів мРНК ІЛ-1 β та НМGB-1 свідчить про тісний зв'язок між патогенезом ендометріозу та запаленням. Включення пробіотиків до комплексної схеми підготовки до допоміжних репродуктивних технологій призводить до помітного покращення самопочуття пацієнта та значного зниження експресії генів мРНК ІЛ-1 β та

HMGB-1. Отже, ми рекомендуємо запропоновану нами підготовку до допоміжних репродуктивних технологій з включенням пробіотика.

DETERMINATION OF IL-1 β mRNA GENE EXPRESSION AND HMGB-1 mRNA GENE EXPRESSION IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY AT THE STAGE OF PREPARATION FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

O.V. Bakun

Key words: endometriosis, probiotics, assisted reproductive technologies, infertility, IL-1 β , HMGB-1.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 1 (109). P. 41-45.

Resume. Despite the large number of studies on the identification and search for noninvasive early diagnostic markers of genital endometriosis, this problem remains relevant today. It is important to introduce early diagnosis of genital endometriosis for the purpose of timely prevention and treatment.

Objective: to study the expression levels of IL-1 β and HMGB-1 mRNA genes in women with genital endometriosis associated with infertility, and to evaluate the effect of our proposed preparation for assisted reproductive technologies on the level of IL-1 β and HMGB-1 mRNA gene expression.

Material and methods. To analyze gene expression IL-1 β and HMGB-1 and determine relative normalized mRNA expression IL-1 β and HMGB-1, the polymerase chain reaction method was used with real-time reverse transcription (RT-PCR). The object of molecular genetic studies using the RT-PCR method was the fraction of mononuclear cells isolated from the whole blood of patients with endometriosis. In this study, we performed a retrospective analysis of the medical records of 30 women with infertility undergoing an assisted reproductive technology program. The main group consisted of 20 women diagnosed with external genital endometriosis who underwent assisted reproductive technologies. Women in the main group, in addition to standard training for assisted reproductive technologies, received a probiotic containing *Lactobacilli 1010* manufactured by Unic Biotech Ltd, India. They took one pill twice a day for one month as part of a general treatment before undergoing assisted reproductive technologies. We determined the expression level of IL-1 β and HMGB-1 before and after this preparation stage. The control group consisted of 10 women who had tubal infertility due to a previous inflammatory disease, but according to the results of a comprehensive clinical and laboratory examination, they were compared to healthy women. These women, aged 21 to 42 years, with a mean age of 29,75 years, did not receive our proposed preparation with the inclusion of a probiotic. This study was conducted at the Bukovyna State Medical University and the clinic "Yuzko medical center".

Results. In the main group, the IL-1 β mRNA gene expression level before training was (26,7877 \pm 0,01), which was significantly higher than the level after training (0,1610 \pm 0,01*). Consequently, the use of the probiotic led to a dramatic reduction in elevated mesothelin levels, underscoring its efficacy and potential application in assisted reproductive technology training programs. Also, a high level of expression of mRNA genes can be noted HMGB-1 in whole blood of women of the main group before preparation for assisted reproductive technologies (table 2). Expression level of mRNA genes HMGB-1 in whole blood of women of the main group before preparation for assisted reproductive technologies was (11,9198 \pm 0,01). After our proposed preparation for assisted reproductive technologies with the inclusion of a probiotic, the mRNA gene expression level HMGB-1 in the whole blood of women of the main group was (0,2821 \pm 0,01*). Therefore, our proposed preparation for assisted reproductive technologies with the inclusion of a probiotic is quite effective, since the expression levels of IL-1 β mRNA genes and HMGB-1 sharply decreased.

Conclusions. Extremely high expression of mRNA genes IL-1 β and HMGB-1 indicates a close connection between the pathogenesis of endometriosis and inflammation. The inclusion of probiotics in the complex scheme of preparation for assisted reproductive technologies leads to a noticeable improvement in the well-being of the patient and a significant decrease in the expression of IL-1 β and HMGB-1 mRNA genes. Therefore, we recommend our proposed preparation for assisted reproductive technologies with the inclusion of a probiotic.

Вступ. Ендометріоз – це хронічний запальний стан, що характеризується розростанням тканини, схожої на слизову оболонку матки, поза маткою, зазвичай у таких ділянках, як очеревина, яєчники та шийка матки. Клінічні симптоми часто включають прогресуючу дисменорею, хронічний тазовий біль, глибоку диспареунію та безпліддя, що суттєво впливає на якість життя пацієнта [1]. Вважається, що приблизно 10% жінок репродуктивного віку страждають на ендометріоз [2].

Хоча точна причина та розвиток ендометріозу залишаються невиясненими, теорія ретроградної менструації, запропонована Сампсоном у 1921 році, широко визнана. Інші гіпотези, такі як ціломічна метастаза та судинні/лімфатичні метастази також були запропоновані, але не можуть повністю пояснити всі форми стану [3]. Крім того, вважається, що такі фактори, як імунна система, гормони, генетика та навколишнє середовище, відіграють важливу роль у патогенезі ендометріозу [4].

Враховуючи участь природних клітин-кілерів (NK) при ендометріозі через понижену токсичність, одним із потенційних підходів до лікування є активація цих клітин. На тваринних моделях внутрішньоочеревинні ін'єкції *Lactobacillus gasseri* OLL2809, пробіотика, який стимулює вироблення ІЛ-12, призвели до активації NK-клітин і зменшення ектопічних ендометріодних уражень. Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження також показало, що цей пробіотик може полегшити біль, пов'язаний з ендометріозом 5. Адгезія фрагментів ендометрія до інших тканин розглядається як збудження місцевої запальної реакції, яка з часом переростає в хронічне запалення 6. Запальна реакція в порожнині малого таза значною мірою включає активацію макрофагів, які виробляють ряд речовин, що регулюють ріст. Є вказівки на те, що деякі з факторів запалення також стимулюють ріст ектопічних клітин ендометрія на ранніх стадіях ендометріозу. Ці сполуки також можуть впливати на фертильність, а також на ноцирецептори, таким чином спричиняючи безпліддя та біль. Цитокини – це регуляторні пептиди або глікопротеїни, які можуть вироблятися практично кожним типом клітин із ядром в організмі та мають плейотропну регуляторну дію на багато типів клітин. На відміну від гормонів, цитокини зазвичай діють як паракринні та/або аутокринні сигнали, лише іноді потрапляючи в кровообіг, де вони можуть діяти як ендокринні медіатори [7]. Макрофаги є одними з основних продуцентів цитокінів, особливо інтерлейкінів-1 і -6 (ІЛ-1, ІЛ-6) і фактора некрозу пухлин- α (TNF- α); це, ймовірно, не так за звичайних умов, а після стимуляції різними речовинами [8]. Інтерлейкіни розглядаються як модулятори клітинної проліферації та як індуктори інших цитокінів, як каскад при гострому запаленні [9].

Цитокини, що виробляються в матковому середовищі, беруть участь у регуляції росту ендометрія шляхом стероїдно-клітинної та міжклітинної взаємодії [10]. Цитокини також можуть

сприяти патофізіології ендометріозу щонайменше двома способами, а саме шляхом посилення встановлення та проліферації ектопічних ендометріальних імплантатів та шляхом впливу на секрецію цитокінів макрофагами, що може призвести до несприятливих змін. Цитокини ІЛ-1 β , ІЛ-6 і TNF- α представляють великий інтерес, оскільки вони частково гормонально регулюються і відіграють важливу роль як медіатори запалення. ІЛ-1 бере участь у регуляції імунної відповіді та запалення. Існують дві різні форми ІЛ-1, α і β , з подібною біологічною активністю [11].

ІЛ-1 α наявний в ендометрії як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах, принаймні в пізній секреторній фазі. ІЛ-1 β має такий самий розподіл, зазвичай з'являється в менших кількостях. мРНК ІЛ-1 β експресується в ендометрії в пізній секреторній фазі та відповідає рівню ІЛ-1 β у сироватці крові, який змінюється протягом циклу з максимальними значеннями під час секреторної фази.

HMGB-1 є негістоновим ДНК-зв'язуючим білком, який декретується багатьма типами імунних клітин, включаючи моноцити, макрофаги та дендритні клітини [12]. HMGB-1 є необхідним і достатнім медіатором запалення та опосередковує запальну відповідь шляхом взаємодії з toll-подібними рецепторами (TLR)-2 і 4. HMGB-1 бере участь у ряді захворювань, включаючи сепсис, ішемічно-реперфузійне пошкодження, неврологічні стани, серцево-судинні захворювання, аутоімунні захворювання, ендометріоз і рак [9,10]. Нещодавно опубліковані дані щодо HMGB-1 та ендометріозу через важливу регуляторну роль запалення при ендометріозі [8]. У 2016 році Во та його колеги вперше продемонстрували, що інгібування HMGB-1 пригнічує проліферацію людських ендометріальних стромальних клітин, що взяття до уваги HMGB-1 може бути стратегією терапії ендометріозу [13]. Однак досі невідомо, як інгібування HMGB-1 може спричинити сприятливий вплив на ендометріоз.

Мета дослідження – вивчити рівні експресії генів мРНК ІЛ-1 β та HMGB-1 у жінок із генітальним ендометріозом, асоційованим із безпліддям, та оцінити вплив запропонованої нами підготовки до допоміжних репродуктивних технологій за рівнем експресії генів мРНК ІЛ-1 β та HMGB-1.

Матеріал і методи Для аналізу експресії генів ІЛ-1 β та HMGB-1 і визначення відносної нормалізованої експресії мРНК ІЛ-1 β та HMGB-1 використовували метод полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією в режимі реального часу (ЗТ-ПЛР). Об'єктом для молекулярно-генетичних досліджень методом ЗТ-ПЛР була фракція мононуклеарних клітин, виділених із цільної крові хворих на ендометріоз. У цьому дослідженні ми провели ретроспективний аналіз медичних карток 30 жінок із безпліддям, які проходили програму допоміжних репродуктивних технологій. Основну групу склали 20 жінок з діагнозом зовнішній генітальний ендометріоз, які проходили допоміжні репродуктивні технології.

Оригінальні дослідження

Жінки основної групи, окрім стандартної підготовки до допоміжних репродуктивних технологій, отримували пробіотик із вмістом лактобактерій 10^{10} виробництва Unic Biotech Ltd, Індія. Вони приймали по одній таблетці двічі на день протягом одного місяця як частину загального лікування перед проходженням допоміжних репродуктивних технологій. Ми визначали рівень експресії IL-1 β та HMGB-1 до та після цього етапу підготовки. Контрольна група складалася з 10 жінок, у яких було безпліддя трубного генезу внаслідок попереднього запального захворювання, але за результатами комплексного клінічного та лабораторного обстеження вони порівняні до здорових жінок. Ці жінки віком від (21 до 42) років із середнім віком (29,75) років не проходили запропонованої нами підготовки до ДРТ із

включенням пробіотика. Це дослідження проведено в Буковинському державному медичному університеті та клініці “Yuzko medical center”.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік жінок контрольної групи, які не приймали пробіотика – (28,78 \pm 5,090) років, та основної групи, які приймали пробіотик – (29,54 \pm 2,04), ($p > 0,05$).

Жінок основної та контрольної групи обстежено та визначено рівні експресії генів мРНК IL-1 β та HMGB-1. Рівень експресії генів мРНК IL-1 β у цільній крові в жінок до підготовки до допоміжних репродуктивних технологій наведено в таблиці 1.

Рівень експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові в жінок до та після підготовки до допоміжних репродуктивних технологій наведено в таблиці 2.

Таблиця 1

Рівень експресії генів мРНК IL-1 β у цільній крові у жінок до та після підготовки до допоміжних репродуктивних технологій (M \pm m)

| Група | Рівні експресії генів мРНК IL-1 β у цільній крові | | P |
|---------|---|------------------------------|--------|
| | До підготовки (лікування) | Після підготовки (лікування) | |
| Основна | 26,7877 \pm 0,01 | 0,1610 \pm 0,01* | <0,001 |

Таблиця 2

Рівень експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові у жінок до та після підготовки до допоміжних репродуктивних технологій (M \pm m)

| Група | Рівні експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові | | P |
|---------|---|------------------------------|--------|
| | До підготовки (лікування) | Після підготовки (лікування) | |
| Основна | 11,9198 \pm 0,01 | 0,2821 \pm 0,01* | <0,001 |

Вивчаючи дані, наведені в таблиці 1 та таблиці 2, ми можемо виділити дві чіткі підгрупи: основну групу, що складається з жінок з ендометріозом, які отримували запропоновану нами підготовку до допоміжних репродуктивних технологій, включаючи пробіотики, відповідно до та після підготовки. В основній групі рівень експресії генів мРНК IL-1 β до підготовки становив (26,7877 \pm 0,01), що був помітно вищим, ніж рівень після підготовки (0,1610 \pm 0,01*). Отже, використання пробіотика призвело до різкого зниження підвищених рівнів мезотеліну, що підкреслює його ефективність і потенційне застосування в програмах підготовки до допоміжних репродуктивних технологій. Також можна відзначити високий рівень експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові жінок основної групи до підготовки до допоміжних репродуктивних технологій (табл. 2). Рівень експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові жінок основної групи до підготовки до допоміжних репродуктивних технологій становив (11,9198 \pm 0,01). Після запропонованої нами підготовки до допоміжних репродуктивних технологій із включенням пробіотика рівень експресії генів мРНК HMGB-1 у цільній крові жінок основної групи становив (0,2821 \pm 0,01*). Отже, запропонована нами підготовка до допоміжних репродуктивних технологій із включенням пробіотика

є досить ефективною, оскільки рівні експресії генів мРНК IL-1 β та HMGB-1 різко зменшились.

У цьому дослідженні нашою основною метою було вивчити рівні експресії генів мРНК IL-1 β та HMGB-1 у цільній крові в пацієнтів з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, та оцінити вплив запропонованої нами підготовки до допоміжних репродуктивних технологій за рівнем експресії генів мРНК IL-1 β та HMGB-1.

Ендометріоз – це поширене доброякісне гінекологічне захворювання, що характеризується наявністю ектопічного ендометрія, що викликає дисменорею, хронічний тазовий біль та безпліддя, а також пов'язані із запаленням та імунними порушеннями, зміни вироблення стероїдних гормонів яєчників. Ріст і підтримка ендометрія та ендометріюїдної тканини регулюється кількома цитокінами та факторами росту, такими як інтерлейкін (IL) 6, 8, фактор некрозу пухлин (TNF) α та судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). Ретроградна менструація в черевну порожнину через фаллопієві труби відіграє важливу роль у патогенезі ендометріозу. Менструальна рідина складається з клітин крові, тканини ендометрія та відходів, які є джерелами клітин ендометрія. Однак профіль біоактивних молекул у менструальній крові неясний.

High-mobility group box (HMGB)1 є значним негістоновим компонентом хроматину, який експресується майже у всіх ядерних клітинах ссавців. HMGB1 в основному наявний в ядрі і регулює транскрипцію ДНК, відновлення, реплікацію та ремоделювання. Однак він також є пізнім медіатором запалення; у запальних реакціях, таких як травма, інфекція. HMGB-1 пасивно вивільняється з некротичних клітин або декретується активованими клітинами вродженої імунної відповіді в позаклітинне середовище. Сам по собі HMGB-1 має незначну

прозапальну активність, але утворює комплекси з прозапальними факторами, такими як ІЛ-1 β або ліпополісахаридами (LPS) і тим самим потенціює їх біологічну активність. Таким чином, комплекси HMGB-1 стимулюють синтез прозапальних цитокінів та активують вроджений імунітет та запалення.

Наші результати показують, що рівні експресії генів мРНК ІЛ-1 β та HMGB-1 можуть служити неінвазивними маркерами у жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям.

References

1. Zhu X, Jin L, Zou S, Shen Q, Jiang W, Lin W, et al. Immunohistochemical expression of RAGE and its ligand (S100A9) in cervical lesions. *Cell Biochem Biophys*. 2013;66(3):843-50. DOI: 10.1007/s12013-013-9515-x.
2. Thivierge M, Stankova J, Rola-Pleszczynski M. Cysteinyl-leukotriene receptor type 1 expression and function is down-regulated during monocyte-derived dendritic cell maturation with zymosan: involvement of IL-10 and prostaglandins. *J Immunol*. 2009;183(10):6778-87. DOI: 10.4049/jimmunol.0901800.
3. Chung HW, Lee SG, Kim H, Hong DJ, Chung JB, Stroncek D, et al. Serum high mobility group box-1 (HMGB1) is closely associated with the clinical and pathologic features of gastric cancer. *J Transl Med*. 2009;7:38. DOI: 10.1186/1479-5876-7-38.
4. Lee H, Song M, Shin N, Shin CH, Min BS, Kim HS, et al. Diagnostic significance of serum HMGB1 in colorectal carcinomas. *PLoS One*. 2012;7(4):e34318. DOI: 10.1371/journal.pone.0034318.
5. Sheng X, Du X, Zhang X, Li D, Lu C, Li Q, et al. Clinical value of serum HMGB1 levels in early detection of recurrent squamous cell carcinoma of uterine cervix: comparison with serum SCCA, CYFRA21-1, and CEA levels. *Croat Med J*. 2009;50(5):455-64. DOI: 10.3325/cmj.2009.50.455.
6. Hamada T, Torikai M, Kuwazuru A, Tanaka M, Horai N, Fukuda T, et al. Extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 is a coupling factor for hypoxia and inflammation in arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2675-85. DOI: 10.1002/art.23729.
7. Yun BH, Chon SJ, Choi YS, Cho S, Lee BS, Seo SK. Pathophysiology of endometriosis: role of high mobility group box-1 and toll-like receptor 4 developing inflammation in endometrium. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148165.
8. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. RAGE: therapeutic target and biomarker of the inflammatory response - the evidence mounts. *J Leukoc Biol*. 2009;86(3):505-12. DOI: 10.1189/jlb.0409230.
9. Kang R, Tang D, Schapiro NE, Loux T, Livesey KM, Billiar TR, et al. The HMGB1/RAGE inflammatory pathway promotes pancreatic tumor growth by regulating mitochondrial bioenergetics. *Oncogene*. 2014;33(5):567-77. DOI: 10.1038/ncr.2012.631.
10. Sun W, Jiao Y, Cui B, Gao X, Xia Y, Zhao Y. Immune complexes activate human endothelium involving the cell-signaling HMGB1-RAGE axis in the pathogenesis of lupus vasculitis. *Lab Invest*. 2013;93(6):626-38. DOI: 10.1038/labinvest.2013.61.
11. Mita S, Shimizu Y, Notsu T, Imada K, Kyo S. Dienogest inhibits toll-like receptor 4 expression induced by co-stimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. *Fertil Steril*. 2011;96(6): 1485-89. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.040.
12. Qin Y, Chen Y, Wang W, Wang Z, Tang G, Zhang P, et al. HMGB1-LPS complex promotes transformation of osteoarthritis synovial fibroblasts to a rheumatoid arthritis synovial fibroblast-like phenotype. *Cell Death Dis*. 2014;5(2):e1077. DOI: 10.1038/cddis.2014.48.
13. Yun BH, Chon SJ, Choi YS, Cho S, Lee BS, Seo SK. Pathophysiology of endometriosis: role of high mobility group box-1 and toll-like receptor 4 developing inflammation in endometrium. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148165. DOI: 10.1371/journal.pone.0148165.

Відомості про авторів

Бакун О.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: 0000-0002-4742-2265

Information about the author

Bakun O.V. - PhD, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-4742-2265

*Надійшла до редакції 10.01.24
Рецензент – проф. Бербець А.М.
© О.В. Бакун, 2024*

Оригінальні дослідження

АСОЦІАЦІЯ I/D ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ACE З НАЯВНІСТЮ/ВІДСУТНІСТЮ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ ТА ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЛЕЙОМІОМАТОЗНИХ ВУЗЛІВ У ПАЦІЄНТОК ІЗ КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ТА ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

С.О. Вовк-Шульга^{1,2}, С.В. Хміль¹Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна²Рівненська обласна клінічна лікарня імені Ю. Семенюка

Ключові слова: лейоміома матки, генітальний ендометріоз, непліддя, допоміжні репродуктивні технології, поліморфізм гена ACE, кровотеча, лейоміоматозні вузли.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 46-55.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.8

E-mail:
sophiavovk95@gmail.com

Резюме. Лейоміома матки (ЛМ) – найпоширеніша доброякісна пухлина, котра призводить до зниження працездатності й втрати дітородної функції в жінок фертильного віку.

Мета дослідження – дослідити наявність імовірних асоціацій поліморфного варіанта I/D гена ангіотензинперетворювального ензиму (ACE) з наявністю/відсутністю маткових кровотеч та характеристиками лейоміоматозних вузлів у пацієнток з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу.

Матеріал і методи. Для 33 пацієнток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу та 30 пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ (при цьому 5 пацієнток мали в анамнезі цикли контрольованої оваріальної стимуляції за допомогою допоміжних репродуктивних технологій та встановлений діагноз непліддя) застосовано молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена ACE згідно зі стандартною операційною процедурою, розробленою в міжскафедральній навчально-дослідній лабораторії ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Результати дослідження. У пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ маткові кровотечі вірогідно превалюють в осіб з генотипом DD поліморфного варіанта гена ACE відносно осіб з генотипами ID та II ($\chi^2=7,07$; $p=0,029$). При цьому, наявність алеля D у 5,8 разів підвищує ризик розвитку маткової кровотечі. Аналіз домінантної моделі успадкування гена ACE показав, що носії алеля D (генотипу ID+DD) серед пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ мають підвищений ризик виникнення маткової кровотечі в 6,3 рази. Аналізуючи взаємозв'язок між максимальним діаметром лейоміоматозного вузла у пацієнток досліджуваних груп та I/D поліморфізмом гена ACE у групі з ізольованою інтрамуральною ЛМ виявлено, що максимальний діаметр вузла в носіїв генотипу DD перевищує відповідний показник у носіїв генотипу II на 28,89 % ($p<0,001$), а максимальний діаметр вузла в носіїв генотипу ID перевищує відповідний показник у носіїв генотипу II на 9,43 % ($p=0,032$). Крім того, у носіїв алеля D максимальний діаметр вузла на 14,29 % вірогідно перевищує відповідний показник у носіїв алеля I. Щодо взаємозв'язку між кількістю лейоміоматозних вузлів у пацієнток досліджуваних груп та I/D поліморфізмом гена ACE встановлено вірогідні відмінності лише у групі з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу. При цьому, серед носіїв генотипів II та ID переважають особи із солідарним вузлом, тоді як серед носіїв генотипу DD – особи з множинними вузлами; серед носіїв алеля D розподіл осіб із солідарним вузлом чи множинними вузлами є паритетний, а серед носіїв алеля I – у 72,41 % осіб виявлено солідарний вузол ($p=0,045$). Крім того, наявність алеля D у 3,09 разів підвищує ризик виникнення множинних вузлів.

Висновки. Вперше в українській популяції виявлено, що I/D поліморфізм гена ACE (наявність алеля D (генотипу ID+DD)) вірогідно асоціюється з підвищеним ризиком виникнення множинних лейоміоматозних вузлів у пацієнток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу та з підвищеним ризиком виникнення маткової кровотечі і розміром лейоміоматозного вузла в пацієнток з ізольованою інтрамуральною ЛМ. Результати логістичного регресійного аналізу засвідчують, що наявність генотипу DD гена ACE асоціюється з розвитком маткових кровотеч та виникненням множинних лейоміоматозних вузлів у пацієнток з інтрамуральною ЛМ незалежно від наявності коморбідного генітального ендометріозу.

ASSOCIATION OF I/D POLYMORPHISM OF THE ACE GENE WITH THE PRESENCE/ABSENCE OF UTERINE BLEEDING AND THE CHARACTERISTICS OF LEIOMYOMATOUS NODES IN PATIENTS WITH A COMORBID COURSE OF UTERINE LEIOMYOMA AND GENITAL ENDOMETRIOSIS

Sofia Vovk-Shulha, Stefan Khmil

Key words: uterine leiomyoma, genital endometriosis, infertility, assisted reproductive technologies, ACE gene polymorphism, bleeding, leiomyomatous nodes.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 1 (109). P. 46-55.

Resume. Uterine leiomyoma (UL) is the most common benign tumor, which leads to reduced work capacity and loss of reproductive function in women of childbearing age.

The aim of the study – to investigate the presence of probable associations of the polymorphic variant I/D of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene with the presence/absence of uterine bleeding and the characteristics of leiomyomatous nodes in patients with a comorbid course of intramural UL and genital endometriosis.

Study methods. The molecular genetic study of the polymorphic variant I/D of the ACE gene was applied to 33 patients with a comorbid course of intramural UL and genital endometriosis and 30 patients with isolated intramural UL (at the same time, 5 patients had a medical history of cycles of controlled ovarian stimulation with the help of assisted reproductive technologies and a diagnosis of infertility) according to the standard operating procedure developed in the interdepartmental educational and research laboratory of the Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevskyi of the Ministry of Health of Ukraine.

Study results. In patients with isolated intramural UL, uterine bleeding probably prevails in individuals with the DD genotype of the polymorphic variant of the ACE gene relative to individuals with the ID and II genotypes ($\chi^2=7.07$; $p=0.029$). At the same time, the presence of the D allele increases the risk of uterine bleeding by 5.8 times. Analysis of the dominant pattern of inheritance of the ACE gene showed that carriers of the D allele (genotype ID+DD) among patients with isolated intramural UL have a 6.3-fold increased risk of uterine bleeding. Analysis of the relationship between the maximum diameter of the leiomyomatous node in patients of the studied groups and the I/D polymorphism of the ACE gene in the group with isolated intramural UL revealed that the maximum diameter of the node in carriers of the DD genotype exceeds the corresponding indicator in carriers of the II genotype by 28.89% ($p<0.001$), and the maximum node diameter in ID genotype carriers exceeds the corresponding indicator in II genotype carriers by 9.43% ($p=0.032$). In addition, the maximum node diameter is 14.29% greater in carriers of the D allele than the corresponding indicator in carriers of the I allele. As for the relationship between the number of leiomyomatous nodes in the patients of the studied groups and the I/D polymorphism of the ACE gene, probable differences were established only in the group with a comorbid course of intramural UL and genital endometriosis. At the same time, the individuals with a solid node predominate among carriers of the II and ID genotypes, while the individuals with multiple nodes predominate among carriers of the DD genotype; the distribution of persons with a solid node or multiple nodes is even among carriers of the D allele, and a solid node was found in 72.41% of individuals ($p=0.045$) among carriers of the I allele. In addition, the presence of the D allele increases the risk of multiple nodes by 3.09 times.

Conclusions. It was found for the first time in the Ukrainian population, that the I/D polymorphism of the ACE gene (the presence of the D allele (genotype ID+DD)) is probably associated with an increased risk of multiple leiomyomatous nodes in patients with a comorbid course of intramural UL and genital endometriosis and with an increased risk of uterine bleeding and the size of the leiomyomatous node in patients with isolated intramural UL. The results of the logistic regression analysis show that the presence of the DD genotype of the ACE gene is associated with the development of uterine bleeding and the occurrence of multiple leiomyomatous nodes in patients with intramural UL, regardless of the presence of comorbid genital endometriosis.

Оригінальні дослідження

Вступ. Лейоміома матки (ЛМ) – найпоширеніша доброякісна пухлина, котра призводить до зниження працездатності й втрати дітородної функції в жінок фертильного віку [1]. Поширеність ЛМ у репродуктивному віці становить від 25 до 70 % і збільшується з кожним роком [2, 3]. З іншого боку, фактичну поширеність даної нозології визначити досить важко, оскільки часто наявність ЛМ не супроводжується клінічними проявами, водночас приблизно у 25–50% жінок із даною патологією виникають маткові кровотечі, що призводять до розвитку анемії; хронічного тазового болю; відчуття тиску, здуття живота та порушення сечовипускання, зумовлені розміром та положенням лейоміоми, що в сукупності знижує якість життя та зумовлює великі витрати системи охорони здоров'я (від 5,9 до 34,4 млрд американських доларів) [4–7]. За даними Mathew R.P. та співавторів, ЛМ становлять приблизно 29% усіх гінекологічних госпіталізацій у жінок віком від 15 до 54 років і є причиною 40–60% усіх гістеректомій, що виконуються щорічно [8].

ЛМ також пов'язана з підвищеним ризиком непліддя та такими ускладненнями вагітності, як мимовільні викидні, неправильне положення і передлежання плода, передлежання плаценти, передчасні пологи, кесарів розтин, післяпологова кровотеча [9, 10]. За даними Nezhat C. та співавторів, пацієнти з коморбідним перебігом ЛМ та ендометріозу, як правило, відчувають сильніший тазовий біль, ніж пацієнти без ендометріозу, з аналогічним впливом на фертильність [11]. Крім того, існує безліч дискусій щодо впливу ЛМ на результати допоміжних репродуктивних технологій. Наявність лейоміоматозних вузлів знижують частоту позитивних результатів екстракорпорального запліднення і підвищують частоту мимовільних викиднів [12].

Провідну роль в етіології ЛМ відіграють гормональні порушення, доведений вплив статевих гормонів – естрогенів, прогестерону та їх рецепторів [12], проте сьогодні низка дослідників вважають, що основна роль у розвитку ЛМ належить генетичним факторам [13–15]. За даними Чубей Г.В., виникнення та ріст лейоміоматозних вузлів може бути пов'язаний із поліморфними варіантами специфічних генів, що є причинами появи та ініціаторами росту лейоміоматозних вузлів [16]. Одним із таких генетичних поліморфізмів є інсерція/делеція [I/D] гена ангіотензинперетворювального ензиму (*ACE*) [17].

Мета дослідження – дослідити наявність імовірних асоціацій поліморфного варіанта I/D гена *ACE* з наявністю/відсутністю маткових кровотеч та характеристиками лейоміоматозних вузлів у пацієток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу.

Матеріал і методи. Обстежено 63 пацієнтки з інтрамуральною ЛМ, які перебували на стаціонарному лікуванні у Рівненській обласній клінічній лікарні імені Ю. Семенюка Рівненської обласної ради (РОР), зокрема 33 пацієнтки з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу та 30

пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ. При цьому 5 пацієток мали в анамнезі цикли контрольованої оваріальної стимуляції за допомогою допоміжних репродуктивних технологій та встановлений діагноз непліддя. Контрольну групу становили 15 практично здорових жінок, репрезентативних за віком та соціодемографічними характеристиками.

Дослідження виконано відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської 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.

Застосовували молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта I/D гена *ACE* згідно зі стандартною операційною процедурою, розробленою в міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії ТНМУ імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваного варіанта гена здійснювали методом алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції. Зразки можуть містити 3 варіанти генотипу: інсерція (I), делеція (D), інсерція/делеція (гетерозиготний варіант) (I/D). Генотипи зразків визначали, оцінюючи молекулярну масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною масою та відповідними позитивними контрольними зразками: генотип II - 479 п.н., генотип ID - 479 та 192 п.н., генотип DD - 192 п.н. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили усім пацієткам апаратом «Sonoscape E1».

Статистичний аналіз даних здійснено за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel та STSTATISTICA 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. Взаємозв'язок між показниками вивчали за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Спірмена. Для оцінки ризику розвитку події розраховували значення відношення шансів та його 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Для визначення прогностично значущих маркерів виникнення події проводили логістичну регресію 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 взаємозв'язок між наявністю/відсутністю маткових кровотеч у пацієток досліджуваних груп та

I/D поліморфізмом гена *ACE* вірогідних відмінностей у частоті розподілу як генотипів, так і алелів у групі з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу не виявлено (табл. 1). При цьому, у пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ встановлено, що маткові кровотечі вірогідно превалюють в осіб із генотипом DD (у 100 % осіб наявні маткові кровотечі) відносно осіб із генотипом ID (у 69,23 % осіб наявні маткові кровотечі) та відносно осіб із генотипом II (у 42,86 % осіб наявні маткові кровотечі), ($\chi^2=7,07$; $p=0,029$). Крім того, у пацієток даної групи виявлено вірогідні відмінності щодо наявності/відсутності маткових кровотеч у носіїв алеля I та D, зокрема у 87,88 % носіїв алеля D наявні маткові кровотечі, а в 44,44 % носіїв алеля I маткові кровотечі відсутні ($p=0,008$).

Аналізуючи ВШ та його 95 % ДІ щодо взаємозв'язку між наявністю маткових кровотеч та алельним розподілом гена *ACE* у пацієток досліджуваних груп, вірогідні дані отримано лише в пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ (табл. 2). Так, наявність алеля D у даній групі дослідження в 5,8

раза підвищує імовірність розвитку маткової кровотечі. Водночас алель I має протективний ефект.

При аналізі домінантної моделі успадкування гена *ACE* у пацієток досліджуваних груп щодо наявності/відсутності маткових кровотеч вірогідні дані отримано лише у групі з ізольованою інтрамуральною ЛМ (табл. 3). Зокрема, носії алеля D даної групи дослідження (генотипу ID+DD) мають підвищений ризик виникнення маткової кровотечі в 6,3 раза (ВШ=6,33; 95 % ДІ 1,00–40,07). Водночас генотип II володіє протективним ефектом щодо виникнення маткової кровотечі.

При аналізі рецесивної моделі успадкування гена *ACE* щодо наявності/відсутності маткових кровотеч у пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ встановлено вірогідну вищу частоту реєстрації маткових кровотеч за наявності генотипу DD (у 100 % носіїв генотипу DD наявні маткові кровотечі (табл. 4). У пацієток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу вказаних особливостей не виявлено.

Таблиця 1

Взаємозв'язок між матковими кровотечами та I/D поліморфізмом гена *ACE* у пацієток груп спостереження

| Показник | Відсутні маткові кровотечі | | Наявні маткові кровотечі | | χ^2 , p | |
|---|----------------------------|----|--------------------------|----|--------------|-----------------------------|
| | n | % | n | % | | |
| Пацієтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом (1) | | | | | | |
| Генотип | II | 2 | 40,00 | 3 | 60,00 | $\chi^2=3,71$; $p=0,157$ |
| | ID | 4 | 21,05 | 15 | 78,95 | |
| | DD | 0 | 0 | 9 | 100,00 | |
| Алелі | I | 8 | 27,59 | 21 | 72,41 | $p=0,111$ |
| | D | 4 | 10,81 | 33 | 89,19 | |
| Пацієтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ (2) | | | | | | |
| Генотип | II | 4 | 57,14 | 3 | 42,86 | $\chi^2=7,07$; $p=0,029^*$ |
| | ID | 4 | 30,77 | 9 | 69,23 | |
| | DD | 0 | 0 | 10 | 100,00 | |
| Алелі | I | 12 | 44,44 | 15 | 55,56 | $p=0,008^*$ |
| | D | 4 | 12,12 | 29 | 87,88 | |
| Контрольна група (3) | | | | | | |
| Генотип | II | 8 | 100,00 | 0 | 0 | – |
| | ID | 5 | 100,00 | 0 | 0 | |
| | DD | 2 | 100,00 | 0 | 0 | |
| Алелі | I | 21 | 100,00 | 0 | 0 | – |
| | D | 9 | 100,00 | 0 | 0 | |

Примітка. * – статистично значущі результати.

Таблиця 2

Взаємозв'язок між наявністю маткових кровотеч та алелями гена *ACE* у пацієток груп спостереження

| Алель | Пацієтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом | | Пацієтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ | |
|---------|---|------------|--|------------|
| | ВШ | 95 % ДІ | ВШ | 95 % ДІ |
| Алель I | 0,32 | 0,09–1,19 | 0,17* | 0,05–0,63 |
| Алель D | 3,14 | 0,84–11,75 | 5,80* | 1,59–21,11 |

Примітка. * – статистично значущі результати.

Оригінальні дослідження

Таблиця 3

Взаємозв'язок між матковими кровотечами та поліморфізмом гена ACE у пацієток груп спостереження при аналізі домінантної моделі успадкування

| Генотипи | Відсутні маткові кровотечі | Наявні маткові кровотечі | p _F | ВШ | 95 % ДІ |
|--|----------------------------|--------------------------|----------------|-------|------------|
| | n (%) | n (%) | | | |
| Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом | | | | | |
| Генотип II | 2 (40,00) | 3 (60,00) | 0,216 | 0,25 | 0,03–1,99 |
| Генотип ID+DD | 4 (14,29) | 24 (85,71) | | 4,00 | 0,50–31,98 |
| Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ | | | | | |
| Генотип II | 4 (57,14) | 3 (42,86) | 0,060 | 0,16* | 0,03–0,99 |
| Генотип ID+DD | 4 (17,39) | 19 (82,61) | | 6,33* | 1,00–40,07 |

Примітка. * – статистично значущі результати.

Таблиця 4

Взаємозв'язок між матковими кровотечами та поліморфізмом гена ACE у пацієток груп спостереження при аналізі рецесивної моделі успадкування

| Генотипи | Відсутні маткові кровотечі | Наявні маткові кровотечі | p _F | ВШ | 95 % ДІ |
|--|----------------------------|--------------------------|----------------|-------|-------------|
| | n (%) | n (%) | | | |
| Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом | | | | | |
| Генотип II+ID | 6 (25,00) | 18 (75,00) | 0,156 | 0,15 | 0,01–2,95 |
| Генотип DD | 0 | 9 (100,00) | | 6,68 | 0,34–131,56 |
| Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ | | | | | |
| Генотип II+ID | 8 (40,00) | 12 (60,00) | 0,028* | 0,07 | 0,01–1,36 |
| Генотип DD | 0 | 10 (100,00) | | 14,28 | 0,73–277,76 |

Примітка. * – статистично значущі результати.

Враховуючи результати логістичного регресійного аналізу, встановлено, що збільшення тривалості захворювання та наявність генотипу DD поліморфного варіанта гена ACE асоціюються з розвитком маткових кровотеч у пацієток з інтрамуральною ЛМ (табл. 5). Інші фактори, введені у регресійну модель, у тому числі й генітальний ендометріоз, не мають статистично достовірного впливу на розвиток маткових кровотеч у пацієток з інтрамуральною ЛМ.

Аналізуючи взаємозв'язок між максимальним діаметром вузла в пацієток досліджуваних груп та I/D поліморфізмом гена ACE, вірогідних відмінностей у частоті розподілу як генотипів, так і алелів у групі з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу не виявлено (табл. 6). При цьому, у пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ встановлено, що найбільший максимальний діаметр вузла був у носіїв генотипу DD, який вірогідно перевищував відповідний показник у носіїв генотипу II на 28,89 % ($p < 0,001$). При цьому, у носіїв генотипу ID максимальний діаметр вузла був вірогідно більший на 9,43 % стосовно відповідного показника в носіїв генотипу II ($p = 0,032$). Крім того, у пацієток даної групи виявлено вірогідні відмінності щодо максимального діаметра вузла в носіїв алеля I та D гена ACE ($p < 0,001$). Так, у носіїв алеля D максимальний діаметр вузла був вірогідно більший стосовно відповідного показника у носіїв алеля I на 14,29 %.

Аналізуючи взаємозв'язок між кількістю вузлів у пацієток досліджуваних груп та I/D поліморфізмом гена ACE, встановлено вірогідні відмінності в частоті розподілу як генотипів, так і алелів лише у групі з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та

генітального ендометріозу (табл. 7). При цьому, у пацієток даної групи, носіїв генотипів II та ID, переважали солідарні вузли, тоді як у носіїв генотипу DD – множинні вузли. Крім того, у пацієток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу виявлено вірогідні відмінності щодо кількості вузлів у носіїв алеля I та D гена ACE ($p = 0,045$). Так, серед носіїв алеля D розподіл осіб із солідарним вузлом чи множинними вузлами був практично однаковий, а серед носіїв алеля I – у 72,41 % осіб виявлено солідарний вузол.

Встановлено наявність вірогідної залежності між носійством алеля D та кількістю вузлів (наявність алеля D у 3,09 раза підвищує ризик виникнення множинних вузлів у пацієток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу (табл. 8). Крім того, встановлено протективні властивості алеля I щодо виникнення множинних вузлів (ВШ=0,32; 95 % ДІ (0,011–0,92)) у пацієток даної групи.

При аналізі домінантної моделі успадкування гена ACE у пацієток досліджуваних груп щодо кількості вузлів статистично значимих змін не виявлено (табл. 9). При аналізі рецесивної моделі успадкування гена ACE у пацієток досліджуваних груп щодо кількості вузлів вірогідні дані отримано лише у групі з коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу (табл. 10). Зокрема, солідарний вузол виявлено у 70,83 % носіїв алеля I (генотипу II+ID), множинні вузли виявлено у 77,78 % носіїв алеля D (генотипу DD). Крім того, встановлено Враховуючи результати логістичного регресійного аналізу, встановлено, що старший вік та наявність

генотипу DD поліморфного варіанта гена ACE фактори, уведені в регресійну модель, не мають асоціюються з виникненням множинних вузлів у статистично достовірного впливу на виникнення пацієнток з інтрамуральною ЛМ (табл. 11). Інші множинних вузлів у пацієнток з інтрамуральною ЛМ.

Таблиця 5

Результати логістичного регресійного аналізу щодо розвитку маткових кровотеч у пацієнток з інтрамуральною ЛМ

| Фактор | β | SE | t | p |
|---------------------------------------|---------|------|-------|--------|
| Константа | 11,35 | 6,65 | 2,03 | 0,004* |
| Ендометріоз | -0,78 | 1,69 | -0,46 | 0,645 |
| Вік | -0,10 | 0,14 | -0,68 | 0,502 |
| Надмірна маса тіла / ожиріння | -1,10 | 1,04 | -1,06 | 0,294 |
| Артеріальна гіпертензія | 0,32 | 1,17 | 0,27 | 0,787 |
| Поліморфізм гена ACE | 2,96 | 1,25 | 2,36 | 0,022* |
| Тривалість захворювання | 0,78 | 0,38 | 2,05 | 0,046* |
| Множинні вузли | -3,59 | 1,99 | -1,80 | 0,078 |
| Гінекологічні захворювання в анамнезі | -0,35 | 0,55 | -0,63 | 0,525 |
| Попередні гінекологічні операції | -2,49 | 1,40 | -1,78 | 0,083 |
| Менопауза | -1,88 | 2,75 | -0,68 | 0,497 |
| Кількість вагітностей | -3,78 | 2,09 | -1,81 | 0,075 |
| Спадковий анамнез | -3,58 | 2,59 | -1,37 | 0,174 |

Примітка 1. β – коефіцієнт логістичної регресії, SE – стандартна похибка; t – показник тесту Вальда; p – коефіцієнт достовірності.
Примітка 2. * – статистично значущий результат.

Таблиця 6

Взаємозв'язок між максимальним діаметром вузла та поліморфізмом гена ACE у пацієнток груп спостереження

| Показник | Максимальний діаметр вузла | p |
|--|----------------------------|----------------|
| Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом | | |
| Генотип | II | 4,4 (4,3; 4,5) |
| | ID | 4,1 (3,8; 5,1) |
| | DD | 5,0 (3,6; 5,4) |
| Алелі | I | 4,3 (4,0; 4,9) |
| | D | 4,2 (3,7; 5,1) |
| Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ | | |
| Генотип | II | 4,5 (3,4; 4,8) |
| | ID | 5,3 (5,1; 5,5) |
| | DD | 5,8 (5,6; 5,9) |
| Алелі | I | 4,9 (4,5; 5,3) |
| | D | 5,6 (5,3; 5,8) |

Примітка. * – статистично значущі результати.

Таблиця 7

Взаємозв'язок між кількістю вузлів та поліморфізмом гена ACE у пацієнток груп спостереження

| Показник | Солідарний вузол | | Множинні вузли | | χ^2 , p |
|--|------------------|----|----------------|----|--------------|
| | n | % | n | % | |
| Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом (1) | | | | | |
| Генотип | II | 4 | 80,00 | 1 | 20,00 |
| | ID | 13 | 68,42 | 6 | 31,58 |
| | DD | 2 | 22,22 | 7 | 77,78 |
| Алелі | I | 21 | 72,41 | 8 | 27,59 |
| | D | 17 | 45,95 | 20 | 54,05 |
| Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ (2) | | | | | |
| Генотип | II | 3 | 42,86 | 4 | 57,14 |
| | ID | 1 | 7,69 | 12 | 92,31 |
| | DD | 1 | 10,00 | 9 | 90,00 |
| Алелі | I | 7 | 25,93 | 20 | 74,07 |
| | D | 3 | 9,09 | 30 | 90,91 |

Примітка. * – статистично значущі результати.

Оригінальні дослідження

Таблиця 8

Взаємозв'язок між наявністю множинних вузлів та алелями гена ACE у пацієнток груп спостереження

| Алелі | Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом | | Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ | |
|---------|--|-----------|---|------------|
| | ВШ | 95 % ДІ | ВШ | 95 % ДІ |
| Алель I | 0,32* | 0,11–0,92 | 0,29 | 0,07–1,24 |
| Алель D | 3,09* | 1,09–8,74 | 3,50 | 0,81–15,16 |

Примітка. * – статистично значущі результати.

Таблиця 9

Взаємозв'язок між кількістю вузлів та поліморфізмом гена ACE у пацієнток груп спостереження при аналізі домінантної моделі успадкування

| Генотипи | Солідарний вузол | Множинні вузли | p _F | ВШ | 95 % ДІ |
|--|------------------|----------------|----------------|------|------------|
| | n (%) | n (%) | | | |
| Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом | | | | | |
| Генотип II | 4 (80,00) | 1 (20,00) | 0,366 | 0,29 | 0,03–2,92 |
| Генотип ID+DD | 15 (53,57) | 13 (46,43) | | 3,47 | 0,34–35,06 |
| Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ | | | | | |
| Генотип II | 3 (42,86) | 4 (57,14) | 0,068 | 0,13 | 0,02–1,02 |
| Генотип ID+DD | 2 (8,70) | 21 (91,30) | | 7,88 | 0,98–63,31 |

Таблиця 10

Взаємозв'язок між кількістю вузлів та поліморфізмом гена ACE у пацієнток груп спостереження при аналізі рецесивної моделі успадкування

| Генотипи | Солідарний вузол | Множинні вузли | p _F | ВШ | 95 % ДІ |
|--|------------------|----------------|----------------|-------|------------|
| | n (%) | n (%) | | | |
| Пацієнтки з інтрамуральною ЛМ та генітальним ендометріозом | | | | | |
| Генотип II+ID | 17 (70,83) | 7 (29,17) | 0,019* | 0,12* | 0,02–0,71 |
| Генотип DD | 2 (22,22) | 7 (77,78) | | 8,50* | 1,40–51,48 |
| Пацієнтки з ізольованою інтрамуральною ЛМ | | | | | |
| Генотип II+ID | 4 (20,00) | 16 (80,00) | 0,640 | 0,44 | 0,04–4,61 |
| Генотип DD | 1 (10,00) | 9 (90,00) | | 2,25 | 0,22–23,32 |

Примітка. * – статистично значущі результати.

Таблиця 11

Результати логістичного регресійного аналізу щодо виникнення множинних вузлів у пацієнток з інтрамуральною ЛМ

| Фактор | β | SE | t | p |
|---------------------------------------|---------|------|-------|--------|
| Константа | -14,85 | 6,22 | -2,39 | 0,021* |
| Генітальний ендометріоз | -1,40 | 1,12 | -1,25 | 0,216 |
| Вік | 0,31 | 0,14 | 2,24 | 0,030* |
| Надмірна маса тіла / ожиріння | -1,16 | 1,78 | -0,96 | 0,343 |
| Артеріальна гіпертензія | -1,59 | 1,14 | -1,39 | 0,170 |
| Поліморфізм гена ACE | 2,55 | 0,99 | 2,56 | 0,013* |
| Тривалість захворювання | 0,37 | 0,29 | 1,30 | 0,200 |
| Гінекологічні захворювання в анамнезі | -0,22 | 0,36 | -0,61 | 0,545 |
| Попередні гінекологічні операції | -0,47 | 0,89 | -0,53 | 0,600 |
| Менопауза | -4,33 | 2,26 | -1,92 | 0,061 |
| Кількість вагітностей | -0,43 | 0,58 | -0,75 | 0,459 |
| Спадковий анамнез | -2,16 | 1,44 | -1,50 | 0,139 |

Примітка 1. β – коефіцієнт логістичної регресії, SE – стандартна похибка; t – показник тесту Вальда; p – коефіцієнт достовірності.
Примітка 2. * – статистично значущий результат.

наявність вірогідної залежності між носійством генотипу DD та кількістю вузлів (наявність генотипу DD у 8,5 раза (ВШ=8,50; 95 % ДІ (1,40–51,48) підвищує ризик виникнення множинних вузлів). Крім того, встановлено протективні властивості алеля I (генотипу II+ID) щодо виникнення множинних вузлів (ВШ=0,12; 95 % ДІ (0,02–0,71)).

Hsieh Y.Y. та співавтори встановили, що генотипи, пов'язані з ACE I (I/I та I/D), асоціювалися зі схильністю до виникнення генітального ендометріозу та ЛМ на Тайвані [18]. Дослідники мали на меті встановити чи можна використовувати поліморфізм гена ACE I/D як предиктор схильності до розвитку генітального ендометріозу та ЛМ. У дослідження

ввійшли 125 жінок із генітальним ендометріозом (1-ша група), 120 жінок із ЛМ (2-га група) та 128 жінок контрольної групи (3-тя група). Пропорції гомозигот АСЕ*І/гетерозигот/гомозигот D становили: (1-ша група) - 50.4/24/25.6%; (2-га група) - 25/23.33/51.67%; (3-тя група) - 10.2/29.7/60.1%. Пропорції алелів І/D у кожній групі становили: (1-ша група) - 62.4/37.6%; (2-га група) - 36.7/63.3%; (3-тя група) - 25/75%. Дослідники дійшли висновку, що поліморфізм гена АСЕ*І/D пов'язаний із схильністю як до генітального ендометріозу, так і до ЛМ. При цьому, генотипи та алелі, пов'язані з АСЕ*І, тісно корелювали з виникненням генітального ендометріозу та помірно корелювали з виникненням ЛМ.

Kowalczyńska L.J. та співавтори проаналізували частоту поліморфізмів гена АСЕ (І/D) та гена рецептора ангіотензину II типу 1 (*AT₁R*) A1166C у жінок з ендометріозом та визначила кореляції між досліджуваними генотипами і тяжкістю захворювання [19]. У дослідженні взяли участь 241 жінка з ендометріозом та 127 жінок контрольної групи. Дослідники не виявили достовірних відмінностей між основною та контрольною групами, а також між ступенями тяжкості захворювання по поліморфізмах І/D АСЕ та A1166C *AT₁R*.

На противагу цьому Goma S.H. та співавтори продемонстрували наявність вірогідної асоціації поліморфізму A1166C в гені *AT₁R* у осіб із ЛМ [20]. Дослідження проведено на 124 єгипетських жінках, розподілених на 70 пацієток із діагнозом ЛМ та 54 контрольних жінок. У пацієток із ЛМ спостерігалася більш висока частота генотипу СС відносно контрольної групи (8,6% проти 0%), вища частота генотипу АС відносно контрольної групи (35,7% проти 25,9%) та нижча частота генотипу АА відносно контрольної групи (55,7% проти 74,1%). Водночас дослідники не виявили зв'язку поліморфізму І/D гена АСЕ з лейоміомою матки. Подібним чином, Gultekin G.I. та співавтори не встановили зв'язку між частотою алельного розподілу поліморфізму І/D гена АСЕ та ЛМ серед жінок Туреччини ($\chi^2=0,623$; $p=0,430$ для І алеля, $\chi^2=0,995$; $p=0,339$ для D алеля) [21]. Крім того,

дослідники не встановили статистично значимих асоціацій між поліморфізмом І/D гена АСЕ та кількістю лейоміоматозних вузлів та їх розміром ($\chi^2=1,760$; $p=0,415$ для розміру лейоміоматозних вузлів, $\chi^2=0,342$; $p=0,843$ для кількості лейоміоматозних вузлів). Є дані, що DD генотип і D алель І/D-поліморфізму гена АСЕ трапляються частіше в пацієток з ендометріозом, які мають виражений больовий синдром [22]. У дослідженні взяли участь 121 жінка з ендометріозом та 122 жінки контрольної групи. У пацієток з ендометріозом виявлено наступний розподіл генотипів І/D-поліморфізму гена АСЕ: II – 25,62%, ID – 47,93%, DD – 26,45%, тоді як у контрольній групі: II – 35,25%, ID – 41,80%, DD – 22,95%. Порівняння частоти досліджуваних генотипів та алелів між групою дослідження та контролем не виявило статистично значущих відмінностей ($p>0,05$). Крім того, не було виявлено вірогідної асоціації між поліморфним варіантом І/D гена АСЕ та стадією захворювання і кількістю ендометріозних вогнищ. Водночас дослідники встановили, що частота генотипу II була 17,07%, ID – 46,34% та DD – 36,59% у жінок з ендометріозом зі скаргами на біль. У групі жінок із ендометріозом, які не скаржилися на біль, частота досліджуваних генотипів (II, ID, DD) становила відповідно 26,53 %, 59,18 % та 14,29 %.

Висновки. Вперше в українській популяції виявлено, що І/D поліморфізм гена АСЕ (наявність алеля D (генотипу ID+DD)) вірогідно асоціюється з підвищеним ризиком виникнення множинних лейоміоматозних вузлів у пацієток із коморбідним перебігом інтрамуральної ЛМ та генітального ендометріозу та з підвищеним ризиком виникнення маткових кровотеч і розміром лейоміоматозного вузла в пацієток з ізольованою інтрамуральною ЛМ. Результати логістичного регресійного аналізу засвідчують, що наявність генотипу DD гена АСЕ асоціюється з розвитком маткових кровотеч та виникненням множинних лейоміоматозних вузлів у пацієток з інтрамуральною ЛМ незалежно від наявності коморбідного генітального ендометріозу.

Список літератури

1. Бойчук О.Г. Лейоміома матки – етіологія, патогенез. Лікування в репродуктивному періоді життя жінки (огляд літератури). *Art of Medicine*. 2020;2:126-30.
2. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;46:3-11.
3. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2022;43(4):678-719.
4. Neumann B, Singh B, Brennan J, Blanck J, Segars J. The impact of Fibroid Treatments on Quality of Life and Mental Health: A Systematic Review. *Fertil Steril*. 2024;121(3):400-25.
5. Keizer AL, Semmler A, Kok HS, van Kesteren PJM, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Modifiable prognostic factors in uterine fibroid development: a systematic review of literature. *J Obstet Gynaecol*. 2024;44(1):2288225.
6. Katon JG, Plowden TC, Marsh EE. Racial disparities in uterine fibroids and endometriosis: a systematic review and application of social, structural, and political context. *Fertil Steril*. 2023;119(3):355-63.
7. Iizuka T, Yin P, Zuberi A, Kujawa S, Coon JS 5th, Björvang RD, et al. Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate promotes uterine leiomyoma cell survival through tryptophan-kynurenine-AHR pathway activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(47):e2208886119.
8. Mathew RP, Francis S, Jayaram V, Anvarsadath S. Uterine leiomyomas revisited with review of literature. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(10):4908-26.
9. Coutinho LM, Assis WA, Spagnuolo-Suoza A, Reis FM. Uterine Fibroids and pregnancy: how do they affect each other? *Reprod*

Оригінальні дослідження

Sci. 2022;29(8):2145-51.

10. Шевчук ОВ, Дубчак АС, Корнацька АГ. Вплив лейоміоми матки на ускладнення першого триместру вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:32-7.

11. Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Soliemannjad R, Nezhat A, et al. Strong association between endometriosis and symptomatic leiomyomas. JSLs. 2016;20(3):e2016.00053.

12. Хміль СВ, Корда ІВ, Дроздовська МС, Хміль МС, Чудійович НЯ. Лейоміома матки і безпліддя (огляд літератури). Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2017;4:97-103.

13. Qu Y, Chen L, Guo S, Liu Y, Wu H. Genetic liability to multiple factors and uterine leiomyoma risk: a Mendelian randomization study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1133260.

14. Khan NH, McNally R, Kim JJ, Wei JJ. Racial Disparity in Uterine Leiomyoma: New Insights of Genetic and Environmental Burden in Myometrial Cells. Molecular Human Reproduction. 2024;30(3):gaae004.

15. Tai AS, Lin RT, Lin YC, Wang CH, Lin SH, Imoto S. Genome-wide causal mediation analysis identifies genetic loci associated with uterine fibroids mediated by age at menarche. Hum Reprod. 2022;37(9):2197-212.

16. Чубей ГВ. Актуальні питання етіології та патогенезу лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2015;10:10-15.

17. Kirschen GW, Yanek L, Borahay M. Relationship Among Surgical Fibroid Removal, Blood Pressure, and Biomarkers of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation. Reprod Sci. 2023;30(9):2736-42.

18. Hsieh YY, Lee CC, Chang CC, Wang YK, Yeh LS, Lin CS. Angiotensin I-converting enzyme insertion-related genotypes and allele are associated with higher susceptibility of endometriosis and leiomyoma. Mol Reprod Dev. 2007;74(7):808-14.

19. Kowalczyńska LJ, Ferenc T, Wojciechowski M, Mordalska A, Pogoda K, Malinowski A. Endometriosis and RAS system gene polymorphisms: the association of ACE A2350G polymorphism with endometriosis in Polish individuals. DNA Cell Biol. 2014;33(5):328-35.

20. Gomaa SH, Zaki AM, El-Attar EA, Mokhtar MM, Swelem MS. Polymorphisms of Renin Angiotensin system genes in uterine leiomyomas among Egyptian females. J Clin Gynecol Obstet. 2015;4(1):170-6.

21. Gultekin GI, Yilmaz SG, Kahraman OT, Atasoy H, Dalan AB, Attar R, et al. Lack of influence of the ACE1 gene I/D polymorphism on the formation and growth of benign uterine leiomyoma in Turkish patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(3):1123-7.

22. Kowalczyńska LJ, Ferenc T, Wojciechowski M, Mordalska A, Pogoda K, Malinowski A. ACE I/D polymorphism in Polish patients with endometriosis. Ginekol Pol. 2011;82(2):102-7.

Reference

1. Boichuk OH. Leiomioma matky – etiologia, patogeneza. Likuvannia v reproduktyvnomu periodi zhytti zhinky (ohliad literatury) [Leiomyoma of the uterus - etiology, pathogenesis. Treatment in the reproductive period of a woman's life (literature review)]. Art of Medicine. 2020;2:126-30. (in Ukrainian).

2. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;46:3-11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004.

3. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. Endocr Rev. 2022;43(4):678-719. DOI: 10.1210/endo/bnab039.

4. Neumann B, Singh B, Brennan J, Blanck J, Segars J. The impact of Fibroid Treatments on Quality of Life and Mental Health: A Systematic Review. Fertil Steril. 2024;121(3):400-25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.01.021.

5. Keizer AL, Semmler A, Kok HS, van Kesteren PJM, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Modifiable prognostic factors in uterine fibroid development: a systematic review of literature. Journal Obstetrics and Gynaecology. 2024;44(1):2288225. DOI: 10.1080/01443615.2023.2288225.

6. Katon JG, Plowden TC, Marsh EE. Racial disparities in uterine fibroids and endometriosis: a systematic review and application of social, structural, and political context. Fertil Steril. 2023;119(3):355-63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.022.

7. Iizuka T, Yin P, Zuberi A, Kujawa S, Coon JS 5th, Björvang RD, et al. Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate promotes uterine leiomyoma cell survival through tryptophan-kynurenine-AHR pathway activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(47):e2208886119. DOI: 10.1073/pnas.2208886119.

8. Mathew RP, Francis S, Jayaram V, Anvarsadath S. Uterine leiomyomas revisited with review of literature. Abdom Radiol (NY). 2021;46(10):4908-26. DOI: 10.1007/s00261-021-03126-4.

9. Coutinho LM, Assis WA, Spagnuolo-Suoza A, Reis FM. Uterine Fibroids and pregnancy: how do they affect each other? Reprod Sci. 2022;29(8):2145-51. DOI: 10.1007/s43032-021-00656-6.

10. Shevchuk OV, Dubchak AE, Kornatska AH. Vplyv leiomiomy matky na uskladnennia pershoho trymestru vahitnosti [The influence of uterine leiomyoma on complications of the first trimester of pregnancy]. Aktual'ni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii. 2022;2:32-7. (in Ukrainian).

11. Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Soliemannjad R, Nezhat A, et al. Strong association between endometriosis and symptomatic leiomyomas. JSLs. 2016;20:e2016.

12. Khmil' SV, Korda IV, Drozdovs'ka MS, Khmil' MS, Chudiiiovych NIa. Leiomioma matky i bezpliddia (ohliad literatury) [Uterine leiomyoma and infertility (literature review)]. Visnyk sotsial'noi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia Ukrainy. 2017;4:97-103. (in Ukrainian).

13. Qu Y, Chen L, Guo S, Liu Y, Wu H. Genetic liability to multiple factors and uterine leiomyoma risk: a Mendelian randomization study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1133260. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133260.

14. Khan NH, McNally R, Kim JJ, Wei JJ. Racial Disparity in Uterine Leiomyoma: New Insights of Genetic and Environmental Burden in Myometrial Cells. Molecular Human Reproduction. 2024;30(3):gaae004.

15. Tai AS, Lin RT, Lin YC, Wang CH, Lin SH, Imoto S. Genome-wide causal mediation analysis identifies genetic loci associated with uterine fibroids mediated by age at menarche. Hum Reprod. 2022;37(9):2197-212. DOI: 10.1093/humrep/deac136.

16. Chubei HV. Aktual'ni pytannia etiologii ta patogenezu leiomiomy matky u zhinkov reproduktyvnoho viku [Current issues of

etiology and pathogenesis of uterine leiomyoma in women of reproductive age]. *Zdorov'ia zhinky*. 2015;10:10-5. (in Ukrainian).

17. Kirschen GW, Yanek L, Borahay M. Relationship Among Surgical Fibroid Removal, Blood Pressure, and Biomarkers of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation. *Reprod Sci*. 2023;30(9):2736-42. DOI: 10.1007/s43032-023-01215-x.

18. Hsieh YY, Lee CC, Chang CC, Wang YK, Yeh LS, Lin CS. Angiotensin I-converting enzyme insertion-related genotypes and allele are associated with higher susceptibility of endometriosis and leiomyoma. *Mol Reprod Dev*. 2007;74(7):808-14. DOI: 10.1002/mrd.20474.

19. Kowalczyńska LJ, Ferenc T, Wojciechowski M, Mordalska A, Pogoda K, Malinowski A. Endometriosis and RAS system gene polymorphisms: the association of ACE A2350G polymorphism with endometriosis in Polish individuals. *DNA Cell Biol*. 2014;33(5):328-35. DOI: 10.1089/dna.2013.2255.

20. Gomaa SH, Zaki AM, El-Attar EA, Mokhtar MM, Swelem MS. Polymorphisms of Renin Angiotensin system genes in uterine leiomyomas among Egyptian females. *J Clin Gynecol Obstet*. 2015;4(1):170-6.

21. Gultekin GI, Yilmaz SG, Kahraman OT, Atasoy H, Dalan AB, Attar R, et al. Lack of influence of the ACE1 gene I/D polymorphism on the formation and growth of benign uterine leiomyoma in Turkish patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):1123-7. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.3.1123.

22. Kowalczyńska LJ, Ferenc T, Wojciechowski M, Mordalska A, Pogoda K, Malinowski A. ACE I/D polymorphism in Polish patients with endometriosis. *Ginekol Pol*. 2011;82(2):102-7.

Відомості про авторів

Вовк-Шульга Софія Олегівна – лікар акушер-гінеколог, аспірант Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, кафедра акушерства і гінекології 1, Рівненська обласна лікарня ім. Ю. Семенюка РОР.

Хміль Стефан Володимирович – д-р мед. наук, професор, проф. кафедри акушерства і гінекології 1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, заслужений діяч науки і техніки України.

Information about the authors

Sofiya Shulha-Vovk – obstetrician-gynecologist, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Rivne Regional Clinical Hospital named after Yu. Semeniuk.

Stefan Khmil – PhD, MD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine. +380679653832

Надійшла до редакції 11.01.24
Рецензент – проф. Каліновська І.В.
© С.О. Вовк-Шульга, С.В. Хміль, 2024

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МЕТАБОЛІЧНИХ ДИЗРЕГУЛЯЦІЙ, ОЖИРІННЯ, ПАТОЛОГІЙ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ, ОРГАНІВ ДИХАННЯ, СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА ХРОНІЧНИХ ПОРУШЕНЬ НИРОК ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У КОНТЕКСТІ ПАЛІАТИВНОЇ МЕДИЧНОЇ ПРАКТИКИ

I.В. Марчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: медична сестра, професійна, психологічна готовність, паліатив, хоспіс, злоякісні новоутворення, ризику, ожиріння, метаболізм, органи травлення, дихання, серцево-судинна система.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 56-60.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.9

E-mail: irynanarchuk@bsmu.edu.ua

Резюме. Метаболічні зміни, ожиріння, захворювання органів черевної порожнини, органів дихання, серцево-судинної системи і хронічні хвороби нирок є чинниками ризику виникнення злоякісних новоутворень. Це породжує нові виклики в паліативній практиці: використання інтегрованих методів, вивчення нових біомаркерів та застосування сучасних технологій, формування професійної готовності медичного персоналу до діяльності в галузі паліативної та хоспісної допомоги.

Мета дослідження – здійснити епідеміологічний аналіз поширеності та коморбідності злоякісних новоутворень серед пацієнтів північної Буковини, проаналізувати взаємозв'язок між метаболічними змінами, ожирінням, захворюваннями органів черевної порожнини й органів дихання, серцево-судинною системою та хронічними захворюваннями нирок як чинників ризику виникнення злоякісних новоутворень у контексті паліативної медичної практики.

Матеріал і методи. Використані клінічні дані пацієнтів, дані метаболічного стану та ожиріння, інформація про стан органів черевної порожнини, дихання, серцево-судинну систему і нирки, результати діагностичних тестів, а також застосовані статистичні методи для оцінки взаємозв'язків між різними факторами та ризиком злоякісних новоутворень.

Результати. Отримані результати вказують на значущий вплив метаболічних змін, ожиріння та захворювань різних органів на підвищений ризик виникнення злоякісних новоутворень у пацієнтів паліативної практики. Виявлені взаємозв'язки підкреслюють необхідність інтегрованого підходу до лікування, зосередженого на управлінні метаболічним станом та системними захворюваннями. Обговорення доповнює це, висвітлюючи потенційні механізми взаємодії та вказуючи на можливості покращення паліативного догляду через акцент на запобіганні та керуванні цими факторами ризику.

Висновок. Дослідження підкреслює важливість розуміння та управління метаболічними, органічними та системними факторами ризику, оскільки вони співзалежні у паліативній практиці і вказує на потенційні можливості для покращення результатів лікування та якості життя пацієнтів із злоякісними захворюваннями.

INTERPLAY OF METABOLIC DYSREGULATIONS, OBESITY, PATHOLOGIES OF ABDOMINAL ORGANS, RESPIRATORY ORGANS, CARDIOVASCULAR SYSTEM, AND CHRONIC KIDNEY DISORDERS AS POTENTIAL RISK FACTORS FOR MALIGNANT NEOPLASMS IN THE CONTEXT OF PALLIATIVE MEDICAL PRACTICE

I. Marchuk

Key words: nursing, professional readiness, psychological preparedness, palliative care, hospice care, malignant neoplasms, risks of malignant diseases, obesity,

Resume. Metabolic changes, obesity, diseases of the abdominal cavity organs, respiratory organs, cardiovascular system, and chronic kidney diseases are risk factors for the development of malignant neoplasms. This poses new challenges in palliative practice: the use of integrated methods, the study of new biomarkers, and the application of modern technologies, the formation of professional readiness of medical personnel for activities in the field of palliative and hospice care.

metabolism, digestive organs, respiration organs, cardiovascular system.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 1 (109). P. 56-60.

Objective. The study aims to conduct an epidemiological analysis of the prevalence and comorbidity of malignant neoplasms among patients in northern Bukovina and to analyze the relationship between metabolic changes, obesity, diseases of the abdominal cavity organs and respiratory organs, cardiovascular system, and chronic kidney diseases as risk factors for the development of malignant neoplasms in the context of palliative medical practice.

Material and methods. Clinical data of patients, data on metabolic status and obesity, information on the condition of abdominal cavity organs, respiratory organs, cardiovascular system, and kidneys, results of diagnostic tests, as well as applied statistical methods for assessing the relationships between different factors and the risk of malignant neoplasms were utilized.

Results. The obtained results indicate a significant impact of metabolic changes, obesity, and diseases of various organs on the increased risk of malignant neoplasms in patients undergoing palliative care. The identified correlations underscore the necessity of an integrated approach to treatment, focused on managing metabolic status and systemic diseases. The discussion complements this by highlighting potential interaction mechanisms and pointing out opportunities for improving palliative care through emphasis on prevention and management of these risk factors.

Conclusion. The research highlights the importance of understanding and managing metabolic, organic, and systemic risk factors, as they are interdependent in palliative practice, pointing to potential opportunities for improving treatment outcomes and the quality of life for patients with malignant diseases.

Вступ. За даними Національного канцер-реєстру України, рівень захворюваності на злоякісні новоутворення (ЗН) за останнє десятиліття (2012-2022 рр.) демонстрував стабільність із незначним щорічним зростанням та не перевищував 1% [1]. Проте у 2020 році в Україні спостерігалось різке зниження рівня захворюваності на 18,2%. Цей спад зумовлений, на думку експертів, зменшенням звернень за медичною допомогою внаслідок пандемії COVID-19 в Україні. Тому кількість виявлених випадків раку у 2020 році зменшилась на 27,1 тис. порівняно із середньорічною кількістю виявлених у 2015-2019 роках. У 2021 році захворюваність в Україні зросла на 6,0% порівняно з 2020 роком, але залишилась нижчою на 13,3% порівняно з періодом перед пандемією коронавірусу (2019 р.).

У 2022 році на роботу як системи реєстрації раку, так і закладів охорони здоров'я вплинули широкомасштабні вторгнення РФ на територію України. Протягом 2022 року зареєстровано на 26,8 тис. (22,3%) менше виявлених випадків ЗН порівняно з 2021 роком [1]. Важливо зазначити, що у практиці канцер-реєстрів країн Європи та Америки оперативні зібрані дані за попередній рік не можуть бути повними та не відображають всієї онкоепідеміологічної ситуації через обмежену можливість реєстрації більшості випадків ($\geq 95\%$) захворювань і так званий «уточнювальний період» (2 і більше років) [2]. У зв'язку з цим НКРУ обчислює, аналізує та публікує показники за позаминулий рік як такі, які достовірніше відображають поточну онкоепідеміологічну ситуацію в Україні.

Мета роботи – дослідити взаємозв'язок між метаболічними змінами, ожирінням, захворюваннями органів черевної порожнини, органів дихання, серцево-судинною системою та ризиками виникнення

злоякісних новоутворень у контексті паліативної практики.

Матеріал і методи. Проведено дослідження на підставі аналізу статистичних показників злоякісних новоутворень у пацієнтів, які перебували на лікуванні і спостереженні в обласному закладі охорони здоров'я «Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер» у 2021 році та аналізу історій хвороб 190 хворих на ЗН грудної та абдомінальної локалізації, окремих органів ендокринної системи, які перебували на лікуванні в Чернівецькому обласному клінічному онкологічному диспансері та ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у 2021-2022 рр.

Здійснили епідеміологічний аналіз для розрахунку ризиків за відношенням ризиків (RR) / шансів (OR) із довірчим інтервалом 95% (CI).

Результати дослідження та їх обговорення

Злоякісні новоутворення становлять одну з провідних причин смертності в Україні. Основним підтверджуючим фактом є загальний статистичний контекст онкологічної ситуації в Україні на підставі даних Національного канцер-реєстру та інших медичних джерел. НКРУ є основним джерелом статистичних даних щодо онкологічної ситуації в Україні. За їхніми звітами, злоякісні новоутворення діагностовані у значної кількості пацієнтів, а онкологічні захворювання є причиною смерті для багатьох. Офіційні дані про загальну смертність та захворюваність, оприлюднені у звітах органів охорони здоров'я та медичних досліджень, також підтверджують високий вплив онкологічних захворювань на смертність в Україні. Заклади охорони здоров'я, медичні онкологічні центри регулярно публікують свої дані, які вказують на високий рівень онкологічних захворювань та потребу в лікуванні.

Дослідження носило одномоментний характер,

Оригінальні дослідження

було когортним, комбінованим – ретро- і проспективним: на підставі аналізу статистичних показників ЗН у пацієнтів, які перебували на лікуванні і спостереженні в ОКНП «Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер» (дані Національного канцер-реєстру України) у 2021 році та аналізу історій хвороби 190 хворих на ЗН грудної та абдомінальної локалізації, окремих органів ендокринної системи, які перебували на лікуванні в

ОКНП «Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер» та ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у 2021-2022 рр. Пацієнтів розподілили на три групи: 80 осіб із ЗН органів черевної порожнини, 60 хворих на ЗН органів дихання, серця і межистіння, і 50 пацієнтів зі ЗН органів ендокринної системи і зовнішніх статевих органів (щитоподібної, підшлункової, молочної залози, яєчників, матки, передміхурової залози, яєчок).

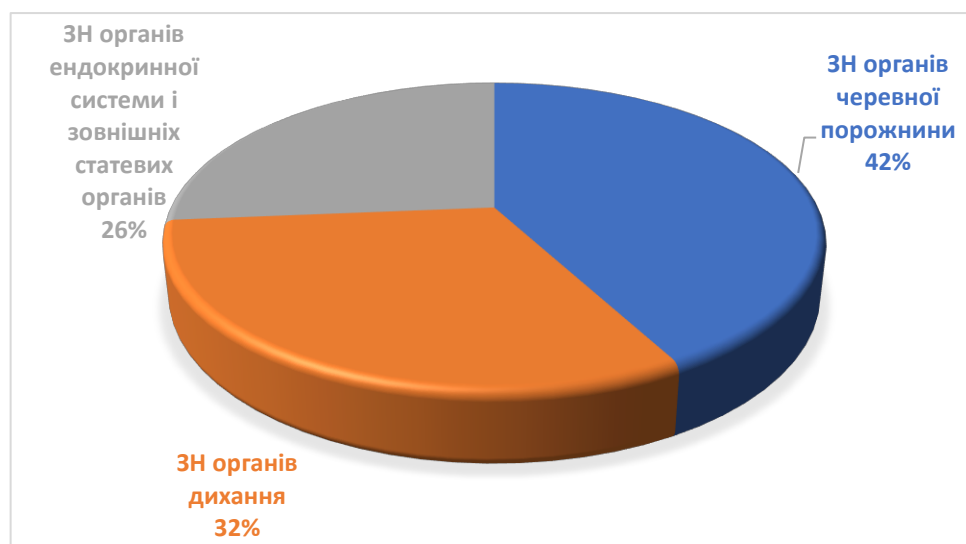


Рис. 1. Відносна частота (%) захворювань на злоякісні новоутворення

Для аналізу брали основний діагноз (у т.ч. стадію за TMN, поширеність процесу, морфологічне підтвердження, взяття на облік тощо), супутню коморбідну патологію, окремі антропометричні параметри для визначення статусу живлення (маса тіла, зріст, індекс маси тіла для встановлення підвищеної / зниженої маси тіла, чи ожиріння). Також розраховували індекс коморбідності Чарлсона (з поправкою на вік та без урахуванням віку) та кумулятивний індекс коморбідності CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) [3,4,5,6]. За діагностично значимий вважали індекс коморбідності Чарлсона $\geq 4,0\%$, CIRS $\geq 2,0$ бала.

Також виконали епідеміологічний аналіз для розрахунку ризиків за відношенням ризиків (RR) / шансів (OR) із довірчим інтервалом 95% (CI). Для якісної статистики використали коефіцієнти χ^2 за Yates та Pearson та точний тест Fisher (P). Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$.

Встановили, що майже третину від усіх видів канцерогенних новоутворень у загальній структурі захворювань різних локалізацій становлять ЗН органів черевної порожнини (32,4%), що становить 37,1% від числа пацієнтів, яким вперше діагностували ЗН. Це свідчить про значимість подальших досліджень цієї проблеми. Порівняння клінічно-статистичних показників інших локалізацій ЗН засвідчує, що поширеність ЗН органів черевної порожнини перевищує кількість ЗН шкіри (16,3%) та ЗН молочної залози (13,2%) у понад 2 рази, а статевих органів

(матки, яєчників і простати – загалом 21,3%) – в 1,5 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Серед ЗН органів черевної порожнини найпоширенішими є такі, що ростуть із тканин колоректального регіону і шлунка, значно менше ЗН органів дихання, серця і межистіння (3,66%) та статевих органів (переважно жіночих – 17,3%; менше простати – 4,0%) [1]. Інші локалізації ЗН відіграють меншу роль у загальній структурі канцерогенних новоутворень. На момент аналізу найбільш запущеними випадками ракових захворювань (III-IV стадії) були бронхолегенева локалізація (85,2%) із відносно рівномірним постадійним розподілом ЗН органів черевної порожнини: стадія I-II – 36,6%, стадія III – 42,8%, стадія IV – 31,8% осіб (переважно за рахунок ЗН шлунка, ободової кишки, ректоанальної ділянки та підшлункової залози). Більш ранне виявлення ЗН спостерігали в шкірі та молочній залозі (у 68,4-97,7% випадків I стадія).

Серед осіб із пухлинами органів грудної клітки частіше, ніж у хворих на канцерогенез органів черевної порожнини, наявні в анамнезі гострий інфаркт міокарда (ІМ), застійна серцева недостатність (СН), зумовлена ішемічною хворобою серця (ІХС), чи артеріальною гіпертензією (АГ) – на 17,15% ($p = 0,009$) і 15,83% ($p = 0,049$), ХОЗЛ – на 43,75% ($p < 0,001$), надмірна маса тіла (НМТ), чи ожиріння – на 19,17% ($p = 0,019$), захворювання сполучної тканини – на 32,5% ($p < 0,001$), ЦД2 і ХХН – на 17,92% ($p = 0,029$) і 19,17% ($p = 0,024$), відповідно. Натомість, за черевної

локалізації ЗН частіше виявляються супутні цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ), виразкову хворобу шлунка і/чи дванадцятипалої кишки (ДПК) (пептичну виразку) та більше мультиморбідних станів – на 19,58% ($p=0,017$), 18,33% ($p=0,016$) і 10,42% ($p=0,048$), що зумовило вищі середні показники індексу коморбідності Чарлсона (з урахуванням віку) та кумулятивної шкали оцінки захворювань CIRS – на 34,29% ($p=0,039$) і 27,63% ($p=0,02$), відповідно.

За канцерогенезу ендокринної і статеві сфер частіше, ніж у когорті хворих на ЗН грудної і черевної локалізації, трапляються захворювання периферійних судин на 18,29% ($p=0,023$), ЦВЗ – на 17,14% ($p=0,013$), НМТ, ожиріння – на 16,29% ($p=0,033$), а ХОЗЛ, навпаки, рідше – на 19% ($p=0,004$). Індекс коморбідності Чарлсона з урахуванням віку і незалежно від віку менші, ніж у середньому по обстеженій популяції на 18,96-27,4% ($p<0,05$), а індекс CIRS – на 25,09% ($p=0,024$), відповідно.

Ризик розвитку ЗН органів черевної порожнини зростає за супутніх ЦВЗ, виразкової хвороби шлунка і/чи ДПК та ко-, поліморбідних станів майже утричі (OR=2,69-3,0; OR 95%CI: 1,0-9,30; $p\leq 0,045-0,009$).

Ймовірність появи ЗН органів грудної клітки (системи дихання, серця, межистіння) збільшується за перенесеного ІМ в анамнезі, наявної застійної СН, НМТ, чи ожиріння, ХОЗЛ, захворювань сполучної тканини, ЦД2 і ХХН у 2,17-15 разів (OR 95%CI: 1,09-42,32; $p\leq 0,045-0,001$).

Шанси на розвиток ЗН органів ендокринної системи та статеві сфери зростають за супутніх захворювань периферійних судин, ЦВЗ, НМТ, ожиріння, ко- і поліморбідності в 1,95-5,88 разів (OR 95%CI: 1,0-45,72; $p\leq 0,044-0,008$), за низької ймовірності появи ЗН зазначеної локалізації за супутнього ХОЗЛ (OR=0,19; OR 95%CI: 0,06-0,65; $p=0,002$).

Епідеміологічний аналіз підтвердив високу

прогностичну цінність позитивного результату появи ЗН органів черевної порожнини в обстеженій популяції за супутніх ЦВЗ (0,81), полі-/мультиморбідних станів (0,94), захворювань периферійних судин (0,62); виникнення ЗН органів грудної клітки – за супутніх ХОЗЛ (0,50), захворювань сполучної тканини (0,50) та ХХН (0,57); а вірогідну ймовірність високої прогностичної цінності позитивного результату появи ЗН органів ендокринної системи, статевих органів – за супутніх захворювань периферійних судин, ЦВЗ, ко-, поліморбідності (0,74-0,98) і дещо нижчу ймовірність позитивного результату – за НМТ, чи ожиріння (0,52).

Висновок. Найпоширенішими в паліативній практиці є злоякісні новоутворення органів черевної порожнини (32,4%) і жіночої статеві сфери у тому числі молочної залози (30,5%). ЗН органів черевної порожнини і бронхолегеневої системи характеризуються значним відсотком виявленням на пізніх стадіях захворювання (III-IV) – 74,6% і 85,2%, відповідно, та високою летальністю: пухлини стравоходу – 72,4%, шлунка – 56,2%, гепатобіліарної системи та підшлункової залози – 67,5-71,4%, бронхолегеневої системи – 60,0%. Найраніше виявляють ЗН у шкірі та молочної залозі (I стадія у 68,4-97,7% випадків).

Таким чином, отримані дані свідчать про спорідненість патогенетичних ланок метаболічних розладів, гіпоксичних станів, що індукують мутаційні процеси і неконтрольовану реплікацію клітин в онкогенезі. Це породжує нові виклики в паліативній практиці і створює поле для подальшого наукового пошуку.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку передбачають обґрунтування умов і засобів формування професійної готовності медичних сестер до діяльності в галузі паліативної та хоспісної допомоги.

Список літератури

1. Федоренко ЗП, Сумкіна ОВ, Зуба ВО. Рак в Україні, 2021-2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України [Інтернет]. 2023 [цитовано 2024 Лют 14];4. Доступно: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2019[cited 2024 Feb 14]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html.
3. Hudon C, Fortin M, Vanasse A. Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context. J Clin Epidemiol. 2005;58(6):603-8. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.10.017.
4. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychiatry Res. 1992;41(3):237-48. DOI: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.
5. National Cancer Institute. NCI Comorbidity Index Overview [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2023 [cited 2024 Feb 14]. Available from: <https://healthcaresdelivery.cancer.gov/seermedicare/considerations/comorbidity.html>.
6. Zhang X, Wang X, Wang M, Gu J, Guo H, Yang Y, et al. Effect of comorbidity assessed by the Charlson Comorbidity Index on the length of stay, costs, and mortality among colorectal cancer patients undergoing colorectal surgery. Curr Med Res Opin. 2023;39(2):187-95. DOI: 10.1080/03007995.2022.2139053.

References

1. Fedorenko ZP, Sumkina OV, Zuba VO. Rak v Ukraini, 2021-2022. Zakhvoriuvanist', smertnist', pokaznyky diial'nosti onkologichnoi sluzhby. Biuleten' natsional'noho kantser-reiestru Ukrainy [Cancer in Ukraine, 2021-2022. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service]. Biuleten' natsional'noho kantser-reiestru Ukrainy [Internet]. 2023 [citen 2024 Feb 14]; 4. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm. (in Ukrainian).

Оригінальні дослідження

2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2019[cited 2024 Feb 14]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/index.html.

3. Hudon C, Fortin M, Vanasse A. Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context. J Clin Epidemiol. 2005;58(6):603-8. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.10.017.

4. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychiatry Res. 1992;41(3):237-48. DOI: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.

5. National Cancer Institute. NCI Comorbidity Index Overview [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2023 [cited 2024 Feb 14]. Available from: <https://healthcaaredelivery.cancer.gov/seermedicare/considerations/comorbidity.html>.

Zhang X, Wang X, Wang M, Gu J, Guo H, Yang Y, et al. Effect of comorbidity assessed by the Charlson Comorbidity Index on the length of stay, costs, and mortality among colorectal cancer patients undergoing colorectal surgery. Curr Med Res Opin. 2023;39(2):187-95. DOI: 10.1080/03007995.2022.2139053.

Відомості про авторів

Марчук Ірина Василівна – аспірант кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6948-8505>.

Information about the author

Marchuk Iryna Vasylivna – postgraduate student at the Department of Nursing and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6948-8505>.

*Надійшла до редакції 11.02.24
Рецензент – проф. Бодяка В.Ю.
© І.В. Марчук, 2024*

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО РИНОСИНУСИТУ В ОСІБ ГОЛОСОМОВНИХ ПРОФЕСІЙ

¹О.Є. Москалик, ¹Х.І. Рудницька, ²О.М. Проніна, ²С.М. Білаш, ³І.-В.Т. Чалий, ⁴Р.М. Онисько

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

²Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

³КНП «1 Територіальне Медичне Об'єднання» м. Львова ВП лікарня Святого Пантелеймона, м. Львів

⁴ТЗВО ЛОР «Львівська медична академія імені Андрея Крупинського», м. Львів

Ключові слова: риносинусит, верхньощелепна пазуха, лобова пазуха, голосові зв'язки, голос, гортань.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 61-65.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.10

E-mail:
galyskavaleria@gmail.com

Резюме. Численні наукові дослідження присвячені вивченню морфологічної будови голосових зв'язок та діагностичних критеріїв їх уражень.

Мета роботи – дослідження зміни якості голосу та стану голосових зв'язок у осіб голосомовних професій, які лікувалися з приводу гострого вірусного чи бактерійного риносинуситу та продовжували працювати (мали голосове навантаження) під час хвороби.

Матеріал і методи. Проаналізовано дані обстеження 24 пацієнтів (16 жінок та 8 чоловіків) голосомовних професій, які лікувалися з приводу гострого вірусного чи бактерійного риносинуситу та продовжували працювати (мали голосове навантаження) під час хвороби. На кожного пацієнта заповнювалася карта дослідження фоніатричного хворого, у якій відмічалися паспортні дані, включаючи професію, скарги пацієнта, дані анамнезу життя, анамнезу захворювання і об'єктивного обстеження ЛОР-органів: фарингоскопії, риноскопії, отоскопії, непрямой ларингоскопії, яка виконувалася за допомогою 70⁰ або 90⁰ жорсткого ендоскопа.

Результати дослідження. Аналіз даних обстеження 24 пацієнтів (16 жінок та 8 чоловіків) осіб голосомовних професій, які лікувалися з приводу гострого вірусного чи бактерійного риносинуситу та продовжували працювати (мали голосове навантаження) під час хвороби показав, що при контрольному огляді даних пацієнтів на 7-10-й день від початку лікування при непрямій ларингоскопії та стробоскопії виявлено: крововилив у одну складку – 3 випадки, передвузикові потовщення країв голосових складок – 8 випадків. Рухомість складок була збережена у всіх пацієнтів, але при фонації між складками утворювалася щільна в 19 хворих, що супроводжувалося гіпертонусом вестибулярних складок у 3 випадках. При проведенні стробоскопії даній групі пацієнтів асинхронність роботи голосових складок виявлено у 21 випадку. ЧМФ був вкорочений у 21 пацієнта і становив $12 \pm 1,3$ с (норма – 16с), і в чоловіків – $16 \pm 1,5$ с (норма – 21с).

Висновки. При лікуванні пацієнтів голосомовних професій з гострим вірусним чи бактерійним риносинуситом при збереженні голосового навантаження спостерігаються зміни в голосових складках, з можливим їх гіпертонусом.

PECULIARITIES OF THE COURSE AND TREATMENT OF ACUTE INFECTIOUS RHINOSINUSITIS IN VOICE-SPEAKING PROFESSIONALS

O.E. Moskalyk, Kh.I. Rudnytska, O.M. Pronina, S.M. Bilash, I.-V.T. Chalyi, R.M. Onysko

Key words: rhinosinusitis, maxillary sinus, frontal sinus, vocal cords, voice, larynx.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 1 (109). P. 61-65.

Resume. Numerous scientific studies are dedicated to the study of the morphological structure of the vocal cords and the diagnostic criteria of their lesions.

The purpose of the work: the study of changes in the quality of the voice and the condition of the vocal cords in persons of voice-speaking professions who were treated for acute viral or bacterial rhinosinusitis and continued to work (had vocal strain) during the illness.

Research material and methods. The examination data of 24 patients (16 women and 8 men) of voice-speaking professions who were treated for acute viral or bacterial rhinosinusitis and continued to work (had voice strain) during the illness were analyzed. For each patient, a phoniatic patient study card was filled out, in which passport data was noted, including profession, patient complaints, data on life

Оригінальні дослідження

history, disease history and objective examination of ENT organs: pharyngoscopy, rhinoscopy, otoscopy, indirect laryngoscopy, which was performed with the help of 700 or 900 rigid endoscope.

Research results. *The analysis of the examination data of 24 patients (16 women and 8 men) of voice professionals who were treated for acute viral or bacterial rhinosinusitis and continued to work (had vocal strain) during the illness showed that during the control examination of the data of the patients for 7-10 days since the beginning of treatment, indirect laryngoscopy and stroboscopy revealed: hemorrhage in one fold - 3 cases, prenodule thickening of the edges of the vocal folds - 8 cases. The mobility of the folds was preserved in all patients, but during phonation, a gap formed between the folds in 19 patients, which was accompanied by hypertonus of the vestibular folds in 3 cases. During stroboscopy of this group of patients, vocal fold asynchrony was detected in 21 cases. The PMF was shortened in 21 patients and was $12 + 1.3$ s (norm - 16s), and in men - $16 + 1.5$ s (norm - 21s).*

Conclusions. *In the treatment of patients of voice-speaking professions with acute viral or bacterial rhinosinusitis, changes in the vocal folds are observed, with possible hypertonus.*

Вступ. Відомо, що голосовий апарат людини має складну будову [1, 2]. Голос утворюється комбінацією різних структур дихальної системи, які працюють разом, щоб створити та резонувати звук. Є три основні механізми, за допомогою яких людське тіло виробляє голос: 1) подача потоку повітря, оскільки для того, щоб утворився голос, повітря має проходити через голосові складки. Подача повітря для фонації відбувається з легень, а швидкість і тиск, з якими воно проходить через голосові складки, визначаються діафрагмою. Швидкість повітряного потоку також визначає силу і гучність голосу; 2) вібрація: голосові складки, які утворюють голосову щільну гортані вібрують, коли повітря проходить через них. Вібрація створює зміни тиску повітря, які проявляються у вигляді звукових хвиль. Вони вібрують лише тоді, коли голосові складки знаходяться в зімкнутому положенні. Висота вібрації залежить від довжини та напруження голосових складок, які можна змінити за допомогою м'язової дії; 3) резонанс: структури верхніх дихальних шляхів, зокрема м'яке піднебіння ротової порожнини, носоглотка, носова порожнина та приносні пазухи, резонують і підсилюють вібрацію голосових складок, роблячи звук голоснішим і змінюючи його тон. Це працює подібно до того, як дека гітари підсилює вібрацію струн [2-5]. Тому зміни, або запальні процеси в одному із відділів голосового апарату, призводять до порушення якості голосу.

Вважається, що риносинусит – це розповсюджене захворювання у більшості країн світу, має щорічну поширеність 6-15% та, зазвичай, є наслідком гострих респіраторних вірусних інфекцій [6]. У літературі наведена велика кількість експериментальних даних, що свідчать на користь того, що назальний епітелій є первинними воротами для респіраторних вірусів, а також активною частиною первинної відповіді організму хазяїна на вірусну інфекцію. Каскад запальних реакцій, ініційований назальними епітеліоцитами, призведе до пошкодження інфільтруючими клітинами, що викликають набряк, застій, діapedез рідини, вироблення слизу та обструкцію приносних пазух у процесі, врешті-решт призводить до гострого риносинуситу. Таким чином, важко дати точну оцінку поширеності гострого

риносинуситу. Вважається, що це дуже поширене захворювання і дорослі переносять від двох до п'яти, а школярі можуть переносити від 7 до 10 випадків на рік [6-8]. Враховуючи поширеність даної хвороби, частоту виникнення та те, що він, зазвичай, самовиліковується, особи голосомовних професій не завжди звертаються за консультацією до лікаря (особливо фоніатра), та і після консультації, незважаючи на рекомендацію по обмеженню голосового навантаження під час хвороби, не завжди мають змогу (а інколи і бажання) дотримуватися даної рекомендації [6, 8].

Мета дослідження – дослідити зміни якості голосу та стану голосових зв'язок в осіб голосомовних професій, які лікувалися з приводу гострого вірусного чи бактерійного риносинуситу та продовжували працювати (мали голосове навантаження) під час хвороби.

Матеріал і методи. Проаналізовано дані обстеження 24 пацієнтів, 16 жінок та 8 чоловіків, осіб голосомовних професій, які лікувалися з приводу гострого вірусного чи бактерійного риносинуситу та продовжували працювати (мали голосове навантаження) під час хвороби. На кожного пацієнта заповнювалась карта дослідження фоніатричного хворого, у якій відмічали паспортні дані, включаючи професію, скарги пацієнта, дані анамнезу життя, анамнезу захворювання і об'єктивного обстеження ЛОР-органів: фарингоскопії, риноскопії, отоскопії, непрямой ларингоскопії, яка виконувалась за допомогою 70⁰ або 90⁰ жорсткого ендоскопа.

Крім цього, усім хворим проводилась ларингостробоскопія на апараті "Брюль і К'єр", який складається з мікрофона (ларингофона), що кріпиться на шиї хворого в проєкції голосових складок, у ділянці пластинок щитоподібного хряща; джерела переривчастого освітлення та блоку живлення. Фонаторні коливання приймаються п'єзомікрофоном, трансформуються в електричні та скеровуються до імпульсної лампи, викликаючи переривчастий спалах світла з відповідною частотою. При проведенні ларингостробоскопії враховували наступні стани: а) синхронність коливання голосових складок; б) асинхронність коливання голосових складок; в) стробоскопічний комфорт. Також визначали час

максимальної фонації (норма 16с – жінки; 21с – чоловіки).

Результати дослідження та їх обговорення

За професією наші пацієнти розподілилися так: викладачі вищих навчальних закладів, вчителі, вихователі дошкільних закладів — 7 осіб, професійні вокалісти — 6 осіб, актори розмовного жанру, ведучі — 5 осіб, педагоги вокалу — 2 особи, продавці — 2 особи, священнослужитель — 1 особа.

Усі вони скаржилися на порушення носового дихання, слизові або слизово-гнійні, або гнійні виділення із носа та загальне нездужання. Окрім того, 6 із наших пацієнтів відзначали біль, відчуття тяжкості, розпирання у проєкції переніся, 4 - у ділянці однієї верхньощелепної пазухи, 2 - у проєкції двох верхньощелепних пазух та 2 - у проєкції лобових пазух. Тривалість хвороби була до 10 днів.

Після об'єктивного обстеження ЛОР - органів, виставлено діагноз: гострий вірусний риносинусит у 16 випадках та гострий бактерійний риносинусит у 8 випадках. Слід зазначити, що при непрямій ларингоскопії

та стробоскопії у даних пацієнтів відхилень від норми не виявлено. Усім досліджуваним призначено лікування, згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги при риносинуситі та рекомендовано голосовий режим (обмеження голосового навантаження). Незважаючи на рекомендацію голосового режиму, усі вони продовжували працювати (мали голосове навантаження).

На зміну голосу під час голосового навантаження поскаржилися 18 осіб. Серед скарг переважали: швидка втома голосу - в 16 випадках; покашлювання — в 11 випадках; відчуття подразнення, сухості, "грудки" у ділянці гортані — у 9 випадках, напруження в ділянці гортані, глотці, м'язах шиї — у 8 випадках, гострий біль у ділянці гортані з одного боку - у 3 випадках.

Пацієнтам було призначено контрольний огляд через 7-10 днів від початку лікування. Ми отримали наступні результати: при непрямій ларингоскопії: запальних змін слизової оболонки гортані та/або верхніх відділів трахеї не спостерігалось в жодному випадку (табл.).

Таблиця

Результати ларингоскопії пацієнтів через 7-10 днів від початку лікування

| | Кількість випадків |
|--|--------------------|
| Голосові складки сірі, не потовщені | 5 |
| Голосові складки сірі, потовщені | 9 |
| Голосові складки рожеві, потовщені | 7 |
| Крововилив у одну голосову складку | 3 |
| Краї складок рівні | 16 |
| Передвузликові потовщення голосових складок | 8 |
| Щілина між голосовими складками при фонації | 19 |
| Гіпертонус вестибулярних складок при фонації | 3 |

При проведенні стробоскопії даній групі пацієнтів асинхронність роботи голосових складок виявлено у 21 випадку. ЧМФ був вкорочений у 21 пацієнта і становив $12 \pm 1,3$ с (норма – 16с), і в чоловіків – $16 \pm 1,5$ с (норма – 21с).

Клінічний випадок: пацієнтка віком 37 років, вокалістка, скаржитися на порушення носового дихання, відчуття тяжкості в ділянці лобних пазух, яке посилюється при нахилах голови вперед, слизові виділення з носа, загальне нездужання, підвищення температури тіла до $37-37,5^{\circ}$ С. Вважає себе хворою протягом двох днів, приймала парацетамол та судинозвужувальні (деконгестанти) краплі для носа. Об'єктивно: при пальпації, перкусії проєкції приносних пазух пацієнтка відзначала незначну чутливість у ділянці лобних пазух. Ознак залучення підшкірної клітковини в ділянці орбіти, екзофтальму чи порушення очорухових функцій не спостерігається. При риноскопії виявилось, що слизова оболонка носової порожнини гіперемована, набрякла, у носових ходах слизовий вміст. При орофарингоскопії відзначається стікання слизового ексудату по задній стінці глотки. Ендоскопія гортані: слизова оболонка без запальних змін. Голосові складки сірі, при фонації рухомі, зникаються на всьому протязі. Стробоскопія: голосові складки рухомі, тонус збережений, коливання – синхронні. При фонації складки

зникаються на всьому протязі. Час максимальної фонації 15 с (норма).

Пацієнтці поставлено діагноз: Гострий вірусний риносинусит. Призначено лікування: Голосовий режим (обмеження голосового навантаження, а саме заборонено співати), промивання носової порожнини сольовими розчинами, комплексні рослинні препарати із протинабряковою, протизапальною та секретолітичною дією, парацетамол. Незважаючи на рекомендацію по обмеженню голосового навантаження, пацієнтка продовжувала працювати (був запланований важливий виступ). Під час репетиції, на наступний день, хвора відчула гострий біль у проєкції правої половини гортані, після чого голос став хриплим.

При повторній консультації, окрім ознак гострого вірусного риносинуситу, при непрямій ларингоскопії виявилось, що слизова оболонка гортані, верхніх відділів трахеї без запальних змін. Ліва голосова складка сіра, край рівний, права голосова складка з ознаками крововиливу, який розповсюдився у товщу усієї складки та виступає у вигляді овального випинання по медіальному краю складки. (рис.). Стробоскопічно: голосові складки рухомі, тонус їх знижений, коливання – асинхронні. При фонації між складками утворюється щілина. Час максимальної фонації вкорочений, становить 9 с. Хворій виставлено наступний діагноз: Гострий

Оригінальні дослідження

вірусний риносинусит. Крововилив у праву голосову складку.



Рис. Ларингоскопічна картина хворої віком 37 років при диханні з ознаками крововиливу у праву голосову складку

Висновок. Результати проведеного аналізу даних обстеження 24 пацієнтів, у тому числі 16 жінок та 8

чоловіків, осіб голосомовних професій, які лікувалися з приводу гострого вірусного, чи бактерійного риносинуситу та продовжували працювати (мали голосове навантаження) під час хвороби засвідчили, що при контрольному огляді даних пацієнтів на 7-10-й день від початку лікування при непрямій ларингоскопії та стробоскопії було виявлено наступні зміни: крововилив у одну складку – 3 випадки, передвузликіві потовщення країв голосових складок – 8 випадків. Рухомість складок була збережена у всіх пацієнтів, але при фонації між складками утворювалася щілина у 19 хворих, що супроводжувалося гіпертонусом вестибулярних складок у 3 випадках. При проведенні стробоскопії даній групі пацієнтів асинхронність роботи голосових складок виявлено у 21 випадку. ЧМФ був вкорочений у 21 пацієнта і становив $12 \pm 1,3$ с (норма – 16 с), і в чоловіків – $16 \pm 1,5$ с (норма – 21 с).

Результати подальшого вивчення динаміки змін якості голосу та стану голосових зв'язок на фоні гострого риносинуситу можуть стати підґрунтям для розробки нових ефективних заходів їх профілактики в осіб голосомовних професій.

Список літератури

1. Лайко АА, Заболотний ДІ, Гавриленко ЮВ, Яшан ОІ, Заболотна ДД, Косаковський АЛ, та ін. Гострі неспецифічні хвороби гортані. Вінниця; 2021. 236 с.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
3. Hrelec C, Zhang E. Anatomy and Physiology of Phonation. *Int J Head Neck Surg*. 2021;12(4):125-30.
4. Sulica L. Voice: Anatomy, Physiology, and Clinical Evaluation. In: Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 945-57.
5. Woodson GE. Laryngeal and Pharyngeal Function. In: Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 7th ed. Elsevier; 2021. p. 799-807.
6. Заболотний ДІ, Лайко АА, Сняченко ВВ, Косаковський АЛ, Мінін ЮВ, Бекетова ГВ, та ін. Гострий та хронічний ларингіт. Київ: Логос; 2015. 183 с.
7. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital Health Stat* 10. 2009;242:1-157.
8. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(2):260-75.

References

1. Laiko AA, Zabolotnyi DI, Havrylenko YuV, Yashan OI, Zabolotna DD, Kosakovskiy AL, et al. Hostri nespetsyfychni khvoroby hortani [Acute non-specific diseases of the larynx]. Vinnitsa; 2021. 236 p. (in Ukrainian).
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
3. Hrelec C, Zhang E. Anatomy and Physiology of Phonation. *Int J Head Neck Surg*. 2021;12(4):125-30.
4. Sulica L. Voice: Anatomy, Physiology, and Clinical Evaluation. In: Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 945-57.
5. Woodson GE. Laryngeal and Pharyngeal Function. In: Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 7th ed. Elsevier; 2021. p. 799-807.
6. Zabolotnyi DI, Laiko AA, Syniachenko VV, Kosakovskiy AL, Minin YuV, Beketova HV, et al. Hostryi ta khronichnyi larynhit [Acute and chronic laryngitis]. Kyiv: Lohos; 2015. 183 p. (in Ukrainian).
7. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. *Vital Health Stat* 10. 2009;242:1-157.
8. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(2):260-75. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02889.x.

Відомості про авторів

Москалик Оксана Євгенівна – канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри оториноларингології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м Львів, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-3284-3064>

Рудницька Христина Ігорівна – канд. мед. наук, доцент кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м Львів, Україна,

<https://orcid.org/0000-0001-7517-1515>

Проніна Олена Миколаївна – д-р мед. наук, професор кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-8242-6798>

Білаш Сергій Михайлович – д-р біол. наук, професор, завідувач кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-8351-6090>

Чалий Іван-Володимир Тарасович – лікар-інтерн відділення травматології та ортопедії центру травми КНП «1 Територіальне Медичне Об'єднання» м. Львова ВП лікарня Святого Пантелеймона. <https://orcid.org/0009-0007-4955-5372>

Онисько Роман Михайлович – канд. мед. наук, викладач кафедри хірургічних дисциплін та невідкладних станів ТЗВО ЛОР «Львівська медична академія імені Андрея Крупинського», м. Львів, Україна, <https://orcid.org/0009-0004-4420-0255>

Information about the authors

Moskalyk Oksana – MD, PhD Assoc. Prof., the Head of the Otorhinolaryngology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0003-3284-3064>.

Rudnytska Khrystyna - PhD Assoc. Prof. of the Operative Surgery and Topographic Anatomy Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0001-7517-1515>.

Pronina Olena – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anatomy with Clinical Anatomy and Operative Surgery, Poltava State Medical University. Poltava, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-8242-6798>.

Bilash Serhii – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the of the Department of Anatomy with Clinical Anatomy and Operative Surgery, Poltava State Medical University. Poltava, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-8351-6090>.

Chalyi Ivan – medical intern of CNCE "1 Territorial Medical Association of the city of Lviv" a separate subdivision (VP) of the St. Panteleimon Hospital; <https://orcid.org/0009-0007-4955-5372>

Onysko Roman – PhD, Lecturer at the Department of Surgical Disciplines and Emergency Conditions Lviv ENT Andrey Krupynsky Medical Academy, Lviv. Ukraine, <https://orcid.org/0009-0004-4420-0255>.

Надійшла до редакції 23.01.24

Рецензент – доц. Плаксивий О.Г.

*© О.Є. Москалик, Х.І. Рудницька, О.М. Проніна,
С.М. Білаш, І.-В.Т. Чалий, Р.М. Онисько, 2024*

ПОКАЗНИКИ ДІАМЕТРА КАПІЛЯРНОЇ ЛАНКИ СІТКІВКИ В НОРМІ НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ ТА В СУБХРОНІЧНИЙ ТА ХРОНІЧНИЙ ПЕРІОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Є.В. Пальтов

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

Ключові слова: експеримент, опіоїдний вплив, сітківка, капіляр, корекція, щур.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 66-74.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.11

E-mail: evgenpaltov@gmail.com

Резюме. В Україні, за даними останнього біоповедінкового дослідження, оціночна кількість людей, які вживають наркотики ін'єкційно, становила 317 000 осіб (на підконтрольній території України), з них споживачів лише опіоїдів – 200 661 особа (63,3% від загальної кількості), 38 674 особи – споживачі стимуляторів (12,2% від загальної кількості), 77 665 осіб, що практикували змішане вживання наркотичних речовин (24,5%). Все частіше лікарі різного профілю зіштовхуються з проблемою лікування різних нозологій у людей з опіоїдною залежністю. Це різко утруднює процеси корекції основної патології за рахунок наслідків, що виникають при хронічному вживанні препаратів опіоїдного ряду. Одним із таких чинників є довготривале вживання опіоїдних анальгетиків з лікувальною метою, а також вживання препаратів опіоїдного ряду без медичних на то показів людьми, що належать до категорії наркозалежних. На даний час залишається нез'ясованим питання структурної реорганізації у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла при довготривалому вживанні препаратів опіоїдного ряду та можливість корекції виникаючих внаслідок цього змін у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіоїдного впливу. Саме тому ми вирішили доповнити, розширити та поглибити відомості про ці процеси завдяки проведенню власних досліджень у цьому напрямку.

Мета дослідження - з'ясувати динаміку зміни показників діаметра капілярної ланки гемомікроциркуляторного русла сітківки на різних термінах експериментального опіоїдного впливу та встановити можливість корекції цих змін у субхронічний та хронічний періоди.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження слугували статево зрілі, безпородні, білі щури-самці, у кількості 125 тварин, масою 160 – 270 г, віком 4,5 – 7,5 місяця. Початкова доза налбуфіну впродовж перших двох тижнів становила 0,212 мг/кг, III – IV тижня – 0,225 мг/кг, V – VI тижня – 0,252 мг/кг, VII – VIII тижня – 0,260 мг/кг, IX – X тижня – 0,283 мг/кг, XI – XII тижня – 0,3 мг/кг, а впродовж XIII – XIV тижня – 0,45 мг/кг. Корекція проводилась на ранніх та пізніх термінах опіоїдного впливу, де доза пентоксифіліну становила 2,857 мг/кг. Проведене нами морфометричне дослідження діаметра капілярів сітківки в нормі на різних термінах експериментального опіоїдного впливу та при корекції виконано за допомогою гістологічних препаратів за загальноприйнятою методикою.

Результати дослідження. За допомогою проведеного нами статистичного аналізу капілярного компонента сітківки в нормі нами встановлено діаметральні параметри капілярів сітківки, що становили 5,9 мкм, що дало можливість оцінити ступінь васкуляризації сітківки в нормі [5,6; 6,1]. При проведенні корекції в субхронічний період нами встановлено, що не було істотної різниці між середніми показниками діаметрів капілярів ($p > 0,05$) між контрольною групою та 14-ю підгрупою (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим уведенням пентоксифіліну). Було наявне істотне збільшення середнього діаметра капілярів при порівнянні у 10-й підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) ($p < 0,05$), з підгрупою 12 (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) ($p < 0,001$), порівняно з даними контрольної групи. Діаметри капілярів у 10-й підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) були збільшені на 18,7% ($p > 0,05$), порівняно з 5-ю підгрупою (6 тижнів уведення налбуфіну). Виражено несприятливою була ситуація у порівнянні з попередніми результатами в підгрупі 12 (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) – на 32%,

порівняно з діаметрами капілярів у підгрупі 14 (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим уведенням пентоксифіліну). При проведенні корекції у хронічний період нами встановлено, що порівняно з контрольною групою діаметри капілярів найменше збільшуються у 15-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим уведенням пентоксифіліну) (на 35%). Значно більшими були діаметри капіляра в 11-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) (на 49%), у той час як у групі з десятиденним експериментальним опіоїдним впливом (на 57%). Найбільш несприятливою була ситуація у 13-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) (на 63%).

Висновок. У результаті проведеного нами дослідження можна дійти висновку, що в субхронічний та хронічний періоди корекції опіоїдного впливу найбільш несприятливою була ситуація в підгрупах, де проводилася корекція з одночасним уведенням налбуфіну та пентоксифіліну. З вищезазначеного можна зробити чіткий висновок, що не можна поєднувати ці препарати при проведенні медикаментозної корекції патоморфологічних змін у сітківці та ланках її гемомікроциркуляторного русла при експериментальній опіоїдній ретинопатії.

INDICES OF THE CAPILLARY DIAMETER IN NORMAL RETINA AT DIFFERENT TERMS OF EXPERIMENTAL OPIOID INFLUENCE AND IN THE SUBCHRONIC AND CHRONIC PERIODS OF THEIR CORRECTION

Ye. V. Paltov

Key words: experiment, opioid effect, retina, capillary, correction, rat.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 1 (109). P. 66-74.

Resume. In Ukraine, according to the latest biobehavioral research, the estimated number of people who inject drugs was 317000 people (on the controlled territory of Ukraine), of which 200661 people (63.3% of the total number) use only opioids, 38674 people use stimulants (12.2% of the total number), 77665 people practiced mixed use of narcotic substances (24.5%). Increasingly, doctors of various specialties face the problem of treating various nosologies in people with opioid addiction. It dramatically complicates the process of correcting the main pathology due to the consequences arising from the chronic use of opioid drugs. One of these factors is the long-term use of opioid analgesics for therapeutic purposes, as well as the use of opioid drugs without medical indications by people belonging to the category of drug addicts. At present, the issue of structural reorganization in the layers of the retina and links of its hemomicrocirculatory bed during long-term use of opioid drugs and the possibility of correcting the resulting changes in the subchronic and chronic periods of experimental opioid exposure remains unclear. That is why we decided to supplement, expand and deepen information about these processes by conducting our own research in this direction.

The purpose of the study is to find out the dynamics of changes in the diameter of the capillary link of the hemomicrocirculatory bed of the retina at different times of experimental opioid exposure and to establish the possibility of correcting these changes in the subchronic and chronic periods.

Material and methods. The research material was sexually mature, outbred, white male rats, in number 125 animals weighing 160-270 g, aged 4.5-7.5 months. The initial dose of nalbuphine during the first 2 weeks was 0.212 mg/kg, the next 2 weeks (III-IV weeks) – 0.225 mg/kg, the next (V-VI weeks) – 0.252 mg/kg, the next (VII-VIII weeks) – 0.260 mg/kg, the next (IX – X weeks) – 0.283 mg/kg, the next (XI – XII weeks) – 0.3 mg/kg, and during (XIII – XIV weeks) – 0.45 mg/kg. Correction was carried out in the early and late periods of opioid exposure, where the dose of pentoxifylline was 2.857 mg/kg. The morphometric study of the diameter of retinal capillaries in normal conditions at different times of experimental opioid exposure and during correction was performed using histological preparations according to generally accepted methods.

Research results. With the help of our statistical analysis of the capillary component

Оригінальні дослідження

of the retina, we established the diameter parameters of the retinal capillaries, which were 5.9 [5.6; 6.1] μm ., which made it possible to assess the degree of vascularization of the retina in the norm. When corrected at the subchronic period, we found that there was no significant difference between the average values of capillary diameters ($p > 0.05$) between the control group and the 14th subgroup (2 weeks of nalbuphine administration with withdrawal followed by 4 weeks of pentoxifylline administration). There was a significant increase in mean capillary diameter when comparing subgroup 10 (2 weeks of nalbuphine followed by 4 weeks withdrawal) ($p < 0.05$) with subgroup 12 (2 weeks of nalbuphine followed by 4 weeks of pentoxifylline) ($p < 0.05$). 0.001), compared to the data of the control group. Capillary diameters in subgroup 10 (2 weeks of nalbuphine administration followed by 4 weeks withdrawal) were increased by 18.7% ($p > 0.05$), compared to subgroup 5 (6 weeks of nalbuphine administration). The situation was significantly unfavorable in comparison with the previous results in subgroup 12 (2 weeks of nalbuphine administration with the addition of 4 weeks of pentoxifylline) - by 32%, compared to the diameters of capillaries in subgroup 14 (2 weeks of nalbuphine administration with withdrawal and followed by 4 weeks of pentoxifylline administration). When corrected for the chronic period, we found that, compared to the control group, capillary diameters increased the least in the 15 subgroup of 10 weeks (6 weeks of administration of nalbuphine with withdrawal and followed by 4 weeks of administration of pentoxifylline) (by 35%). Capillary diameters were significantly larger in the 11-week 10-week subgroup (6 weeks of nalbuphine followed by 4-week withdrawal) (by 49%), while in the group with ten weeks of experimental opioid exposure (by 57%). The most unfavorable situation was in the 13th subgroup of 10 weeks (6 weeks of administration of nalbuphine with the addition of pentoxifylline for 4 weeks) (by 63%).

Conclusion. As a result of our research, we can conclude that in the subchronic and chronic periods of correction of opioid exposure, the situation was most unfavorable in the subgroups where correction was carried out with simultaneous administration of nalbuphine and pentoxifylline. From the above, it is possible to draw a clear conclusion that in no case can these drugs be combined during the medical correction of pathomorphological changes in the retina and links of its hemomicrocirculatory bed in experimental opioid retinopathy.

Вступ. Проблемі вживання препаратів опіоїдного ряду з кожним роком присвячується все більше уваги, про що свідчать дані статистичного аналізу [1, 2]. У той час як великий спектр опіоїдних анальгетиків застосовується у медичній практиці з метою знеболення, треба вважати на дози, частоту та тривалість використання препаратів даної групи. Тому як тривале використання препаратів опіоїдного ряду спричиняє патоморфологічні зміни системного характеру не тільки в період їх застосування, але і залишає їх негативний вплив і після відміни препаратів даної групи [3,4]. У сучасній вітчизняній фаховій літературі присвячується значна кількість робіт, що висвітлює питання впливу опіоїдів на структурну реорганізацію ряду органів [5 - 11].

Проте і дотепер залишається невирішеним питання впливу опіоїдного анальгетика на показники діаметрального перепаду капілярів сітківки в аспекті опіоїдної ангіопатії в субхронічний та хронічний періоди та корекція цих наслідків експериментального опіоїдного впливу.

Мета дослідження - з'ясування діаметральних показників капілярного компонента гемомікроциркуляторного русла шарів сітківки в нормі на різних термінах експериментального опіоїдного впливу та при корекції в субхронічний та

хронічний періоди.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження слугували статево зрілі, безпородні, білі щури-самці, у кількості 125 тварин, масою 160–270 г, віком 4,5–7,5 місяця. Початкова доза налбуфіну впродовж перших двох тижнів становила 0,212 мг/кг, III–IV тижня – 0,225 мг/кг, V–VI тижня – 0,252 мг/кг, VII–VIII тижня – 0,260 мг/кг, IX–X тижня – 0,283 мг/кг, XI–XII тижня – 0,3 мг/кг, а впродовж XIII–XIV тижня – 0,45 мг/кг. Таким чином, створювали умови хронічного опіоїдного впливу [12].

Тварини розподілені на 15 груп: 1-ша група тварин інтактна; 2-га група тварин отримувала налбуфін упродовж 14 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 2-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 3-тя група тварин отримувала налбуфін упродовж 28 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 4-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 4-та група тварин отримувала налбуфін упродовж 42 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 6-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 5-та група тварин отримувала налбуфін упродовж 56 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 8-го тижня експериментального опіоїдного впливу); 6-та група тварин отримувала налбуфін упродовж 70 діб з подальшим забором матеріалу

(кінець 10-го тижня експериментального опіювального впливу); 7-ма група тварин отримувала налбуфін упродовж 84 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 12-го тижня експериментального опіювального впливу); 8-ма група тварин отримувала налбуфін упродовж 98 діб з подальшим забором матеріалу (кінець 14-го тижня експериментального опіювального впливу); 9-та група, контрольна, яка впродовж 98 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину дом'язово в одному проміжку часу (10–11-та година ранку); 10-та група (2 тижні введення налбуфіну з подальшою його відміною на 4 тижні); 11-та група (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну); 12-та група (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим введенням пентоксифіліну); 13-та група (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні); 14-та група (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну); 15-та група (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим введенням пентоксифіліну). Корекція проводилась на ранніх та пізніх термінах опіювального впливу, де доза пентоксифіліну становила 2,857 мг/кг.

Усі тварини знаходились в умовах віварію, і робота, що стосувалася питань утримання, догляду, маркування та всі інші маніпуляції, проводилась із дотриманням положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” [Страсбург, 1985], “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики [Київ, 2001], Закону України № 3447 – IV «Про захист тварин від жорстокого поводження». Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно із наказом МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол № 10 від 26.12. 2011 року), (протокол №2 від 20 лютого 2012 року). Перед забором матеріалу дослідної ділянки тварину виводили з експерименту за допомогою діетилового ефіру. Як матеріал для морфометричного дослідження використали гістологічні препарати сітківки щурів з урахуванням збереження топографічного співвідношення оболонок ока. Гістологічні препарати готували за загальноприйнятою методикою [13]. Мікроскопічні дослідження та фотографування препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа МБІ-1 і цифровим фотоапаратом Nikon D 3100.

Для проведення морфометричного аналізу капілярної ланки судинної системи сітківки щура здійснювали виміри їх внутрішніх діаметрів за допомогою окулярної мірної лінійки [14, 15]. Дійсний діаметр (D) судин встановлювали за допомогою окуляра-мікрометра при збільшенні 8 x 1, 8 x 2, враховуючи ціну поділки (K) коефіцієнта окулярної мірної лінійки. З метою кращої загальної інтерпретації отриманих даних та порівняння різних показників діаметра капіляра в динаміці експерименту

використано лінійні графіки десятичних логарифмів значення медіан показників [16, 17].

Для проведення статистичних обрахунків та створення графіків використано програмне забезпечення Rv 4.0.3 та RStudio v 1.2.5042 [18, 19]. Для формування кінцевих таблиць та зберігання даних використано електронні таблиці MSOffice Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведеного нами морфометричного дослідження діаметра капілярного компонента гемомікроциркуляторного русла сітківки на гістологічних препаратах в нормі встановлено, що діаметр капілярів сітківки становив 5,9 мкм (рис.1) [5,6; 6,1].

У результаті проведеного морфометричного дослідження діаметра капілярів сітківки щура на різних термінах експериментального опіювального впливу встановлено, що діаметр капілярів збільшувався впродовж всього експерименту. Зокрема, наприкінці 2-го тижня він збільшився на 13,7%, наприкінці 4-го тижня - на 23,7%, наприкінці 6-го тижня - на 37,6%, наприкінці 8-го тижня - на 50,6%, наприкінці 10-го тижня - на 60%, наприкінці 12-го тижня - на 62,3%, та наприкінці 14-го тижня - на 67,7% порівняно з початковими даними.

Встановлено достовірну ($p < 0,05$) різницю між діаметрами капілярів, які вимірювались кожні два тижні експерименту. Найбільшу зміну діаметра капілярів спостерігали упродовж перших двох тижнів експерименту - 13,7% ($p < 0,005$), упродовж 2-4-го тижня збільшення діаметра становило - 8,82% ($p < 0,001$), 4-6-го тижня - 11,3% ($p < 0,001$), 6-8-го тижня - 9,41% ($p < 0,001$), 8-10-го тижня - 4,22% ($p < 0,001$), 10-12-го тижня - 3,43% ($p < 0,05$), 12-14-го тижня - 3,31% ($p < 0,05$). Починаючи з 8-го тижня ріст показників діаметра капілярів сітківки сповільнювався (рис.2).

На основі морфометричного дослідження показників діаметра капілярів сітківки щурів на ранніх термінах корекції експериментального опіювального впливу встановлено виражену динаміку зміни показників просвіту капілярів сітківки (табл. 1, рис. 3).

У результаті корекції, проведеної на ранніх термінах експериментального опіювального впливу, встановлено істотну різницю показників діаметра капілярів ($p < 0,001$) у тварин 5-ї підгрупи (6 тижнів введення налбуфіну) та 10-ї підгрупи (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні). У 10-й підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) діаметр капілярів збільшився на 22,6% порівняно з нормою, тоді як у 5-й підгрупі (6-тижневий опіювальний вплив) діаметр капілярів збільшився на 37,6%.

У 12-й підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) діаметр капілярів становив 8,1 мкм [7,8; 8,3]. Не було істотної різниці між середніми показниками ($p > 0,05$) у підгрупі 5 (6 тижнів введення налбуфіну) та підгрупі 12 (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну). При введенні налбуфіну упродовж 2 тижнів з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну

Оригінальні дослідження

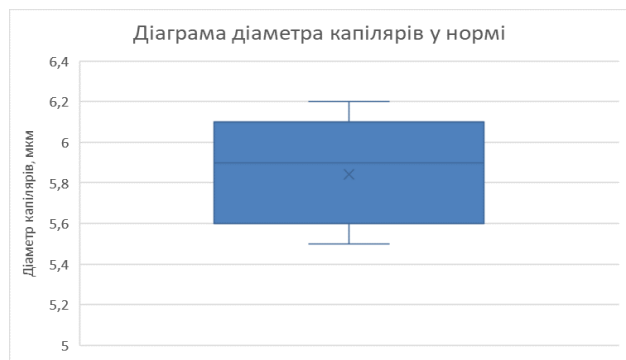


Рис. 1. Діаметр капіляра сітківки щура в нормі

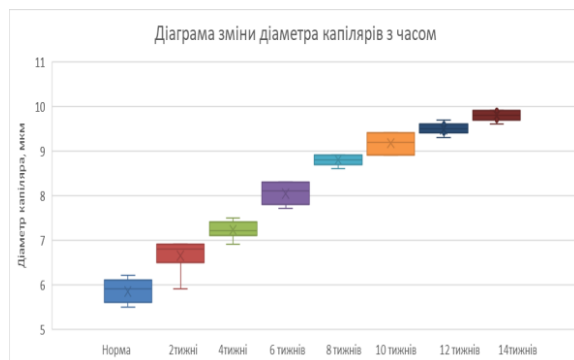


Рис. 2. Зміна значення діаметра капіляра сітківки щура впродовж 14 тижнів експериментального опіоїдного впливу

Таблиця 1

Статистичні показники діаметра капіляра сітківки у щурів на ранньому терміні корекції

| Групи | Me (25%;75%) |
|--|----------------|
| Контроль | 5,9 [5,6; 6,1] |
| II експериментальна група, 5-та підгрупа | 8,1 [7,8; 8,3] |
| III експериментальна група, 10-та підгрупа | 7,2 [6,9; 7,3] |
| IV експериментальна група, 12-та підгрупа | 8,1 [7,8; 8,3] |
| V експериментальна група, 14-та підгрупа | 6,1 [5,8; 6,2] |

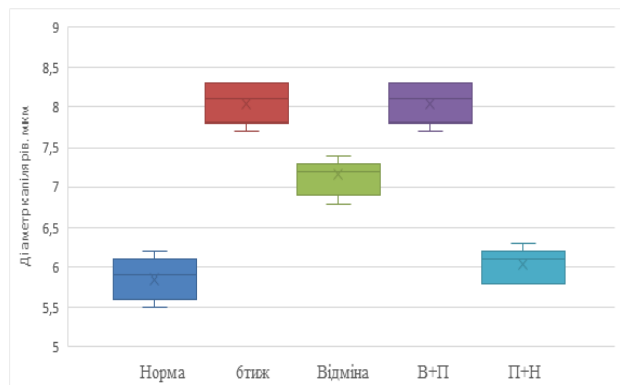


Рис. 3. Зміна значення діаметра капіляра сітківки щура при корекції впродовж 3, 4, 5 та 6-го тижнів опіоїдного впливу

діаметр капілярів збільшився на 37,6% порівняно з нормою.

У 14-й підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим введенням пентоксифіліну) діаметр капілярів становив 6,1мкм [5,8; 6,2]. Виявлено істотну різницю між середніми показниками ($p < 0,001$) у підгрупі 5 (6 тижнів введення налбуфіну) та підгрупі 14 (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим введенням

пентоксифіліну). При введенні налбуфіну впродовж 2 тижнів з відміною та з подальшим 4-тижневим введенням пентоксифіліну діаметр капілярів збільшився на 3% порівняно з нормою.

На основі морфометричного дослідження показників діаметра капілярів сітківки щурів на пізніх термінах корекції експериментального опіоїдного впливу також встановлено виражену динаміку зміни показників просвіту капілярів сітківки (табл.2, рис. 4).

У результаті проведеної корекції на пізніх термінах експериментального опіоїдного впливу встановлено істотну різницю між діаметрами капілярів ($p < 0,001$) контрольної групи та груп пізнього терміну корекції. Також встановлена істотна різниця ($p < 0,05$) між діаметрами капілярів групи з десятиденним опіоїдним впливом та груп на пізньому терміні корекції експериментального опіоїдного впливу (табл.2, рис. 4).

Діаметр капілярів в 11-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) становив 8,8 мкм [8,6; 8,8], у 13-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) становив 9,5 мкм [9,4; 9,6], а в 15-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим введенням пентоксифіліну) становив 7,9 мкм [7,6; 8,2].

Таблиця 2

Статистичні показники діаметра капіляра сітківки у щурів на пізньому терміні корекції

| Групи | Me(25%;75%) |
|--|----------------|
| Контроль | 5,9 [5,6; 6,1] |
| II експериментальна група, 7-ма підгрупа | 9,2 [8,9; 9,4] |
| III експериментальна група, 11-та підгрупа | 8,8 [8,6; 8,8] |
| IV експериментальна група, 13-та підгрупа | 9,5 [9,4; 9,6] |
| V експериментальна група, 15-та підгрупа | 7,9 [7,6; 8,2] |

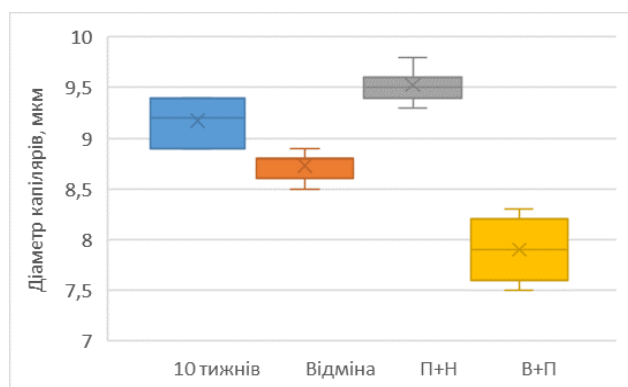


Рис. 4. Зміна значення діаметра капіляра сітківки щура при корекції впродовж 7, 8, 9 та 10-го тижнів опіоїдного впливу

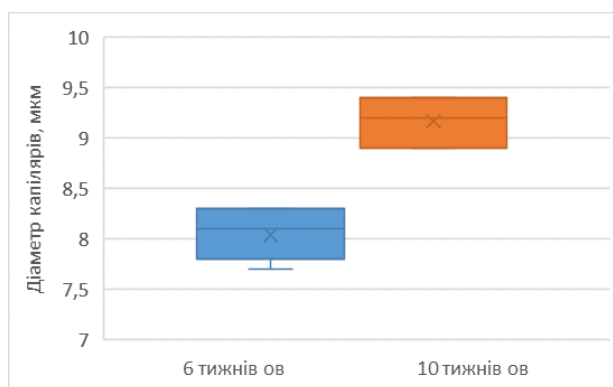


Рис. 5. Порівняльна характеристика морфометричних показників діаметрального перепаду капілярів сітківки на ранніх та пізніх термінах експериментального опіоїдного впливу

Діаметр капілярів в 11-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів уведення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) був на 4,8% менший, ніж у групі при десятитижневому експериментальному опіоїдному впливі. У 15-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів уведення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим уведенням пентоксифіліну) діаметр капілярів був менший на 13,8% порівняно з групою десятитижневого експериментального опіоїдного впливу. У 13-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів уведення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) діаметр капілярів був на 3,9% більший, ніж у групі десятитижневого експериментального опіоїдного впливу.

Діаметр капілярів в 11-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів уведення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) був на 4,8% менший, ніж у групі з десятитижневим експериментальним опіоїдним впливом на 9% менший, у 13-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів уведення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну), і на 9% більший, ніж у 15-й підгрупі 10 тижнів (6 тижнів уведення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим уведенням пентоксифіліну).

Як узагальнення даного дослідження, нами проведено зіставлення з метою порівняння результатів діаметрального перепаду капілярів сітківки на ранніх та пізніх термінах корекції експериментального опіоїдного впливу.

При корекції на різних термінах опіоїдного впливу встановлено різницю діаметра капілярів сітківки на 6-му тижні експерименту з 10-м тижнем експерименту на 6,9% ($p < 0,001$), (рис. 5).

Діаметр капілярів сітківки при 2-тижневому експериментальному опіоїдному впливі з подальшою відміною на 4 тижні є на 21,9% менший від діаметрів капілярів сітківки при 6-тижневому опіоїдному впливі з подальшою відміною на 4 тижні ($p < 0,001$), (рис. 6).

Діаметр капілярів сітківки при 2-тижневому опіоїдному впливі з подальшим приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну є на 18% меншим, ніж діаметр капілярів сітківки при 6-тижневому опіоїдному впливі з подальшим приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну ($p < 0,001$), (рис. 7).

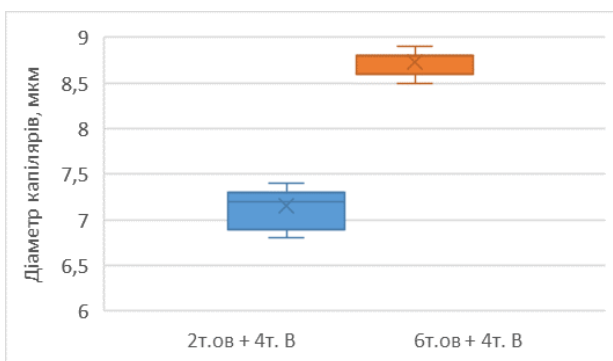


Рис. 6. Порівняльна характеристика морфометричних показників діаметрального перепаду капілярів сітківки на ранніх та пізніх термінах експериментального опіоїдного впливу з відміною опіоїду на чотири тижні

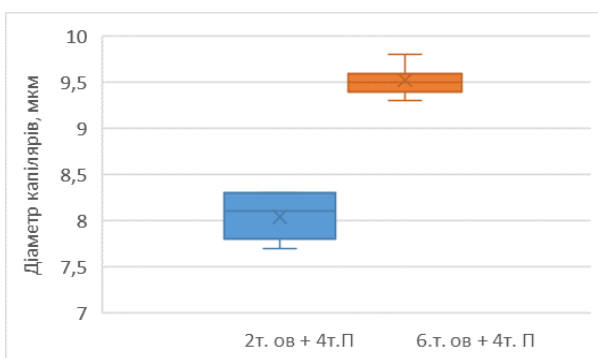


Рис. 7. Порівняльна характеристика морфометричних показників діаметрального перепаду капілярів сітківки на ранніх та пізніх термінах експериментального опіоїдного впливу з приєднанням пентоксифіліну на чотири тижні

Діаметр капілярів сітківки при 2-тижневому опіоїдному впливі з подальшою відміною опіоїду та приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну є на 31% меншим від діаметра капілярів сітківки при 6-тижневому опіоїдному впливі з подальшою відміною опіоїду та приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну ($p < 0,001$), (рис.8).

Оригінальні дослідження

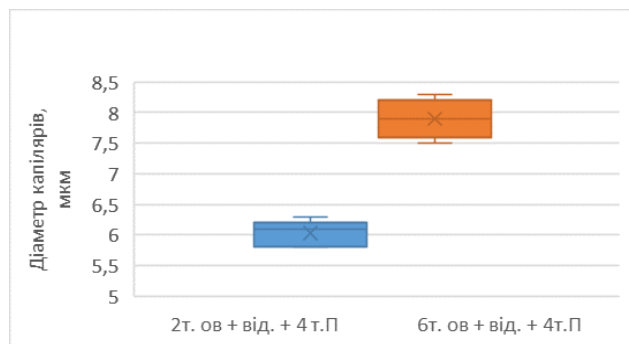


Рис. 8. Порівняльна характеристика морфометричних показників діаметрального перепаду капілярів сітківки на ранніх та пізніх термінах експериментального опіоїдного впливу з відміною опіоїду і приєднанням пентоксифіліну на чотири тижні

Висновки

1. У результаті проведеного морфометричного дослідження діаметра капілярів сітківки, виконаного на гістологічних препаратах, встановлено, що досліджуваний показник становить 5,9 мкм [5,6; 6,1].

2. У результаті проведеного дослідження наприкінці нами не встановлено істотної різниці між середніми показниками діаметрів капілярів ($p > 0,05$) у тварин контрольної групи та 14-ї підгрупи (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим уведенням пентоксифіліну). Виявлено істотне збільшення середнього діаметра капілярів при порівнянні тварин 10-ї підгрупи (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) ($p < 0,05$), з 12-ю підгрупою (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) ($p < 0,001$), та

з даними контрольної групи. Діаметри капілярів у 10-ї підгрупі (2 тижні введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) були збільшені на 18,7% ($p > 0,05$), порівняно з 5-ю підгрупою (6 тижнів уведення налбуфіну). Виразено несприятливою була ситуація у порівнянні з попередніми результатами в підгрупі 12 (2 тижні введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) – на 32%, порівняно з діаметрами капілярів у підгрупі 14 (2 тижні введення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим уведенням пентоксифіліну).

3. У результаті проведеного дослідження наприкінці пізніх термінів корекції нами встановлено, що порівняно з контрольною групою діаметр капілярів має мінімальне збільшення у 15-ї підгрупі 10 тижнів (6 тижнів уведення налбуфіну з відміною та з подальшим 4-тижневим уведенням пентоксифіліну) (на 35%). Значно більшими були діаметри капілярів в 11-ї підгрупі 10 тижнів (6 тижнів уведення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні) 49%, у той час як у групі з десятитижневим експериментальним опіоїдним впливом 57%. Найбільш несприятливою була ситуація у 13-ї підгрупі 10 тижнів (6 тижнів уведення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну) 63%.

Перспективи подальших розробок. Зміни діаметра капілярів сітківки у субхронічний та хронічний періоди експериментального опіоїдного впливу допомогли нам визначити найбільш сприятливі моменти для початку медикаментозної корекції патоморфологічних змін, спричинених впливом опіоїдного анальгетика з метою запобігання явищам ретинопатії.

Список літератури

1. Расцька ЛВ. Тенденції поширення наркоманії в Україні. Боротьба з організованою злочинністю і корупцією. 2008;18:67-76.
2. Трещинский ИС, Харченко ЛА, Усенко ВА. Некоторые вопросы наркомании и токсикомании в Украине. Провизор. 1998;4:15-7.
3. Fik V, Paltov Y, Lohash V, Kryvko Y. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short – term effect of opioid analgesic. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2017;2:54-8.
4. Fik V, Paltov Y, Kryvko Y. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect. Natural Science Readings abstracts book Bratislava. 2017. p. 78-9.
5. Онисько ІО, Король АП, Масевський ОЄ, Онисько РМ. Зміни на електронномікроскопічному рівні в тканинах язика під впливом малих доз опіоїду в кінці 6-го і 8-го тижнів (експериментальне дослідження). Biomedical and Biosocial Antropology. 2013;21:13-20.
6. Попик ПМ. Морфометрична характеристика змін ланок гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози під впливом налбуфіну. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2013;13(4):158-61.
7. Вільхова ІВ. Морфологічні зміни каналців нефрону при хронічному опіоїдному впливі. Світ медицини та біології. 2015;49(2):85-8.
8. Новицький ІЯ, Якимів НЯ, Єрохова ОМ, Король ОО, Новицький МІ, Фітькало ОС. Токсичне ураження зорових нервів внаслідок тривалого прийому левоміцетину на тлі наркотичної залежності від кодтерпіню. Офтальмологічний журнал. 2012;3:43-5.
9. Якимів НЯ, Кривко ЮЯ. Мікроструктурна характеристика райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів при опіоїдному впливі. Світ медицини та біології. 2013;4:120-24.
10. Якимів НЯ. Ультраструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів на 35-ту та 42-гу добу опіоїдного впливу. Світ медицини та біології. 2014;2:185-88.
11. Якимів НЯ. Ультраструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів на 7-му, 14-ту, 21-шу, 28-му доби опіоїдного впливу. Український морфологічний альманах. 2014;2:28-31.
12. Пальтов ЄВ, Фік ВБ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Патент №76565 Україна. Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу: заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені

Данила Галицького. Оубл. 10. 01. 2013. Бюл. 1.

13. Горальський ЛП, редактор. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Вид. III, виправлене і доповнене. Житомир: Полісся; 2015. 286 с.

14. Makarov MS. Morphofunctional Properties of Spindle-Shaped Platelets. Bull Exp Biol Med. 2023 Mar;174(5):681-84. DOI: 10.1007/s10517-023-05769-3.

15. do Carmo JM, Júnior RF, Salgado HC, Fazan VP. Methods for exploring the morpho-functional relations of the aortic depressor nerve in experimental diabetes. J Neurosci Methods. 2011;195(1):30-5. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2010.11.009.

16. Serdyuk AM, Antomonov MJ, Bardov VG, Lekhan VM, Prylucky OS. Presentation of results of mathematical and statistical processing of data of medical and biological researches in dissertation works. Bulletin of the High Attestation Commission of Ukraine. 2010;6:31-3.

17. Spitzer M, Wildenhain J, Rappsilber J, Tyers M. BoxPlotR: a web tool for generation of box plots. Nat Methods. 2014;11(2):121-2. DOI: 10.1038/nmeth.2811.

18. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available from: <https://www.R-project.org/>.

19. Van der Loo MP. Learning RStudio for R statistical computing [Internet]. Packt Publishing Ltd; 2012. 126 p. Available from: <https://www.packtpub.com/product/learning-rstudio>.

References

1. Raiets'ka LV. Tendentsii poshyrennia narkomanii v Ukraini [Trends in the spread of drug addiction in Ukraine]. Borot'ba z orhanizovanoiyo zlochynnistiu i koruptsiieiu. 2008;18:67-76. (in Ukrainian).

2. Treshchinskiy IS, Kharchenko LA, Usenko VA. Nekotorye voprosy narkomanii i toksikomanii v Ukraine [Some issues of drug addiction and substance abuse in Ukraine]. Provizor. 1998;4:15-7. (in Ukrainian).

3. Fik V, Paltov Y, Lohash V, Kryvko Y. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short – term effect of opioid analgesic. Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald. 2017;2:54-8.

4. Fik V, Paltov Y, Kryvko Y. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect Natural Science Readings abstracts book Bratislava. 2017. p. 78-9.

5. Onys'ko IO, Korol' AP, Maievs'kyi OIe, Onys'ko RM. Zminy na elektronnomikroskopichnomu rivni v tkanynakh yazyka pid vplyvom malykh doz opioidu v kintsi 6-ho i 8-ho tyzhniv (eksperymental'ne doslidzhennia) [Changes at the electron microscopic level in tongue tissues under the influence of small doses of opioid at the end of the 6th and 8th weeks (experimental study)]. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2013;21:13-20. (in Ukrainian).

6. Popyk PM. Morfometrychna kharakterystyka zmin lanok hemomikrotsyrkuliatornoho rusla pidshlunkovoi zalozy pid vplyvom nalbufinu [Morphometric characteristics of changes in the links of the hemomicrocirculatory channel of the pancreas under the influence of nalbuphine]. Visnyk Ukrain's'koi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2013;13(4):158-61.

7. Vil'khova IV. Morfolohichni zminy kanal'tsiv nefronu pry khronichnomu opioidnomu vplyvi [Morphological changes in nephron tubules during chronic opioid exposure]. Svit medytsyny ta biolohii. 2015;49(2):85-8. (in Ukrainian).

8. Novyts'kyi Ia, Yakymiv NIa, Yerokhova OM, Korol' OO, Novyts'kyi MI, Fit'kalo OS. Toksyчне urazhennia zorovykh nerviv vnaslidok tryvaloho pryjomu levomitsetynu na tli narkotychnoi zalezhnosti vid kodterpinu [Toxic damage to the optic nerves as a result of long-term administration of chloramphenicol against the background of narcotic dependence on codeterpin]. Oftal'molohichni zhurnal. 2012;3:43-5. (in Ukrainian).

9. Yakymiv NIa, Kryvko YuLa. Mikrostrukturna kharakterystyka raiduzhno-rohivkovoho kuta ochnoho yabluka schuriv pry opioidnomu vplyvi [Microstructural characteristics of the iris-corneal angle of the eyeball of rats under opioid influence]. Svit medytsyny ta biolohii. 2013;4:120-24. (in Ukrainian).

10. Yakymiv NIa. Ul'trastrukturna kharakterystyka struktur raiduzhno-rohivkovoho kuta ochnoho yabluka schuriv na 35-tu ta 42-hu dobu opioidnogo vplyvu [Ultrastructural characteristics of the structures of the iris-corneal angle of the eyeball of rats on the 35th and 42nd day of opioid exposure]. Svit medytsyny ta biolohii. 2014;2:185-88. (in Ukrainian).

11. Yakymiv NIa. Ul'trastrukturna kharakterystyka struktur raiduzhno-rohivkovoho kuta ochnoho yabluka schuriv na 7-mu, 14-tu, 21-shu, 28-mu doby opioidnogo vplyvu [Ultrastructural characteristics of the structures of the iris-corneal angle of the eyeball of rats on the 7th, 14th, 21st, 28th day of opioid exposure]. Ukrain's'kyi morfolohichni al'manakh. 2014;2:28-31. (in Ukrainian).

12. Pal'tov YeV, Fik VB, Vil'khova IV, Onys'ko RM, Fit'kalo OS, Kryvko YuLa. Patent №76565 Ukraina. Sposib modeliuвання khronichnogo opioidnogo vplyvu [The method of modeling chronic opioid exposure]: applicant and patent holder Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Publ. 10. 01. 2013. Bull. 1. (in Ukrainian).

13. Horal's'kyi LP, editor. Osnovy histolohichnoi tekhniki i morfofunktsional'ni metody doslidzen' u normi ta pry patolohii [Basics of histological technique and morphofunctional research methods in normal and pathological conditions]. 3-ed. Zhytomyr: Polissia; 2015. 286 p. (in Ukrainian).

14. Makarov MS. Morphofunctional Properties of Spindle-Shaped Platelets. Bull Exp Biol Med. 2023 Mar;174(5):681-84. DOI: 10.1007/s10517-023-05769-3.

15. do Carmo JM, Júnior RF, Salgado HC, Fazan VP. Methods for exploring the morpho-functional relations of the aortic depressor nerve in experimental diabetes. J Neurosci Methods. 2011;195(1):30-5. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.11.009.

16. Serdyuk AM, Antomonov MJ, Bardov VG, Lekhan VM, Prylucky OS. Presentation of results of mathematical and statistical processing of data of medical and biological researches in dissertation works. Bulletin of the High Attestation Commission of Ukraine. 2010;6:31-3.

17. Spitzer M, Wildenhain J, Rappsilber J, Tyers M. BoxPlotR: a web tool for generation of box plots. Nat Methods. 2014;11(2):121-2. doi: 10.1038/nmeth.2811.

18. R Core Team. R: A Language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. Available from: <https://www.R-project.org/>.

Оригінальні дослідження

19. Van der Loo MP. Learning RStudio for R statistical computing [Internet]. Packt Publishing Ltd; 2012. 126 p. Available from: <https://www.packtpub.com/product/learning-rstudio>.

Відомості про авторів

Пальтов Євгеній Володимирович – канд. меди. наук, доцент кафедри нормальної анатомії, кафедри топографічної анатомії та оперативної хірургії, завідувач міжкафедральною лабораторією електронної мікроскопії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2622-4753>

Information about the author

Paltov Ye. V - MD, PhD, Assoc. Prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Normal Anatomy, Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2622-4753>

Надійшла до редакції 11.02.24
Рецензент – проф. Кривецький В.В.
© Є.В. Пальтов, 2024

ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ПІСЛЯПОЛОГОВИМИ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

Б.О. Пастернак, К.М. Лісова

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: травми промежини, епізіотомія, післяпологові інфекції, гнійно-септичні захворювання, ендометрит.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 75-79.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.12

E-mail:
bogdan06141997@gmail.com

Резюме. Актуальність проблеми післяпологових гнійно-септичних захворювань визначається, насамперед, їх частотою, тяжкістю перебігу та несприятливим результатом для хворих. Гнійно-запальні захворювання мають суттєву питому вагу у структурі материнської захворюваності та продовжують залишатися однією з актуальних проблем сучасного акушерства, хоча досягнуто значних успіхів у боротьбі з інфекцією, частота післяпологового ендометриту в загальній популяції породіль становить після мимовільних пологів 3–8%, після кесаревого розтину – 10–20%. Післяпологовий метроендометрит є однією з основних причин генералізації інфекції та формування неповноцінного рубця на матці та формування всіх подальших гнійних ускладнень у акушерських хворих (клітковина, придатки матки, суміжні органи).

Післяпологові гнійно-септичні захворювання несприятливо позначаються на здоров'я жінок, часто є причиною оперативних втручань із видаленням органа, тяжких уражень багатьох органів і систем, інвалідизації та порушень специфічних функцій молодих жінок. Стаціонарне лікування хворих із післяпологовими гнійно-септичними захворюваннями досить тривале, що відбивається на ритмічності роботи багатьох підприємств, неможливості активної участі жінок у виробничій діяльності, що породжує сімейні проблеми. Таким чином, проблема післяпологових гнійно-септичних захворювань залишається надзвичайно актуальною. Розробка та впровадження у практику медичних закладів оптимізованої тактики надання кваліфікованої допомоги породіллям має велике значення. Післяпологові гнійно-септичні захворювання є однією з актуальних проблем сучасного акушерства внаслідок їх високої поширеності, відсутності тенденції до зниження їх частоти.

Мета дослідження – оцінити ведення породіль групи високого ризику щодо реалізації гнійно-септичних ускладнень у післяпологовому періоді, за даними ретроспективного аналізу.

Матеріал і методи. У ретроспективне порівняльне дослідження увійшли 78 породіль після мимовільних пологів, за даними обласного перинатального центру м. Чернівці, що ускладнилися травмами пологових шляхів. За ризиком реалізації гнійно-септичних ускладнень та тактики ведення, пацієнток розподілили на дві групи. Породіллі першої групи (n = 20) не мали даних за запальні захворювання статевих шляхів протягом вагітності. У пацієнток другої групи, за даними бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження, виділень зі статевих шляхів діагностовано різні форми дисбіозу та, залежно від виду лікування, дана група була розподілена на дві підгрупи. Породіллі другої групи 1-ї підгрупи (n = 28) отримували тільки стандартний гігієнічний догляд, за даними історій пологів, а жінки 2-ї підгрупи (n = 30) отримували стандартні гігієнічні процедури в поєднанні зі зрошенням піхви розчином хлоргексидину протягом 3 днів перебування в акушерському стаціонарі.

Результати дослідження. У результаті дослідження проведено аналіз ведення післяпологового періоду породіль групи ризику з метою профілактики гнійно-септичних ускладнень. Аналіз отриманих результатів показав, що застосування місцевої терапії (хлоргексидину) у післяпологовому періоді дозволяє запобігти гнійно-септичним ускладненням пuerперію, таким як запалення та розходження швів на промежині та ендометриту, а також усунути больові відчуття та дискомфорт, покращити якість життя породіль.

Висновки. Результати проведеного ретроспективного дослідження показали,

Оригінальні дослідження

що застосування місцевої терапії в ранньому післяпологовому періоді з метою профілактики гнійно-септичних ускладнень у групах високого ризику є ефективним.

FEATURES OF THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH POSTPARTUM PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS

B.O. Pasternak, K.M. Lisova

Key words: perineal injuries, episiotomy, postpartum infections, purulent-septic diseases, endometritis.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 1 (109). P. 75-79.

Resume. Postpartum purulent-septic diseases are one of the topical issues of modern obstetrics due to their high prevalence and absence of a downward trend toward reduction in the disease incidence.

Aim. Improve the management of high risk puerperas to prevent the development of purulent-septic complications in the postpartum period.

Material and methods. The cohort prospective comparative study included 78 puerperas who experienced spontaneous labour complicated by injuries to birth canals. The patients were divided into two groups according to the risk of developing purulent-septic complications and the management of patients. Group 1, (n = 20) included the puerperas who did not show any signs of inflammatory diseases of the genital tract during pregnancy. Group 2 included patients, who were diagnosed with various forms of vaginal dysbiosis based on the results of bacterioscopic and bacteriological examination of the genital tract. The group was further divided into two subgroups depending on the type of treatment. Subgroup 1 of Group 2 (n = 28) only received standard hygiene care, and Subgroup 2 (n = 30) received standard hygiene procedures combined with vaginal irrigation using chlorhexidin solution for 3 days in the obstetric hospital.

Research results. The study resulted in improving postpartum care of high-risk puerperas to prevent purulent-septic complications.

Discussion. The test results showed that the use of chlorhexidin in the postpartum period prevents the purulent-septic complications of puerperium, such as inflammation and disruption of perineal muscle sutures and endometritis, as well as relieves pain and discomfort, and improves the puerperas' quality of life.

Conclusion. Based on the study results, we recommend the use of this drug in the early postpartum period to prevent purulent-septic complications in the high-risk groups.

Вступ. Післяпологові гнійно-септичні захворювання (ГСЗ) є однією з актуальних проблем сучасного акушерства внаслідок їх високої поширеності, відсутності тенденції до зниження їхньої частоти. Вони стійко посідають протягом останніх 10 років 4-те місце в структурі причин материнської смертності у світі [1, 2].

При цьому дисбіоз статевих шляхів є основним ризиком пошкодження м'яких тканин родового каналу та травми промежини під час пологів, тобто основною причиною цих пошкоджень є хронічні запальні процеси нижнього відділу репродуктивного тракту [3,4]. У жінок у репродуктивному віці зміна біоценозу геніталій відрізняється значною різноманітністю, включаючи аеробні та анаеробні мікроорганізми, що трапляються в різних асоціаціях.

Таким чином, рання діагностика, своєчасна профілактика та раціональна терапія урогенітальних інфекцій сприяють зниженню числа ускладнень у післяпологовому періоді. Ефективним вирішенням проблеми післяпологових інфекційно-запальних ускладнень у групах ризику є місцева терапія (хлоргексидину), який є нестероїдним протизапальним препаратом з широким антимікробним ефектом для

місцевого застосування в гінекології. Він інгібує синтез простагландинів і, отже, має місцеву знеболювальну дію [5,6]. Сприятливий перебіг післяпологового періоду дозволяє скоротити терміни відновлення жінок та повернення до активного життя [7, 8]. Покращення самопочуття породіллі в ранньому післяпологовому періоді вкрай важливе для формування психоемоційного контакту між матір'ю і новонародженим, але позначається на якості грудного вигодовування. Також швидке загоєння травм промежини, своєчасна профілактика інфекційно-запальних захворювань статевих органів дозволяють запобігти таким віддаленим ускладненням, як опущення і випадання стінок піхви і матки, дизуричні розлади, захворювання шийки матки, що призводять до порушення генеративної функції та погіршення якості життя жінок [8, 9].

Мета дослідження – оцінити ведення породіль групи високого ризику щодо реалізації гнійно-септичних ускладнень у післяпологовому періоді, за даними ретроспективного аналізу.

Матеріал і методи. У ретроспективне порівняльне дослідження увійшли 78 породіль після мимовільних пологів, за даними обласного перинатального центру

м.Чернівці, що ускладнилися травмами пологових шляхів. За ризиком реалізації гнійно-септичних ускладнень та тактики ведення, пацієнок розподілили на дві групи. Породіллі першої групи (n = 20) не мали даних за запальні захворювання статевих шляхів протягом вагітності. У пацієнок другої групи, за даними бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження виділень зі статевих шляхів, діагностовано різні форми дисбіозу та, залежно від виду лікування, дана група була розподілена на дві підгрупи. Породіллі другої групи 1-ї підгрупи (n = 28) отримували тільки стандартний гігієнічний догляд, за даними історії пологів, а жінки 2-ї підгрупи (n = 30) отримували стандартні гігієнічні процедури в поєднанні зі зрошенням піхви розчином хлоргексидину протягом 3 днів перебування в акушерському стаціонарі.

У всіх породіль, відібраних для ретроспективного дослідження, проведено стандартні клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. Клініко-анамнестичний метод – вивчення акушерського анамнезу, особливостей перебігу вагінальних пологів. У всіх жінок оцінювали соматичний статус з використанням візуальних і фізикальних методів. Інструментальне обстеження: трансвагінальне УЗД плода в третьому триместрі. Використовували метод описової статистики з визначенням середнього арифметичного, дисперсії, стандартного відхилення. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У ході дослідження отримані дані про анамнез, особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду. Діапазон віку породіль був від 22 до 35 років при середньому значенні ($26 \pm 3,1$) років. При аналізі медико-

соціальної характеристики груп не виявлено статистично значущих відмінностей у віці менархе, показниках, що характеризують менструальну функцію, частоті гінекологічних та соматичних захворювань, кількості вагітностей та їх наслідків. При аналізі перебігу вагітності в обстежуваних породіль виявлено, що в сукупності ускладнення спостерігали частіше в пацієнок другої групи ($p < 0,05$), (табл.1)

Порушення біоценозу піхви частіше відзначалися у пацієнок 2-ї підгрупи другої групи (100%), ніж у породіль 1-ї підгрупи другої групи ($p < 0,05$), причому кожній з другої групи 2-ї підгрупи призначалася антибактеріальна терапія під час післяпологового періоду. Аналіз перебігу пологів показав, що в пацієнок 2-ї підгрупи другої групи найчастіше реєструвалося передчасне вилиття навколоплідних вод ($p < 0,05$), тривалість безводного проміжку була достовірно вищою порівняно з породільями в першій групі ($p < 0,05$), а також відзначалася відносно більша кількість травм промежини порівняно з пацієнтками першої групи, що свідчило про включення даних породіль до групи високого ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень у післяпологовому періоді (табл. 2).

У післяпологовому періоді породіллі першої групи та 1-ї підгрупи другої групи отримували стандартні процедури догляду, а жінки 2-ї підгрупи другої групи - додатково місцеву терапію (зрошення піхви розчином хлоргексидину) протягом 3 днів перебування в акушерському стаціонарі і протягом 2 днів у домашніх умовах. Препарат відноситься до групи нестероїдних протизапальних засобів для місцевого застосування. Має протизапальну та місцеву знеболювальну дію, антибактеріальну, протигрибкову та антисептичну дію.

Таблиця 1

Ускладнення вагітності у пацієнок ретроспективного аналізу, n (%)

| Параметри | Перша група, (20жінок) | Друга група, (58жінок) | |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| | | Перша підгрупа(28) | Друга підгрупа (30) |
| Загроза переривання вагітності | 2 (10,0) | 8 (28,5) | 10 (33,3) * |
| Плацентарна дисфункція | 4 (20,0) | 1 (3,5) | 2 (6,6) |
| Багатоводдя | 3 (15,0) | 4 (14,2) | 13 (43,3) |
| Гестаційний пієлонефрит | 1 (5,0) | 2 (7,1) | 2 (6,6) |
| Прееклампсія | 2 (10,0) | 6 (21,4) | 8 (26,7) * |
| Бактеріальний вагіноз | - | 8 (28,5) | 25 (83,3) ** |
| Вульвовагінальний кандидоз | - | 14 (50,0) | 18 (60,0) ** |
| Неспецифічний вагініт | - | 4(14,2) | 5 (16,6) ** |
| Аеробний вагініт | - | 4 (14,2) | 5 (16,6) |

Таблиця 2

Особливості перебігу пологів у пацієнок ретроспективного дослідження

| Параметри | Перша група, (20жінок) | Друга група, (58жінок) | |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| | | Перша підгрупа (28) | Друга підгрупа (30) |
| Передчасне вилиття навколоплідних вод | 8(40,0) | 19 (67,8) | 26 (86,6) * |
| Тривалість безводного проміжку | $12 \pm 2,6$ * | $13 \pm 3,6$ | $15 \pm 2,4$ * |
| Разрив промежини II ступеня | 6 (30,0) | 12 (42,9) * | 13 (43,3) * |
| Епізіотомія, перинеотомія | 14 (70,0) | 16 (57,1) | 17(56,7) * |

*Відмінності від першої групи статистично значущі ($p < 0,05$).

Оригінальні дослідження

Механізм дії препарату пов'язаний зі стабілізацією клітинних мембран та інгібуванням синтезу простагландинів. Хлоргексидин має антибактеріальну дію за рахунок швидкого проникнення через мембрани мікроорганізмів з подальшим ушкодженням клітинних структур, порушенням метаболічних процесів і лізісом клітини.

При контрольному огляді 78 породіль, за даними історій пологів, зазначено, що в 4 пацієнток першої групи та 15 пацієнток 1-ї підгрупи другої групи турбували скарги на дискомфорт у ділянці промежини, свербіж, печіння. При бактеріоскопічному та бактеріологічному дослідженні виділень зі статевих шляхів при виписці виявлявся дисбіоз піхви, що зберігався в 15 пацієнток 1-ї підгрупи другої групи, які не отримували місцевого лікування. Також у цій підгрупі у 4 (14,0%) породіль зареєстрована інфільтрація швів промежини, в 1 (3%) породіллі - часткова неспроможність швів на промежині. У 4 (20%) породіль першої групи виявлявся дисбіоз піхви та скарги, що відповідали клінічній картині. Породіллі 2-ї підгрупи другої групи (n = 30, 100%) специфічних скарг не пред'являли, при бактеріоскопічному і бактеріологічному дослідженні виділень зі статевих шляхів у двох пацієнток виявлявся дисбіоз піхви на тлі відсутності скарг. Результати дослідження показали, що застосування місцевої терапії визнано як ефективний лікувально-профілактичний засіб у післяпологовому періоді. Препарат добре переносився і викликав швидке та значне зниження інтенсивності болю, печіння,

свербежу та набрякості у піхві. У більш ніж 95% випадків ефект був оцінений як позитивний, що характеризувалося поліпшенням клінічної картини та відсутністю скарг і підтверджувалося результатами бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження виділень зі статевих шляхів. Ушкодження тканин піхви та промежини в процесі пологів може бути пусковим агентом для розвитку інфекційно-запального процесу та подальших гнійно-септичних ускладнень. З точки зору профілактики гнійно-септичних захворювань необхідно розглядати своєчасне блокування каскаду прозапальних реакцій та вторинного пошкодження тканин можливим інфекційним агентом у жінок із групи високого ризику, а також прискорення репаративних процесів. Віддавати перевагу слід протизапальним препаратам місцевого застосування (хлоргексидин). Даний препарат, з одного боку, блокує вироблення медіаторів запалення, надаючи протизапальну та протинабрякову дію, з іншого боку, накопичуючись у тканинах, має бактерицидну дію щодо широкого спектра мікроорганізмів. Неабиякий і знеболювальний ефект препарату за рахунок пригнічення синтезу простагландинів.

Висновки. Проведений ретроспективний аналіз ведення породіль групи ризику по гнійно-септичним ускладненням у післяпологовому періоді показав недостатню ефективність існуючої терапії та необхідність подальшого вивчення факторів ризику розвитку даних ускладнень та розробку критеріїв ранньої діагностики та профілактичного лікування.

References

1. Clinical Aspects of Miscarriage. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2018 Jan/Feb;43(1):E1-E2. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000414.
2. El Achi H, Awwad J, Abou Daya S, Halabi S, Damianos S, Mahfouz R. The association between cardiovascular disease gene mutations and recurrent pregnancy loss in the Lebanese population. *Mol Biol Rep.* 2018 Oct;45(5):911-16. DOI: 10.1007/s11033-018-4237-1.
3. 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.
4. 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.
5. 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/s00404-019-4213-8.
6. 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;19(1):437. DOI: 10.1186/s12884-019-1620-1.
7. 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.
8. 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.
9. 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 Aug;223(2):167-176. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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 Women Health.* 2020 Jun 1;20(1):114. DOI: 10.1186/s12905-020-00982-y.

15. 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:CD013792. DOI: 10.1002/14651858.CD013792.pub2.

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.

Відомості про авторів

Пастернак Богдан Олександрович – 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.

Information about the authors

Pasternak Bogdan Oleksandrovych – postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-3335-4946>.

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

*Надійшла до редакції 09.01.24
Рецензент – доц. Ясніковська С.М.
© Б.О. Пастернак, К.М. Лісова, 2024*

МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ЗРІЛОСТІ ХОРІАЛЬНИХ ВОРСИНОК ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ**П.Ю. Токар**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: ворсинки хоріона, морфометричні параметри, передчасні пологи, плацента.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 80-87.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.13**E-mail:** tokar.petro@bsmu.edu.ua

Резюме. Наукові дослідження, спрямовані на аналіз морфометрії хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах, вказують на необхідність вивчення структурних особливостей для розуміння механізмів розвитку передчасних пологів та їхніх наслідків для плода та матері. Дослідження вчених вказує на відмінності в морфометричних характеристиках хоріальних ворсинок між нормальними та передчасними пологами, що свідчить про можливі порушення в розвитку плацентарної тканини. Аналіз наукових даних підкреслює важливість вивчення плацентарної ворсинкової поверхні та її взаємодії з ендометрієм для розуміння причин передчасних пологів та їхніх можливих ускладнень.

Мета роботи - встановити деякі морфометричні параметри ворсинок плаценти при передчасних пологах порівняно з фізіологічною вагітністю.

Матеріал і методи. Матеріал (30 плацент при передчасних пологах та 30 плацент при фізіологічній вагітності) фіксували 22-24 години в нейтральному забуференому 10% розчині формаліну. Далі матеріал зневоднювали у висхідній батареї спиртів та заливали в парафін при 58°C. На санному мікроскопі робили серійні гістологічні зрізи 5 мкм завтовшки. Після депарафінізації серійних гістологічних зрізів виконували забарвлення гематоксином і еозином, та хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слісченком, Окрім описового методу гістопатологічного дослідження, виконана комп'ютерна морфометрія, яку проводили на попередньо отриманих цифрових копіях оптичних мікроскопічних зображень тканини (мікроскоп Delta Optical Evolution 100 {планахроматичні об'єктиви відповідно до необхідного оптичного збільшення} та цифрова камера Olympus SP550UZ). Цифрові копії зображення аналізували за допомогою копії вільної (freeware) спеціалізованої для цифрових гістометричних досліджень комп'ютерної програми ImageJ v1.52. Зокрема, на цифрових копіях оптичних зображень методом неповторного скор-тесту здійснювали підрахунок відсотка різних типів хоріальних ворсинок. Отримані цифрові дані оброблено статистично. Зокрема, за допомогою копії вільної (freeware) комп'ютерної програми для статистичних обчислень PAST v 4.14 застосовували попередню перевірку на нормальність розподілу за критерієм Вілкі-Хана-Шапіро. Для всіх вивчених статистичних вибірок згідно з цим критерієм гіпотеза про нормальність розподілу не відхилялася (при $p=0,05$), тому використовували параметричні методи статистичного аналізу: обрахування середньої арифметичної та її похибки, непарний двобічний критерій Стьюдента. Разом з критерієм Стьюдента застосовували й непараметричний критерій Манн-Вітні.

Результати. Найбільш важливим вважали розпочати оцінку стану плаценти за відсотковими співвідношеннями між різними типами вільозних утворень. Зокрема, згідно із сучасними уявленнями про різні типи хоріальних ворсинок в II та III триместрах вагітності виділяли такі види вільозних утворень плаценти: стовбурові ворсинки ("ранні" та пізні"), проміжні ворсинки (незрілі та зрілі), термінальні ворсинки, термінальні "спеціалізовані" ворсинки, мезенхімальні ворсинки, ембріональні ворсинки, трофобластичні та вільозні відростки. Загальна сума вказаних ворсинок повинна дорівнювати 100%. Поділ ворсинок на первинні, вторинні та третинні має значення лише для I триместру вагітності, отже, він не підходить для вивчення морфологічних особливостей передчасних пологів.

Висновки. Згідно з отриманими морфометричними даними при передчасних пологах, порівняно з фізіологічною вагітністю, відзначається незрілість хоріального дерева. Це видно за помітним зростанням відсотка стовбурових "ранніх" ворсинок, проміжних незрілих та зрілих ворсинок, мезенхімальних та

Оригінальні дослідження

ембріональних ворсинок, трофобластичних та вільозних відростках, але при значному зниженню відсотка термінальних ворсинок.

MORPHOMETRIC PARAMETERS OF MATURITY OF PLACENTAL CHORINAL VILLI IN PREMATURE LABOR

P. Yu. Tokar

Key words: chorionic villi, morphometric parameters, premature birth, placenta

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 1 (109). P. 80-87.

Resume. Aim – to establish some morphometric parameters of placental villi in premature birth in comparison with physiological pregnancy.

Material and methods. The material (30 placentas in premature births and 30 placentas in physiological pregnancies) was fixed for 22-24 hours in a neutral buffered 10% formalin solution. Next, the material was dehydrated in an ascending battery of alcohols and embedded into paraffin at 58°C. Serial histological sections 5 µm thick were made on a sled microtome. After deparaffinization, serial histological sections were stained with hematoxylin and eosin, and with a chromotrope - water blue according to N.Z.Slinchenko. In addition to the descriptive method of histopathological examination, computer morphometry was performed on previously obtained digital copies of optical microscopic images of the tissue (Delta Optical Evolution 100 microscope {planachromatic lenses according to the required optical magnification} and Olympus SP550UZ digital camera). Digital copies of the image were analyzed using a freeware copy of the ImageJ v1.52 computer program specialized for digital histometric studies. In particular, the percentage of different types of chorionic villi was calculated on digital copies of optical images using the unrepeatable score test method. The obtained digital data were processed statistically. In particular, with the help of a copy of the free (freeware) computer program for statistical calculations PAST v 4.14, a preliminary test for the normality of the distribution was applied according to the Wilkie-Hahn-Shapiro test. For all studied statistical samples, according to this criterion, the hypothesis about the normality of the distribution was not rejected (at $p=0.05$), therefore, parametric methods of statistical analysis were used: calculation of the arithmetic mean and its error, the odd two-sided Student's test. Along with the Student's test, the non-parametric Mann-Whitney U test was also used.

Results. It was considered most important to start assessing the state of the placenta according to the percentage ratios between different types of villous formations. In particular, according to modern ideas about different types of chorionic villi in the II and III trimesters of pregnancy, the following types of villous formations of the placenta were distinguished: stem villi ("early" and late"), intermediate villi (immature and mature), terminal villi, terminal "specialized" villi, mesenchymal villi, embryonic villi, trophoblastic and villous processes. The total amount of the specified villi should be equal to 100%. The division of villi into primary, secondary, and tertiary villi is relevant only for the 1st trimester of pregnancy, therefore, it is not suitable for studying the morphological features of premature birth.

Conclusions. According to the obtained morphometric data, the immaturity of the chorionic tree is noted in premature birth compared to physiological pregnancy. This can be seen from a noticeable increase in the percentage of stem "early" villi, intermediate immature and mature villi, mesenchymal and embryonic villi, trophoblastic and villous processes, but with a significant decrease in the percentage of terminal villi.

Вступ. Наукові дослідження з морфометрії хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах вказують на важливість вивчення структурних та геометричних характеристик плацентарної тканини для розуміння механізмів розвитку передчасних пологів та їхніх можливих наслідків для плода та матері. Однією з ключових характеристик, що досліджується в цьому контексті, є морфологія

хоріальних ворсинок [1,2,3]. Проведені дослідження вказують на відмінності в морфометричних параметрах хоріальних ворсинок плаценти між нормальними та передчасними пологами. Зокрема, виявлені зміни в розмірах, формі та площі ворсинок вказують на можливі порушення у розвитку плацентарної тканини при передчасних пологах [4,5,6]. Аналіз даних літератури також акцентує увагу

на значущості аналізу плацентарної ворсинкової поверхні, яка взаємодіє з ендометрієм та визначає обмін між материнською та плодовою кров'ю [7,8,9]. Знання про морфометричні аспекти цієї взаємодії може допомогти в розумінні причин передчасних пологів та розвитку можливих ускладнень. Загального консенсусу стосовно конкретних морфометричних змін поки немає через різноманітність методів та обсягів досліджень [10,11,12,13]. Тим не менш, отримані дані підкреслюють важливість подальших досліджень у цьому напрямку для точнішого визначення зв'язків між морфометричними параметрами хоріальних ворсинок плаценти та передчасними пологами [14,15,16,17,18]. Відсоткове співвідношення між різними типами хоріальних ворсинок дає кількісну характеристику дозрівання хоріального дерева плаценти [19,20].

Мета роботи - встановити деякі морфометричні параметри ворсинок плаценти при передчасних пологах порівняно з фізіологічною вагітністю.

Матеріал і методи. Матеріал (30 плацент при передчасних пологах та 30 плацент при фізіологічній вагітності) фіксували 22-24 години в нейтральному забуференому 10% розчині формаліну. Далі матеріал зневоднювали у висхідній батареї спиртів та заливали в парафін при 58°C. На санному мікромомі робили серійні гістологічні зрізи 5 мкм завтовшки. Після депарафінації серійних гістологічних зрізів виконували забарвлення гематоксиліном і еозином, та хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слінченком, Окрім описового методу гістопатологічного дослідження, виконана комп'ютерна морфометрія, яку проводили на попередньо отриманих цифрових копіях оптичних мікроскопічних зображень тканини (мікроскоп Delta Optical Evolution 100 {планахроматичні об'єктиви відповідно до необхідного оптичного збільшення} та цифрова камера Olympus SP550UZ). Цифрові копії зображення аналізували за допомогою копії вільної (freeware) спеціалізованої для цифрових гістометричних досліджень комп'ютерної програми ImageJ v1.52. Зокрема, на цифрових копіях оптичних зображень методом безповторного скор-тесту здійснювали підрахунок відсотка різних типів хоріальних ворсинок. Отримані цифрові дані оброблено статистично. Зокрема, за допомогою копії вільної (freeware) комп'ютерної програми для статистичних обрахунків PAST v 4.14 застосовували попередню перевірку на нормальність розподілу за критерієм Вілкі-Хана-Шапіро. Для всіх вивчених статистичних вибірок згідно з цим критерієм гіпотеза про нормальність розподілу не відхилялася (при $p=0,05$), тому використовували параметричні методи статистичного аналізу: обрахування середньої арифметичної та її

похибки, непарний двобічний критерій Стьюдента. Разом з критерієм Стьюдента застосовували й непараметричний критерій Mann-Whitney.

Результати дослідження та їх обговорення. Найбільш важливим вважали розпочати оцінку стану плаценти за відсотковими співвідношеннями між різними типами вільозних утворень. Зокрема, згідно із сучасними уявленнями про різні типи хоріальних ворсинок в II та III триместрах вагітності виділяли такі види вільозних утворень плаценти: стовбурові ворсинки ("ранні" та "пізні"), проміжні ворсинки (незрілі та зрілі), термінальні ворсинки, термінальні "спеціалізовані" ворсинки, мезенхімальні ворсинки, ембріональні ворсинки, трофобластичні та вільозні відростки. Загальна сума вказаних ворсинок повинна дорівнювати 100%. Поділ ворсинок на первинні, вторинні та третинні має значення лише для I триместру вагітності, отже, він не підходить для вивчення морфологічних особливостей передчасних пологів. Спочатку наводяться дані щодо підрахунку відсотка стовбурових ворсинок (табл.1).

Інтерес до цих ворсинок пов'язаний із тим, що саме по цих ворсинках надходить кров до дрібних ворсинок (ворсинок "обміну") і відводиться від них кров відповідно по артеріях та венах. Щоправда, на відміну від класичних судин вказаних типів, по артеріях тече венозна кров, а по венах - артеріальна кров. Обмін речовин між кров'ю плода та матері тут є мінімальним. Отже, стовбурові ворсинки є в більшій мірі транспортними ворсинками, ніж ворсинками обміну речовин. Стовбурові ворсинки мають кілька генерацій розгалужень від хоріальної пластинки й у глибину в напрямку до базальної пластинки аж до так званих якірних ворсинок, які по суті, за своєю будовою, є стовбуровими (рис. 1). Отже, окремо виділяти якірні ворсинки в даному дослідженні не було потреби.

В аспекті оцінки можливості порушень дозрівання хоріального дерева при передчасних пологах, серед стовбурових ворсинок за морфологічними ознаками окремо виділяли "ранні" стовбурові ворсинки (зі стромальними каналами, пухкою строю, ніжними та нечастими колагеновими волокнами, подекуди з клітинами Гофбауера, часто з неповним формуванням артерій та вен) та "пізні" стовбурові ворсинки (без стромальних каналів та клітин Гофбауера, зі щільною строю з густо наповненими грубими сполучно-тканинними волокнами, з добре сформованими артеріями та венами). Стовбурові "ранні" ворсинки показані на рисунку 2, а стовбурові "пізні" ворсинки - на рис. 3. Слід зазначити, що для кращої диференціації вказаних ворсинок використана методика забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слінченком, яка є гістохімічною методикою зі специфічним забарвленням колагенових білків у блакитний колір.

Таблиця 1

Відсоток стовбурових ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності (M±m)

| Показник | Фізіологічна вагітність (n=30) | Передчасні пологи (n=30) |
|--|--------------------------------|--------------------------|
| Відсоток стовбурових "ранніх" ворсинок (%) | 0,1±0,01 | 5,4±0,24 |
| Відсоток стовбурових "пізніх" ворсинок (%) | 4,5±0,22 | 4,2±0,20 |

Оригінальні дослідження

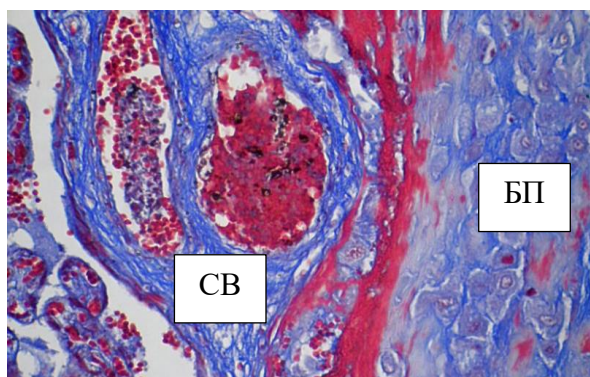


Рис. 1. Стобурова ворсинка (СВ) з артерією (ліворуч) і веною (праворуч), яка занурена в поверхню базальної пластинки (БП), тобто, за цією ознакою є також і якірною ворсинкою. Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Щодо підрахунку відсотка стовбурових ворсинок, то згідно з даними таблиці 1 видно, що при передчасних пологах сума відсотка стовбурових ворсинок ("ранні" + "пізні") понад удвічі перевищувала таку ж суму при фізіологічних пологах. Водночас, необхідно відзначити, що вказана закономірність зумовлена збільшенням відсотка "ранніх" стовбурових ворсинок ($p < 0,05$ згідно зі статистичними критеріями Стьюдента та Mann-Whitney), тобто незрілих ворсинок даного типу. Тоді, коли частка "пізніх" стовбурових ворсинок, тобто зрілих ворсинок даного типу, при передчасних пологах була, у середньому, такою ж, як і при фізіологічних пологах ($p > 0,05$ згідно зі статистичними критеріями Стьюдента та Mann-Whitney). Отже, при передчасних пологах відзначено порушення дозрівання стовбурових ворсинок, хоча загальна транспортна потужність хоріального дерева, згідно з морфологічними даними, підвищувалася, бо зростав відсоток всіх стовбурових ворсинок.

Наступними вивчалися проміжні ворсинки. За сучасними уявленнями вони відгалужуються від стовбурових ворсинок

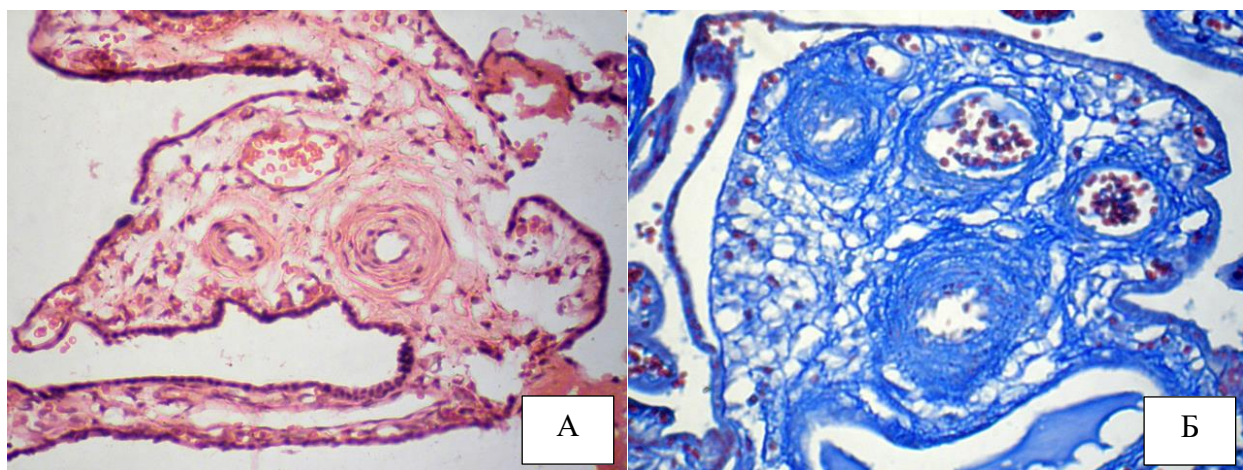


Рис.2. "Ранні" стовбурові ворсинки (пояснення у тексті). А) Забарвлення гематоксилином і еозином. Б) Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слінченком. При обох варіантах забарвлення добре видно стромальні канали (прозорі порожнини серед петель сполучно-тканинних волокон) артеріальні (з товстою м'язовою стінкою), та венозні (з тонкою стінкою) кровоносні судини. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

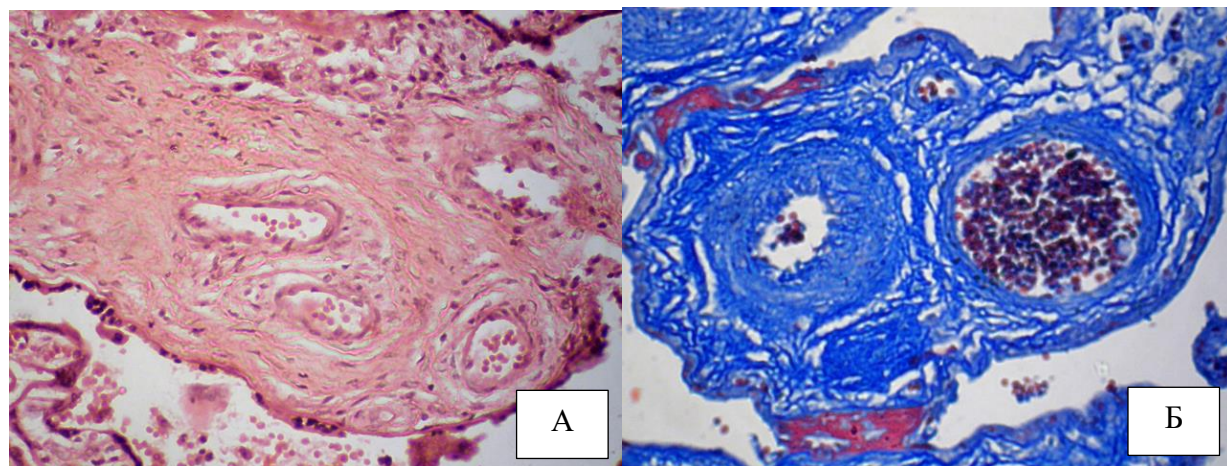


Рис.3. "Пізні" стовбурові ворсинки (пояснення у тексті). А) Забарвлення гематоксилином і еозином. Б) Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слінченком. При обох варіантах забарвлення добре видно артеріальні (з товстою м'язовою стінкою), та венозні (з тонкою стінкою) кровоносні судини. Більшу щільність сполучно-тканинних волокон видно при забарвленні хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

різних генерацій, а від них вже, шляхом подальших відгалужень, утворюються термінальні ворсинки. Як проміжні, так і термінальні ворсинки вважаються ворсинками, на території яких відбувається обмін між плодовою та материнською кров'ю, тобто, вони є ворсинками "обміну". Для можливості виявлення порушень дозрівання хоріального дерева виділяли проміжні незрілі та проміжні зрілі ворсинки. У проміжних незрілих ворсинках містяться стромальні канали та клітини Гофбауера, при

цьому на поверхні наявний як цитотрофобласт (але не більше ніж 50% питомого об'єму епітелію цих ворсинок), так і синцитіотрофобласт. У проміжних зрілих ворсинках строма щільна з порівняно грубими колагеновими волокнами, відсутні стромальні канали та клітини Гофбауера, поверхня вкрита виключно синцитіотрофобластом. У проміжних ворсинках відсутні артерії та вени. Проміжні незрілі ворсинки показані на рисунку 4, а проміжні зрілі ворсинки - на рис. 5.

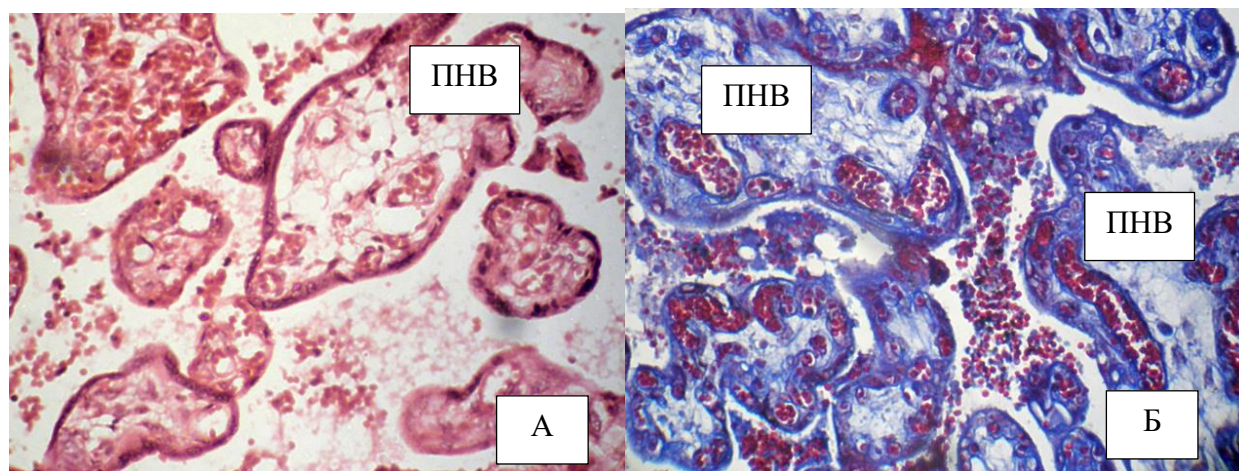


Рис.4. Проміжні незрілі ворсинки (пояснення у тексті) позначені на світлинах як "ПНВ". А) Забарвлення гематоксиліном і еозином. Б) Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слісченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

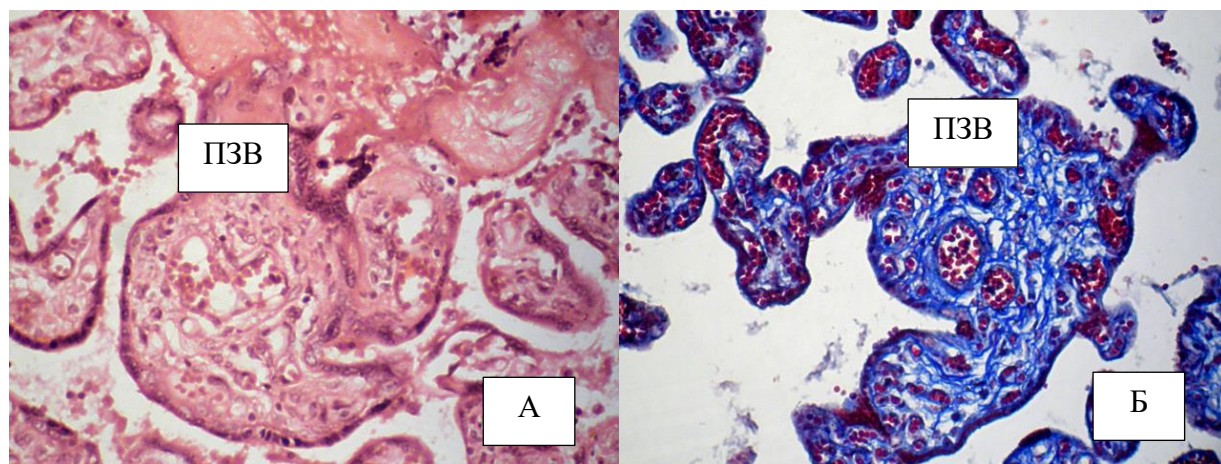


Рис.5. Проміжні зрілі ворсинки (пояснення у тексті) позначені на світлинах як "ПЗВ". А) Забарвлення гематоксиліном і еозином. Б) Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слісченком. Більшу щільність сполучно-тканинних волокон видно при забарвленні хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слісченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

У таблиці 2 наведені середні дані щодо відсотка проміжних незрілих та проміжних зрілих ворсинок при передчасних пологах порівняно з фізіологічною вагітністю.

З даних таблиці 2 видно, що при передчасних пологах, у середньому, відзначається значно більший відсоток проміжних ворсинок – збільшення більш ніж у 4 рази. Варто відзначити, що це стосується як проміжних незрілих (понад 5 разів), так і проміжних зрілих ворсинок (майже у 4 рази). У цілому це свідчить, так само як і щодо результатів щодо стовбурових ворсинок, про незрілість хоріального дерева при передчасних пологах порівняно з фізіологічною вагітністю.

Щодо термінальних ворсинок, серед них у цьому дослідженні виділяли звичайні термінальні ворсинки, або просто термінальні ворсинки (без так званих синцитіокапілярних мембран) та термінальні

"спеціалізовані" ворсинки (з так званими синцитіокапілярними мембранами). Синцитіокапілярні

Таблиця 2

Відсоток проміжних ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності (M±m)

| Показник | Фізіологічна вагітність (n=30) | Передчасні пологи (n=30) |
|--|--------------------------------|--------------------------|
| Відсоток проміжних незрілих ворсинок (%) | 3,1±0,12 | 17,1±0,42 |
| Відсоток проміжних зрілих ворсинок (%) | 14,8±0,34 | 58,5±0,78 |

Оригінальні дослідження

мембрани є умовною назвою, яка означає, що в місцях периферійно розташованих капілярів хоріальних ворсинок відзначається помітне витончення синцитіотрофобласта з обов'язковою відсутністю в цьому місці клітинних ядер цих епітеліальних клітин (рис.6). Важливість виділення синцитіокапілярних мембран, і відповідно, термінальних "спеціалізованих" ворсинок, пов'язана з логічним припущенням, що в місцях витончення синцитію відбувається найбільш інтенсивний обмін між кров'ю плода та матері. Принаймні можна стверджувати про "синцитіокапілярні мембрани" - це є морфологічні передумови для кращої дифузії різних молекул в обох напрямках між кров'ю плода та кров'ю матері.

Самі ж термінальні ворсинки відзначаються діаметром, меншим ніж у проміжних ворсинок у 2-3 рази, відсутністю стромальних каналів та клітин Гофбауера, великою кількістю капілярів із периферійним розташуванням (під епітелієм), переважно синцитіотрофобластичним покривом поверхні (без, або майже без, цитотрофобласта) - рис. 6.

Термінальні ворсинки на сьогодні вважаються кінцевими (сліпими) розгалуженнями хоріального дерева плаценти і в цьому дослідженні вони характеризувалися всіма класичними морфологічними ознаками.

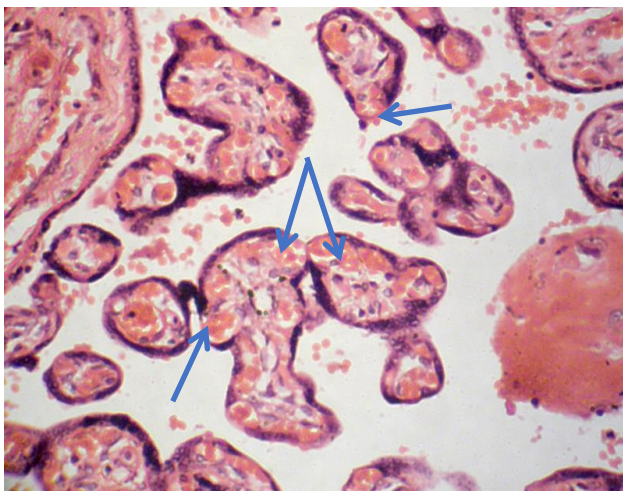


Рис.6. Термінальні ворсинки (пояснення у тексті). Так звані "синцитіокапілярні мембрани" показані стрілками. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Дані про відсоткове співвідношення між різними типами термінальних ворсинок подані в таблиці 3. Із цих даних видно, що при передчасних пологах порівняно з фізіологічною вагітністю, у середньому, різко зменшений відсоток суми термінальних та термінальних "спеціалізованих" ворсинок (у понад 13 разів). Зменшення зумовлено як звичайними термінальними ворсинками (близько в 7 разів), так і, особливо, - термінальними "спеціалізованими" ворсинками. У цілому, такі дані свідчать про створення морфологічних передумов для зменшення обміну речовин між кров'ю матері і плоду при передчасних пологах порівняно з фізіологічною вагітністю. Ці дані узгоджуються з даними щодо стовбурових ворсинок (табл.1), які є переважно транспортними ворсинками, порівняно з проміжними і, тим паче, з термінальними ворсинками, які є ворсинками "обміну".

У таблиці 4 наводяться дані щодо відсотка трофобластичних та вільозних відростків, мезенхімальних та ембріональних ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності. Групування цих структурних

об'єктів разом здійснено на підставі сучасних уявлень про утворення нових ворсинок у сформованій плаценті. Зокрема, вважається, що нові ворсинки у сформованій плаценті утворюються шляхом відгалуження від термінальних, проміжних чи стовбурових ворсинок епітелію (трофобластичні відростки), в який вростає безсудинна строма (вільозні відростки), після чого на короткий час формуються більш великі, але все ще безсудинні вільозні утворення (мезенхімальні ворсинки), які після васкуляризації перетворюються на короткоживучі ембріональні ворсинки. З останніх можуть утворитися стовбурові, проміжні та термінальні ворсинки. Отже, трофобластичні та вільозні відростки, мезенхімальні та ембріональні ворсинки є попередниками основних типів хоріальних ворсинок плаценти. Дані про ці вільозні утворення наведені у таблиці 4.

Таблиця 3

Відсоток термінальних ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності (M±m)

| Показник | Фізіологічна вагітність (n=30) | Передчасні пологи (n=30) |
|--|--------------------------------|--------------------------|
| Відсоток термінальних ворсинок (%) | 38,1±0,49 | 5,4±0,11 |
| Відсоток термінальних "спеціалізованих" ворсинок (%) | 37,4±0,45 | 0,2±0,01 |

Таблиця 4

Відсоток трофобластичних та вільозних відростків, мезенхімальних та ембріональних ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності (M±m)

| Показник | Фізіологічна вагітність (n=30) | Передчасні пологи (n=30) |
|--|--------------------------------|--------------------------|
| Відсоток трофобластичних та вільозних відростків (%) | 1,0±0,03 | 4,1±0,10 |
| Відсоток мезенхімальних ворсинок (%) | 0,5±0,01 | 1,9±0,04 |
| Відсоток ембріональних ворсинок (%) | 0,5±0,02 | 3,2±0,05 |

Загалом, згідно з даними таблиці 4, варто відзначити, що відсоток трофобластичних та вільозних відростків, мезенхімальних та ембріональних ворсинок плаценти є низьким при передчасних пологах та особливо – при фізіологічній вагітності.

Разом з тим, можна все ж констатувати, що при передчасних пологах відзначається кількаразово більший відсоток, ніж при фізіологічній вагітності, всіх названих типів вільозних утворень. Це певною мірою можна пояснити отримані дані щодо меншої зрілості стовбурових та проміжних ворсинок при передчасних пологах порівняно з фізіологічною вагітністю, оскільки, згідно із сучасними уявленнями, з ембріональних ворсинок спочатку повинні утворитися "ранні" стовбурові та проміжні незрілі ворсинки, а вже потім відповідно формуються інші більш зрілі вільозні утворення - "пізні" стовбурові ворсинки, проміжні зрілі ворсинки, термінальні ворсинки.

Для прикладу, за допомогою рисунка 7 проілюстровані трофобластичні відростки, які траплялися порівняно частіше, ніж мезенхімальні чи ембріональні ворсинки, як при передчасних пологах, так і при фізіологічній вагітності.

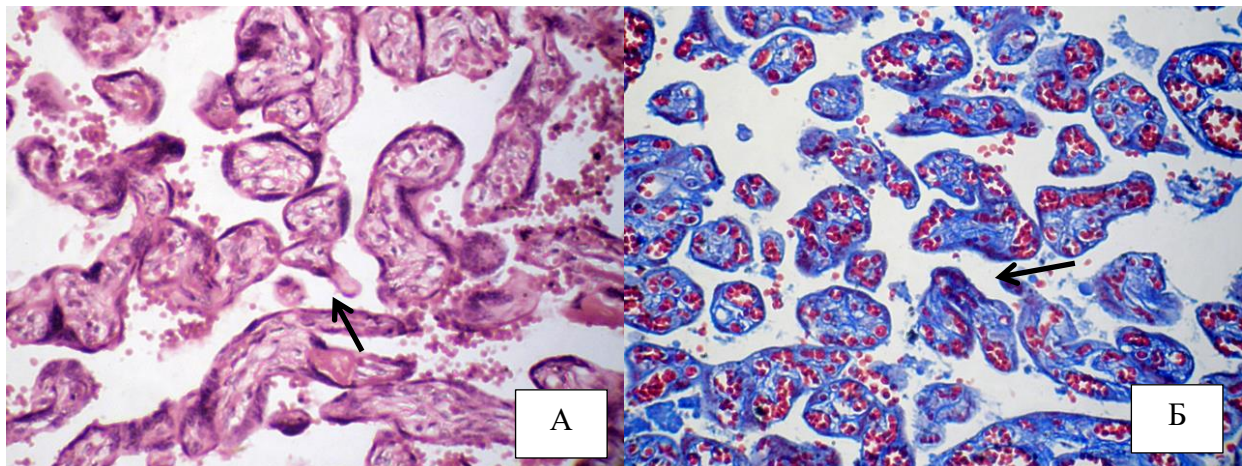


Рис.7. Трофобластичні відростки показані стрілками. А) Забарвлення гематоксиліном і еозином. Б) Забарвлення хроматропом - водним блакитним за Н.З.Сліпченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Висновки. Згідно з отриманими морфометричними даними при передчасних пологах порівняно з фізіологічною вагітністю відзначається незрілість хоріального дерева. Це видно за помітним зростанням відсотка стобурових “ранніх” ворсинок, проміжних незрілих та зрілих ворсинок, мезенхімальних та ембріональних ворсинок, трофобластичних та вільозних відростків, але при значному

зниженню відсотка термінальних ворсинок.

Перспективи подальших досліджень. Розуміння патофізіології передчасних пологів може служити основою для подальших клінічних досліджень, спрямованих на розробку ефективних стратегій діагностики та лікування передчасних пологів з орієнтацією на морфометричні аспекти плацентарної динаміки.

References

1. Beksaç MS, Unal C, Tanacan A, Fadiloglu E, Çakar AN. Chorionic villus sampling experience of a reference perinatal medicine center. *Ann Hum Genet.* 2020 May;84(3):229-34. DOI: 10.1111/ahg.12365. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31799725.
2. Kojima J, Ono M, Kuji N, Nishi H. Human chorionic villous differentiation and placental development. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 20;23(14):8003. DOI: 10.3390/ijms23148003. PMID: 35887349; PMCID: PMC9325306.
3. Bruno V, Lindau R, Jenmalm MC, Ticconi C, Piccione E, Pietropoli A, et al. First-trimester trophoblasts obtained by chorionic villus sampling maintain tolerogenic and proteomic features in successful pregnancies despite a history of unexplained recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Dec;84(6):e13314. DOI: 10.1111/aji.13314. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32734710.
4. Schust DJ, Bonney EA, Sugimoto J, Ezashi T, Roberts RM, Choi S, et al. The immunology of syncytialized trophoblast. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 10;22(4):1767. DOI: 10.3390/ijms22041767. PMID: 33578919; PMCID: PMC7916661.
5. Sobhani NC, Cassidy AG, Qi Z, Yu J, Chetty S, Norton ME. Gross morphologic appearance of chorionic villi and the risk of chromosomal abnormalities. *Reprod Sci.* 2021 Feb;28(2):570-74. DOI: 10.1007/s43032-020-00330-3. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989629.
6. Chikvaidze N, Kintraia N, Muzashvili T, Gachechiladze M, Burkadze G. Phenotypic characteristics of chorionic villi during gestational trophoblastic diseases. *Georgian Med News.* 2019 Jan;(286):140-45. PMID: 30829607.
7. Zimmer J, Schmitz R, Möllers M, Hammer K, Falkenberg MK, Braun J, et al. Procedure related risk of premature delivery and fetal growth reduction following amniocentesis, transcervical and transabdominal chorionic villus sampling: a retrospective study. *J Perinat Med.* 2019 Oct 25;47(8):811-16. DOI: 10.1515/jpm-2019-0291. PMID: 31503543.
8. Firestein MR, Kliman HJ, Sania A, Brink LT, Holzer PH, Hofmann KM, et al. Trophoblast inclusions and adverse birth outcomes. *PLoS One.* 2022 Mar 1;17(3):e0264733. DOI: 10.1371/journal.pone.0264733. PMID: 35231069; PMCID: PMC8887719.
9. Yang L, Liang P, Yang H, Coyne CB. Trophoblast organoids with physiological polarity model placental structure and function. *bioRxiv.* 2023 Jul 17:2023.01.12.523752. DOI: 10.1101/2023.01.12.523752.
10. Salsabili S, Mukherjee A, Ukwatta E, Chan ADC, Bainbridge S, Gynspan D. Automated segmentation of villi in histopathology images of placenta. *Comput Biol Med.* 2019 Oct;113:103420. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2019.103420. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31514041.
11. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency. 2022 Oct 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 33085318.
12. Salih MM, Ali LE, Eed EM, Siniyeh AA. Histomorphometric study of placental blood vessels of chorion and chorionic villi vascular area among women with preeclampsia. *Placenta.* 2022 Jun 24;124:44-7. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.05.011. Epub 2022 May 18. PMID: 35635853.
13. Haram K, Mortensen JH, Myking O, Roald B, Magann EF, Morrison JC. Early development of the human placenta and pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Oct;33(20):3538-45. DOI: 10.1080/14767058.2019.1578745. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30810433.
14. Wu X, Yang H, Yu X, Zeng J, Qiao J, Qi H, et al. The prenatal diagnostic indicators of placenta accreta spectrum disorders. *Heliyon.* 2023 May 17;9(5):e16241. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16241. PMID: 37234657; PMCID: PMC10208845.
15. Kaymaz E, Gun BD, Genc GC, Kokturk F, Ozmen KG. May the morphological findings in the first-trimester abortion materials be indicative of inherited thrombophilia? *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Nov;46(11):2261-71. DOI: 10.1111/jog.14419. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32840015.

Оригінальні дослідження

16. Shehegov AI, Kulikova GV, Tumanova UN, Shmakov RG, Sukhikh GT. Morphometric parameters of placental villi in parturient women with COVID-19. *Bull Exp Biol Med.* 2021 Nov;172(1):85-9. DOI: 10.1007/s10517-021-05337-7. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34791561; PMCID: PMC8598272.

17. Tauber Z, Foltynkova T, Cizkova K. Morphometric analysis of Hofbauer cells in normal placenta and chorioamnionitis in humans. *Anat Histol Embryol.* 2021 Mar;50(2):396-403. DOI: 10.1111/ah.12644. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33305867.

18. Eggenhuizen GM, Go A, Koster MPH, Baart EB, Galjaard RJ. Confined placental mosaicism and the association with pregnancy outcome and fetal growth: a review of the literature. *Hum Reprod Update.* 2021 Aug 20;27(5):885-903. DOI: 10.1093/humupd/dmab009. PMID: 33984128; PMCID: PMC8382909.

19. Toothaker JM, Olaloye O, McCourt BT, McCourt CC, Silva TN, Case RM, et al. Immune landscape of human placental villi using single-cell analysis. *Development.* 2022 Apr 15;149(8):dev200013. DOI 10.1242/dev.200013. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35050308; PMCID: PMC8935213.

20. Huang L, Tu Z, Wei L, Sun W, Wang Y, Bi S, et al. Generating functional multicellular organoids from human placenta villi. *Adv Sci (Weinh).* 2023 Sep;10(26):e2301565. DOI: 10.1002/advs.202301565. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37438660; PMCID: PMC10502861.

Відомості про авторів

Токар Петро Юрійович – аспірант, асистент кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5862-4532>.

Information about the author

Tokar Petro Yuriyovych – postgraduate, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 17.01.24
Рецензент – проф. Давиденко І.С.
© П.Ю. Токар, 2024*

ДІДЖИТАЛІЗАЦІЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ В ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМІВ ЗА ЗАСТОСУВАННЯ РАНОЛАЗИНУ

В.К. Тащук, О.В. Маліневська-Білійчук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

електрокардіограма, ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія, інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, ранолазин, діджиталізація, фракція викиду.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 88-94.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.14

E-mail: vtashchuk@ukr.net
oleksandravmb@gmail.com

Резюме. Мета роботи – оцінити ефективність ранолазину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарного синдрому, використовуючи можливості диференційованої електрокардіограми.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 135 пацієнтів: 45 осіб з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) та 90 пацієнтів зі стабільною стенокардією (СтСт) напруження II-III функціонального класу. Залежно отриманого лікування, пацієнтів зі STEMI розподілили на групу I із включенням до базисної терапії ранолазину (Pн), що складалася з 30 осіб, та групу контролю II, що включала 15 пацієнтів, які отримували лише базисну терапію (К). Осіб зі СтСт розподілили на три групи, залежно включених препаратів до комплексної терапії (антиагреганти, статини та нітрати): група А - 30 пацієнтів додатково приймали лерканідипін та еналаприл у складі «полініл» препарату (ЛЕ), група Б - 30 осіб, які отримували лерканідипін та еналаприл у складі «полініл» препарату та ранолазин (ЛЕ+Pн), група В - 30 учасників роботи, що приймали раміприл та ранолазин (Pм+Pн). Тривалість лікування складала 30 днів. Всім хворим проводили опитування згідно з анкетною EQ-5D-5L, з візуальною аналоговою шкалою EQ-VAS, ехокардіографію та реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) з діджиталізацією її показників за використання медичного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ».

Результати. У хворих на STEMI в групі I (Pн) за лікування відзначили зростання якості життя [40,00 (30,00; 50,00), $\Delta +100,00\%$, $p < 0,001$], фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) [50,50 (44,50; 55,00)%, $\Delta +6,93\%$ ($p < 0,001$)], показника відношення максимальних швидкостей (ВМШ) у зоні ішемії [0,64 (0,55; 0,71), $\Delta +76,56\%$, $p < 0,001$]. Частота збільшення показника ВМШ у зоні ішемії була значно вищою за включення в базове лікування ранолазину (OR=7,000; 95% CI: 1,167; 42,001, $p = 0,020$). Підвищення якості життя та зниження ВМШ у відведенні V2 (маркерне відведення для оцінки гіпертрофії ЛШ) спостерігали у всіх групах за СтСт (в усіх випадках $p < 0,05$). У групі Б (ЛЕ+Pн) реєстрували найбільше збільшення ФВ ЛШ [57,00 (55,25; 60,75)%, $\Delta +8,77\%$, $p < 0,001$]. Підвищення ВМШ у зоні ішемії спостерігали в групі Б (ЛЕ+Pн) [1,02 (0,62; 1,18), $\Delta +17,65\%$, $p < 0,001$] та в групі В (Pм+Pн) [0,86 (0,57; 1,05), $\Delta +12,79\%$, $p < 0,001$].

Висновки. Включення ранолазину в лікування STEMI та СтСт сприяло підвищенню якості життя, оптимізації скоротливої здатності міокарда за збільшення ФВ ЛШ, зростанню показника ВМШ диференційованої ЕКГ у зоні ішемії, що підтверджувало зменшення електричної нестабільності ішемізованого міокарда.

DIGITALIZATION OF THE ELECTROCARDIOGRAM IN THE OPTIMIZATION OF THE TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC CORONARY SYNDROMES WITH THE USE OF RANOLAZINE

V.K. Tashchuk, O.V. Malinevska-Biliichuk

Key words:

electrocardiogram, ischemic heart disease, stable angina pectoris, ST-segment

Resume. Aim – to evaluate the effectiveness of ranolazine in optimizing the treatment of acute and chronic coronary syndromes, using the capabilities of a differentiated electrocardiogram.

Material and methods. 135 patients were involved in the study: 45 patients with ST-

elevation myocardial infarction, ranolazine, digitalization, ejection fraction.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 1 (109). P. 88-94.

segment elevation myocardial infarction (STEMI) and 90 patients with stable angina pectoris (SA), functional class II-III. Depending on the treatment received, patients with STEMI were divided into group I, with inclusion in basic therapy of ranolazine (Pn), which consisted of 30 people, and control group II, which included 15 patients who received only basic therapy (K). People with SA were divided into three groups depending on the drugs included in the complex therapy (antiplatelet agents, statins and nitrates): group A - 30 patients additionally took lercanidipine and enalapril as part of the "polypill" drug (LE), group B - 30 people who received lercanidipine and enalapril as part of the "polypill" drug and ranolazine (LE+Rn), group V - 30 participants who took ramipril and ranolazine (Pm+Pn). The duration of treatment was 30 days. All patients were interviewed according to the EQ-5D-5L questionnaire with the EQ-VAS visual analog scale, carried out echocardiography and electrocardiogram (ECG) with digitalization of its indicators using the "Smart-ECG" medical software.

Results. In patients with STEMI in group I (Rn) we noted increasing in quality of life (40.00 (30.00; 50.00), $\Delta +100.00\%$, $p<0.001$), left ventricular ejection fraction (LVEF) (50.50 (44.50; 55.00) %, $\Delta +6.93\%$ ($p<0.001$) and the ratio of maximal speed (MSR) in the ischemic zone (0.64 (0.55; 0.71), $\Delta +76.56\%$, $p<0.001$). The frequency of increasing of MSR in the ischemic zone was significantly higher when ranolazine was included in the basic treatment (OR=7.000; 95% CI: 1.167; 42.001, $p=0.020$). An increase in the quality of life and a decrease in MSR in lead V2 (marker lead to assess LV hypertrophy) were observed in all groups of SA (in all cases $p<0.05$). In group B (LE+Rn), the greatest increase in LVEF was recorded (57.00 (55.25; 60.75) %, $\Delta +8.77\%$, $p<0.001$). An increase of MSR in the ischemic zone was observed in group B (LE+Pn) (1.02 (0.62; 1.18), $\Delta +17.65\%$, $p<0.001$) and in group V (Pm+Pn) (0.86 (0.57; 1.05), $\Delta +12.79\%$, $p<0.001$).

Conclusions. The addition of ranolazine in the treatment of STEMI and SA contributed to the improvement of the quality of life, the optimization of the contractile capacity of the myocardium due to the increase of LVEF, the increase of MSR indicator of the differentiated ECG in the ischemic zone, which confirmed the reduction of the electrical instability of the ischemic myocardium.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною передчасної смерті, а також втрати дієздатності у всьому світі [1]. ІХС має динамічну природу: стабільний період називають хронічним коронарним синдромом (ХКС), проте при дестабілізації стану виникає гострий коронарний синдром (ГКС) [2]. У процесі діагностики в пацієнтів з ГКС можуть встановити діагноз гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI), інфаркту міокарда без елевації сегмента ST (NSTEMI) чи нестабільної стенокардії [3]. STEMI віднесено до найгострішого клінічного сценарію ІХС, який пов'язаний із високим рівнем смертності [4]. Завдяки впровадженню сучасних терапевтичних методик прослідковується зменшення випадків STEMI, проте його частка серед усіх випадків інфарктів становить приблизно 40% [5]. У роботі F. Bouisset et al. було продемонстровано, що пацієнти за STEMI мають вищий рівень смертності в короткостроковій перспективі, ніж хворі на NSTEMI [6]. У попередніх дослідженнях також встановлено, що пацієнти зі STEMI страждають від підвищеної загрози виникнення несприятливих серцево-судинних подій, таких як смерть чи інсульт, частота яких варіює в межах від 4,2% до 51% [7].

Згідно з актуальними даними, кількість хворих на ХКС у світі перевищує 11 мільйонів і має тенденцію до зростання [8]. Дослідження W. Boden et al. демонструє,

що лише 33% пацієнтів із ХКС отримують оптимальне медикаментозне лікування, а робота M. Kerneis et al. вказує на велику кількість неконтрольованих факторів ризику та поганої прихильності до лікування хворих на ХКС [9].

Зважаючи на значний тягар гострих та хронічних форм ІХС, які спричиняють погіршення якості та тривалості життя, актуальним є пошук нових препаратів, які можуть вплинути на ефективність терапії та прогноз. Одним із перспективних препаратів є ранолазин – синтетичний засіб, дія якого полягає в припиненні пізніх потоків натрію через міокардіальні канали, а отже сприяє зменшенню накопичення внутрішньоклітинного кальцію. Перевантаження кальцієм призводить до порушення релаксації лівого шлуночка та негативно впливає на електричну активність міокарда. Ранолазин, у свою чергу, забезпечує розслаблення міокарда та сприяє збільшенню тривалості діастолі, а також оптимізує механічну та електричну активність серця [10]. У роботі G.M.C. Rosano et al. відзначено, що ранолазин ефективний як допоміжний засіб у лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією (СтСт), оскільки підвищує толерантність до фізичних навантажень, зменшує частоту стенокардитичних нападів та потребує в застосуванні сублінгвальних нітратів [11]. Ефективність застосування ранолазину у хворих на ГКС підтверджено в дослідженні RIMINI, в якому

Оригінальні дослідження

визначили зменшення площі дискінетичного міокарда відповідно до результатів спекл-трекінг-ехокардіографії за 6-тижневого вживання ранолазину [12]. Цей досвід створив передумови для нашого дослідження.

Мета дослідження – оцінити ефективність ранолазину в оптимізації лікування гострого та хронічного коронарного синдрому, використовуючи можливості диференційованої електрокардіограми.

Матеріал і методи. Обстеження пацієнтів проводили на базі Чернівецького клінічного кардіологічного центру. Усі учасники дали письмову інформовану згоду на участь у науковому дослідженні та використання персональних даних згідно з діючими нормами законодавства, а також відповідно до Гельсінської декларації (1975, 1983 рр.).

У дослідження залучено 135 пацієнтів з гострими та хронічними формами ІХС: 45 осіб зі STEMI та 90 пацієнтів зі СтСт напруження II-III функціонального класу. Залежно отриманого лікування, пацієнтів зі STEMI розподілили на групу I з включенням до базисної терапії ранолазину (Pn), що складалася з 30 осіб, та групу контролю II, що включала 15 пацієнтів, які отримували лише базисну терапію (K). Базове лікування STEMI включало виконання негайної ревазуляризації – черезшкірного коронарного втручання та стентування інфаркт-залежної артерії, за неможливості його проведення – фібриноліз, прийом подвійної антитромбоцитарної терапії, β -адреноблокаторів (БАБ), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) чи блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів (БМР) та статинів. Осіб зі СтСт розподілили на три групи, залежно включених препаратів до комплексної терапії (всі учасники дослідження отримували антиагреганти, статини та нітрати): група А - 30 пацієнтів додатково приймали лерканідипін та еналаприл у складі «поліпіл» препарату (ЛЕ), група Б - 30 осіб, які отримували лерканідипін та еналаприл у складі «поліпіл» препарату та ранолазин (ЛЕ+Pn), група В - 30 учасників роботи, що приймали раміприл та ранолазин (Pm+Pn). Тривалість терапії становила 30 днів.

Критерії залучення у дослідження – верифікований діагноз STEMI, СтСт. Критерії виключення – відмова в підписанні інформованої згоди на участь у дослідженні, цукровий діабет 1-го типу, вагітність, онкологічні захворювання, уроджені вади серця.

Якість життя пацієнтів оцінювали за використання системи опитування EQ-5D-5L з візуальною аналоговою шкалою EQ-VAS. Аналізували дані ехокардіографії (ЕхоКГ) на апараті Philips HD 7 (Корея) за стандартною методикою. Вивчали зміну показників електрокардіограми (ЕКГ) за її діджиталізації на базі створеного кафедрою медичного програмного забезпечення «Смарт-ЕКГ» (свідоцтво про реєстрацію авторського права №73687 за 05.09.2017). Реєстрацію ЕКГ виконували на 12-канальному електрокардіографі «Юкард-200». Оцінка

ЕКГ на платформі «Смарт-ЕКГ» включала вивчення показників першої похідної зубця Т (відношення максимальних швидкостей, ВМШ) та аналіз спрямування сегмента ST з обрахунком висоти його нахилу (STH, мм).

Статистичну обробку результатів, отриманих у дослідженні, здійснювали за використання електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016. Перевіряли дані на нормальність розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Якщо було визначено ненормальний розподіл даних, то для оцінки змін у динаміці застосовували непараметричний Т-критерій Уїлкоксона, при нормальному розподілі – критерій Стюдента. Дані представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (IQR) або як середнє значення (M) та похибка середнього значення (m). Прогностичну значущість показників щодо настання несприятливих серцево-судинних подій (кінцевих точок) обраховували за відношенням шансів (OR) з довірчим інтервалом (CI) 95%. Різниця вважалася статистично значимою при ($p < 0,05$), тенденцію визначали при ($p < 0,1$).

Результати дослідження та їх обговорення

Перший етап роботи включав оцінку змін показників у групах STEMI залежно отриманого лікування.

За даними візуальної аналогової шкали EQ-VAS, відзначали значне покращення якості життя у групі I (Pn) [середні показники до лікування - 40,00 (30,00; 50,00), а після - 80,00 (75,00; 90,00), $\Delta +100,00\%$, $p < 0,001$].

У групі контролю відзначили дещо менше покращення якості життя [з 40,00 (30,00; 42,50) до лікування та 65,00 (50,00; 70,00) після терапії, $\Delta +62,50\%$, $p = 0,004$].

За результатами ЕхоКГ у пацієнтів групи I (Pn) відзначали зниження кінцевого систолічного розміру (КСР) у процесі лікування [з 3,90 (3,63; 4,40) см до 3,80 (3,40; 4,40) см, $\Delta -2,56\%$, $p = 0,030$], кінцевого діастолічного розміру (КДР) [з 5,45 (5,00; 5,80) см до 5,20 (4,90; 5,70) см, $\Delta -4,59\%$, $p = 0,012$], товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) [з 1,10 (1,00; 1,12) см до 1,00 (1,00; 1,10) см, $\Delta -9,09\%$, $p = 0,001$], задньої стінки лівого шлуночка (ЗС ЛШ) [з 1,10 (1,00; 1,12) см до 1,00 (1,00; 1,10) см, $\Delta -9,09\%$, $p < 0,001$]. Відзначили покращення скоротливої здатності міокарда за збільшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (до лікування середня ФВ ЛШ складала 50,50 (44,50; 55,00)%, а після лікування - 54,00 (49,00; 57,00)%, що у відсотковому співвідношенні складало приріст $\Delta +6,93\%$ ($p < 0,001$).

У хворих на STEMI у групі контролю II (K) не реєстрували покращення ФВ ЛШ, зміну КСР та КДР, товщини МШП (у всіх випадках $p > 0,05$), проте відзначили зменшення товщини ЗС ЛШ (до лікування середні показники складала 1,20 (1,10; 1,20) см, а після - 1,10 (1,00; 1,20) см, $\Delta -8,33\%$, $p = 0,031$).

За аналізу диференційованої ЕКГ встановили достовірне підвищення ВМШ у зоні ішемії в групі I (Pn) за лікування [з 0,64 (0,55; 0,71) до 1,13 (0,92; 1,22),

$\Delta +76,56\%$, $p<0,001$]. Показник STH у зоні ішемії знизився [з 0,76 (0,57; 0,96) мм до 0,45 (0,33; 0,60) мм, що складало $\Delta -40,79\%$, $p<0,001$].

У групі контролю І (К) відзначили зростання показника ВМШ у зоні ішемії [з 0,69 (0,55; 0,74) до 0,92 (0,67; 1,00), $\Delta +33,33\%$, $p=0,012$]. Значення STH у зоні ішемії знизилася [з вихідних показників 0,63 (0,47; 0,79) мм до 0,43 (0,32; 0,48) мм після лікування, $\Delta -31,75\%$, $p=0,007$].

Встановили достовірне підвищення ВМШ у зоні ішемії в обох групах, проте частота збільшення показника ВМШ у зоні ішемії була значно вищою за включення в базове лікування ранолозину (OR=7,000; 95% CI: 1,167; 42,001, $p=0,020$).

Зміни показника ВМШ у зоні ішемії диференційованої ЕКГ за STEMI, залежно отриманого лікування, наведено на рисунку 1.

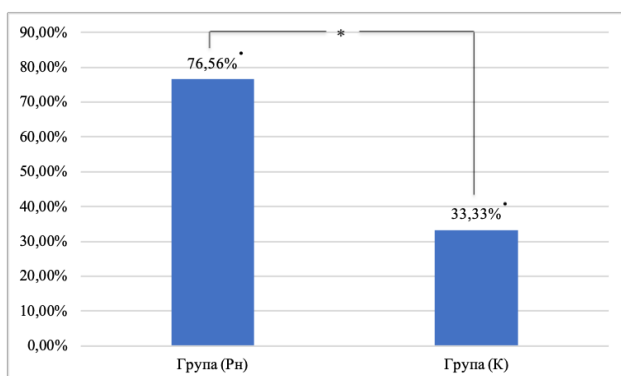


Рис. 1. Зміни показника ВМШ у зоні ішемії диференційованої ЕКГ у процесі лікування STEMI, залежно отриманого лікування

Примітка. * - вірогідна різниця між групами ($p<0,05$)

* - вірогідна різниця між змінами показників у процесі лікування ($p<0,05$).

Другий етап дослідження присвячений оцінці змін показників у групах СтСт відповідно до отриманого лікування.

У всіх групах за СтСт відзначили покращення якості життя згідно зі шкалою EQ-VAS: у пацієнтів групи А (ЛЕ) до лікування середній показник дорівнював 75,00 (65,00; 80,00), а після - 80,00 (70,00; 90,00), що складало приріст ($\Delta +6,67\%$, $p=0,043$); у хворих на СтСт групи Б (ЛЕ+Pn) до терапії середнє значення якості життя становило 75,00 (70,00; 80,00), а після - 80,00 (75,00; 90,00), ($\Delta +6,67\%$, $p=0,014$); в учасників групи В (Pm+Pn) якість життя зросла з 70,00 (66,25; 80,00) до 75,00 (70,00; 80,00), ($\Delta +7,14\%$, $p=0,014$).

Аналізуючи ЕхоКГ, у групі А (ЛЕ) за лікування встановили зниження КДР [з 5,01 (4,63; 5,30) см до 4,90 (4,40; 5,20) см, $\Delta -2,20\%$, $p=0,056$], товщини МПШ [з 1,20 (1,10; 1,20) см до 1,10 (1,10; 1,20) см, $\Delta -2,50\%$, $p=0,045$] та товщини ЗСЛШ [з 1,20 (1,10; 1,20) см до 1,10 (1,10; 1,20) см, $\Delta -8,33\%$, $p=0,018$], тоді як за показником ФВ ЛШ реєстрували зростання [з вихідної 60,00 (54,00; 62,50) % до 62,00 (57,00; 64,00) % після

лікування, $\Delta +3,33\%$, $p=0,051$].

Оцінка ЕхоКГ у учасників групи Б (ЛЕ+Pn) вказала на зниження КСР за лікування [з 3,63 (3,31; 3,84) см до 3,30 (3,00; 3,40) см, $\Delta -9,09\%$, $p=0,001$], КДР [з 5,21 (5,00; 5,59) см до 4,90 (4,50; 5,20) см, $\Delta -5,95\%$, $p=0,001$], зменшення товщини МШП [з 1,20 (1,13; 1,22) см до 1,10 (1,00; 1,20) см, $\Delta -8,33\%$, $p<0,001$] та товщини ЗСЛШ [з 1,20 (1,20; 1,25) см до 1,10 (1,00; 1,20) см, $\Delta -8,33\%$, $p<0,001$]. Реєстрували покращення систолічної функції міокарда, оскільки спостерігали підвищення ФВ ЛШ, яка до лікування дорівнювала 57,00 (55,25; 60,75) %, а після - 62,00 (57,00; 64,00) %, ($\Delta +8,77\%$, $p<0,001$).

У групі В (Pm+Pn), за даними ЕхоКГ, відзначили покращення структурних характеристик серця за зменшення в процесі лікування КСР [з 3,83 (3,43; 3,97) см до 3,50 (3,30; 3,80) см, $\Delta -8,38\%$, $p=0,007$], КДР [з 5,40 (5,10; 5,63) см до 5,13 (4,80; 5,40) см, $\Delta -5,00\%$, $p=0,005$], товщини МШП [з 1,20 (1,19; 1,23) см до 1,10 (1,04; 1,20) см, $\Delta -8,33\%$, $p<0,001$], товщини ЗСЛШ [з 1,22 (1,18; 1,27) см до 1,10 (1,00; 1,20) см, $\Delta -9,84\%$, $p<0,001$]. Покращення ФВ ЛШ у групі В (Pm+Pn) не було ($p=0,198$).

За діджиталізації ЕКГ відзначили зниження ВМШ у відведенні V2 (маркерне відведення для визначення гіпертрофічних змін ЛШ) у групі А (ЛЕ) (з $2,43\pm 0,09$ до $2,20\pm 0,08$, $\Delta -9,47\%$, $p=0,033$), та зниження STH (з $0,89\pm 0,05$ мм до $0,76\pm 0,05$ мм, $\Delta -14,61\%$, $p=0,003$). Показники ВМШ та STH у зоні ішемії не змінилися за лікування в групі А (ЛЕ) ($p>0,05$).

Дані диференційованої ЕКГ демонструють зниження ВМШ у відведенні V2 у групі Б (ЛЕ+Pn) у процесі лікування [з 2,46 (1,99; 2,66) до 2,10 (1,94; 2,34), $\Delta -14,63\%$, $p<0,001$]. У зоні ішемії реєстрували підвищення ВМШ за терапії [з 1,02 (0,62; 1,18) до 1,20 (0,80; 1,35), $\Delta +17,65\%$, $p<0,001$] та зниження STH [з 0,46 (0,34; 0,53) до 0,37 (0,29; 0,47), $\Delta -19,57\%$, $p=0,048$].

Відповідно до результатів оцінки ЕКГ за її діджиталізації, встановили вірогідне зниження ВМШ у відведенні V2 у процесі лікування [з 2,27 (2,08; 2,57) до 2,10 (1,93; 2,54), $\Delta -7,49\%$, $p=0,026$]. Також спостерігали підвищення ВМШ у зоні ішемії в групі В (Pm+Pn) [з 0,86 (0,57; 1,05) до 0,97 (0,71; 1,31), $\Delta +12,79\%$, $p<0,001$] та зниження STH [з 0,47 (0,39; 0,65) мм до 0,42 (0,33; 0,52) мм, $\Delta -10,64\%$, $p=0,006$].

Зміни показника ВМШ у зоні ішемії та відведенні V2 диференційованої ЕКГ за СтСт залежно отриманого лікування наведено на рисунку 2.

Візуальна аналогова шкала EQ-VAS є широко використовуваним багатоатрибутивним інструментом у клінічній практиці, яка призначена для оцінки якості життя пацієнта [13]. Наша робота демонструє, що включення ранолозину до базисної терапії STEMI сприяє покращенню якості життя, за даними візуальної аналогової шкали EQ-VAS ($\Delta +100,00\%$, $p<0,001$). У пацієнтів за СтСт покращення якості життя реєстрували у всіх групах, у тому числі і в пацієнтів за прийому ранолозину. В осіб групи А (ЛЕ) якість життя

Оригінальні дослідження

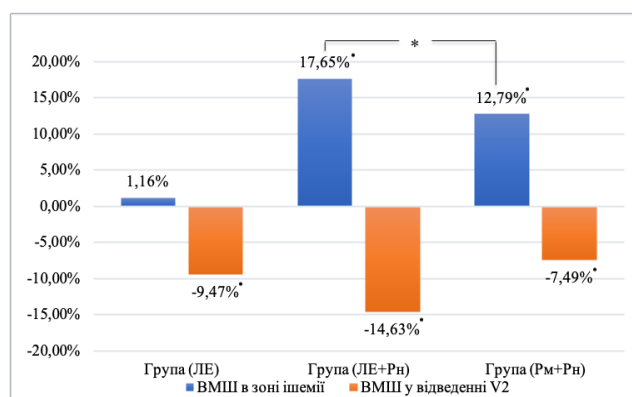


Рис. 2. Зміни показника ВМШ у зоні ішемії та відведенні V2 диференційованої ЕКГ за СтСт, залежно отриманого лікування

Примітка. * - вірогідна різниця між групами ($p < 0,05$)

* - вірогідна різниця між змінами показників в процесі лікування ($p < 0,05$).

покрашилася на 6,67% ($p = 0,043$), так, як і в пацієнтів групи Б (ЛЕ+Рн) – на 6,67% ($p = 0,014$), тоді як в учасників групи В (Рм+Рн) – на 7,14% ($p = 0,014$). Ці результати доповнюють дані дослідження ARETHA AT, в якому реєстрували покращення якості життя за шкалою Лайкерта у пацієнтів зі СтСт, які отримували ранолазин ($p < 0,001$) [14]. Інше дослідження теж корелювало з результатами нашої роботи, оскільки зазначена ефективність ранолазину в зменшенні тривоги за шкалою тривоги Спілберга та значному покращенні якості життя, відповідно до шкали EQ-VAS ($p < 0,005$) [15].

Отримані нами результати свідчать про ефективність додавання ранолазину до базової терапії STEMI, оскільки реєстрували покращення скоротливості міокарда. У групі ранолазину відзначали зростання ФВ ЛШ на 6,93% ($p < 0,001$), тоді як у групі контролю покращення ФВ ЛШ не було ($p > 0,05$). Підвищення ФВ ЛШ у пацієнтів зі СтСт відзначали лише в групі І (ЛЕ) та ІІ (ЛЕ+Рн). У групі ІІ (ЛЕ) ФВ ЛШ збільшилася на 3,33% ($p = 0,051$), тоді як у групі ІІ (ЛЕ+Рн) – на 8,77% ($p < 0,001$). Наші дані доповнюють роботу Н.Ю. Осовської, яка у своєму дослідженні реєструвала збільшення ФВ ЛШ на 3,10% за лікування ранолазином протягом одного місяця [16]. Наші результати також вказують на покращення структурних параметрів міокарда в пацієнтів за STEMI при додаванні ранолазину, оскільки реєстрували достовірне зменшення КСР, КДР, товщини МШП та ЗС ЛШ (у всіх випадках $p < 0,05$). У хворих на СтСт оптимізацію структурних параметрів серця, таких як КДР, товщини МШП та ЗС ЛШ відзначали у всіх групах (для всіх випадків $p < 0,05$).

Медичне програмне забезпечення «Смарт-ЕКГ» дозволяє розширити діагностичний арсенал для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Клінічно значимим показником ЕКГ за її діджиталізації є показник першої похідної зубця Т – ВМШ, який описує відношення амплітуди другої фази похідної зубця Т до амплітуди першої фази. При

наявності первинних змін фази реполяризації, які виникають при захворюваннях ішемічного генезу, показник ВМШ зменшується (швидкість фази ІІ першої похідної зубця Т знижується більш інтенсивно, ніж швидкість фази І). При вторинних змінах фази реполяризації (при гіпертрофії ЛШ) відбувається зростання значення ВМШ (більшому впливу піддається амплітуда фази І, тоді як амплітуда фази ІІ виражено зростає) [17]. Отже, якщо в умовах ішемії показник ВМШ зростає, а за гіпертрофії знижується, то можна говорити про позитивний ефект призначеної терапії та зменшення електричного дисбалансу міокарда. Наша робота демонструє підвищення показника ВМШ у хворих на STEMI за додаткового прийому ранолазину на 76,56% ($p < 0,001$), а також у групі контролю – на 33,33% ($p = 0,012$). Ми встановили, що частота зростання ВМШ у зоні ішемії за STEMI була достовірно вищою за включення до базової терапії ранолазину, порівнюючи з групою контролю (OR=7,000; 95% CI: 1,167; 42,001, $p = 0,020$). У пацієнтів за СтСт лише в групах ранолазину (ЛЕ+Рн та Рм+Рн) реєстрували підвищення ВМШ у зоні ішемії. Ми зазначаємо, що додавання ЛЕ+Рн порівняно з Рм+Рн до складу комплексної терапії є більш ефективною комбінацією у хворих на СтСт для зменшення електричної нестабільності ішемізованого міокарда за більш вираженого підвищення показника ВМШ ($p = 0,048$).

Збільшення показника STH диференційованої ЕКГ корелює з дисбалансом трансмурального вольтажного градієнта через порушення процесу формування потенціалу дії в міокарді [18]. В обох групах за лікування STEMI ми відзначили значне зниження STH у зоні ішемії без інтенсифікації зниження STH між групами ($p > 0,05$). Зниження STH у зоні ішемії у хворих на СтСт реєстрували лише у групах додаткового включення ранолазину. У групі Б (ЛЕ+Рн) зниження STH становило 19,57% ($p = 0,048$), а в групі Рм+Рн – 10,64% ($p = 0,006$). Зниження STH у зоні ішемії підтверджувало відновлення електричного балансу ішемізованого міокарда, повернення сегмента ST у бік ізолінії за оптимізації вольтажного градієнта фази плато.

У пацієнтів усіх груп реєстрували прогностично сприятливе зниження ВМШ у відведенні V2 – маркерне відведення оцінки гіпертрофічних змін ЛШ. Спостерігали зниження ВМШ у відведенні V2 у групі А (ЛЕ) на 9,47% ($p = 0,033$), для групи Б (ЛЕ+Рн) – на 14,63% ($p < 0,001$), а в пацієнтів групи В (Рм+Рн) – на 7,49% ($p = 0,026$).

Висновки

1. Додавання до базисної терапії ранолазину у хворих на інфаркт міокарда з елевациєю сегмента ST сприяє ефективному покращенню якості життя, за шкалою EQ-VAS ($p < 0,001$), поліпшенню скоротливої здатності міокарда, про що свідчить зростання фракції викиду лівого шлуночка ($\Delta +6,93\%$ ($p < 0,001$), оптимізації структурних параметрів серця ($p < 0,05$) та асоціюється з більшою частотою зростання показника відношення максимальних швидкостей у зоні ішемії

(OR=7,000; 95% CI: 1,167; 42,001, $p=0,020$), що підтверджує зменшення ішемії та електричної нестабільності міокарда.

2. Найефективнішими препаратами для включення до комплексної терапії стабільної стенокардії була комбінація лерканідипіну та еналаприлу в складі «поліпіл» препарату та ранолазину, оскільки за їх прийому спостерігали більш виражене покращення систолічної функції міокарда за зростання фракції викиду лівого шлуночка ($\Delta +8,77\%$, $p<0,001$) та стабілізація маркера електричної нестабільності – відношення максимальних швидкостей у бік його зростання в зоні ішемії на $17,65\%$ ($p<0,001$),

3. Покращення якості життя, за шкалою EQ-VAS, а також зниження показника відношення максимальних швидкостей у відведенні V2, що вказує на зменшення гіпертрофічних змін лівого шлуночка, відзначали у всіх групах лікування хворих на стабільну стенокардію ($p<0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Дослідити ефективність ранолазину в оптимізації лікування інфаркту міокарда без елевації сегмента ST за застосування ранолазину, використовуючи можливість діджиталізації електрокардіограми.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Sawan MA, Steinberg RS, Sayegh MN, Devlin Ch, Behbahani-Nejad O, Wenger N. Chest Pain in Women: Gender- and Sex-based Differences in the Presentation and Diagnosis of Heart Disease. *US Cardiology Review*. 2023;17:e19. DOI: 10.15420/usc.2022.30.
2. Teng S, Qian X, Zheng J, Qian J. The efficacy and safety of Rhodiola formulation for the treatment of ischemic heart disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(45):e31736. DOI: 10.1097/MD.00000000000031736.
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191.
4. Uddin M, Mir T, Khalil A, Mehar A, Gomez-Pineiro E, Babu MA, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction Outcomes: A United States Nationwide Emergency Departments Cohort Study. *J Emerg Med*. 2022;62(3):306-15. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.10.028.
5. Tern PJW, Ho AKH, Sultana R, Ahn Y, Almahmeed W, Brieger D, et al. Comparative overview of ST-elevation myocardial infarction epidemiology, demographics, management, and outcomes in five Asia-Pacific countries: a meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(1):6-17. DOI: 10.1093/ehjqcc/qcaa057.
6. Bouisset F, Ruidavets JB, Dallongeville J, Moitry M, Montaye M, Biasch K, et al. Comparison of Short- and Long-Term Prognosis between ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2021;10(2):180. DOI: 10.3390/jcm10020180.
7. Poudel I, Tejpal C, Rashid H, Jahan N. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review. *Cureus*. 2019;11(7):e5280. DOI: 10.7759/cureus.5280.
8. Tsoo CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052.
9. Kerneis M, Cosentino F, Ferrari R, Georges JL, Kosmachova E, Laroche C, et al. Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: the ESC-EORP CICD-LT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(15):1945-54. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac089.
10. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A Contemporary Review. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e003196. DOI: 10.1161/JAHA.116.003196.
11. Rouhana S, Virsolvy A, Fares N, Richard S, Thireau J. Ranolazine: An Old Drug with Emerging Potential; Lessons from Pre-Clinical and Clinical Investigations for Possible Repositioning. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;15(1):31. DOI: 10.3390/ph15010031.
12. Schwemer TF, Radziwolek L, Deutscher N, Diermann N, Sehner S, Blankenberg S, et al. Effect of Ranolazine on Ischemic Myocardium IN Patients With Acute Cardiac Ischemia (RIMINI-Trial): A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(1):62-9. DOI: 10.1177/1074248418784290.
13. Tito K, Gebremariam GT, Beyene K, Sander B, Gebretekle GB. Health-related quality of life and treatment satisfaction of patients with cardiovascular disease in Ethiopia. *Front Public Health*. 2022;10:972378. DOI: 10.3389/fpubh.2022.972378.
14. Zweiker R, Aichinger J, Metzler B, Lang I, Wallner E, Delle-Karth G. Ranolazine: impact on quality of life in patients with stable angina pectoris, results from an observational study in Austria - the ARETHA AT study. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(7-8):165-73. DOI: 10.1007/s00508-019-1481-x.
15. Tolunay H. Antinociceptive effect of ranolazine and trimetazidine. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(5):457-64. DOI: 10.1080/14779072.2021.1914589.
16. Осовська НЮ. Ранолазин у лікуванні стабільної стенокардії напруги і хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. *Здоров'я України*. 2020;3:8-10. <https://health-ua.com/article/61313-ranolazin-ulkuvann-stablno-stenokard-narugi-hronchno-sertcevo-needostatnost>.
17. Ташук ВК, Маліньська-Білійчук ОВ, Іванчук ІП, Полянська ОС. Інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST і клінічне значення диференційованої електрокардіограми. *Запорізький медичний журнал*. 2023;3:193-97. DOI: 10.14739/2310-1210.2023.3.267269.
18. de Bliiek EC. ST elevation: Differential diagnosis and caveats. A comprehensive review to help distinguish ST elevation myocardial infarction from nonischemic etiologies of ST elevation. *Tur J Emerg Med*. 2018;18(1):1-10. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.01.008.

References

1. Sawan MA, Steinberg RS, Sayegh MN, Devlin Ch, Behbahani-Nejad O, Wenger N. Chest Pain in Women: Gender- and Sex-based Differences in the Presentation and Diagnosis of Heart Disease. *US Cardiology Review*. 2023;17:e19. DOI:

Оригінальні дослідження

10.15420/usc.2022.30.

2. Teng S, Qian X, Zheng J, Qian J. The efficacy and safety of Rhodiola formulation for the treatment of ischemic heart disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(45):e31736. DOI: 10.1097/MD.00000000000031736.

3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad191.

4. Uddin M, Mir T, Khalil A, Mehar A, Gomez-Pineiro E, Babu MA, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction Outcomes: A United States Nationwide Emergency Departments Cohort Study. *J Emerg Med*. 2022;62(3):306-15. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.10.028.

5. Tern PJW, Ho AKH, Sultana R, Ahn Y, Almahmeed W, Brieger D, et al. Comparative overview of ST-elevation myocardial infarction epidemiology, demographics, management, and outcomes in five Asia-Pacific countries: a meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(1):6-17. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcaa057.

6. Bouisset F, Ruidavets JB, Dallongeville J, Moitry M, Montaye M, Biasch K, et al. Comparison of Short- and Long-Term Prognosis between ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2021;10(2):180. DOI: 10.3390/jcm10020180.

7. Poudel I, Tejpal C, Rashid H, Jahan N. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review. *Cureus*. 2019;11(7):e5280. DOI: 10.7759/cureus.5280.

8. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153-e639. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052.

9. Kerneis M, Cosentino F, Ferrari R, Georges JL, Kosmachova E, Laroche C, et al. Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: the ESC-EORP CICD-LT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(15):1945-54. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac089.

10. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A Contemporary Review. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e003196. DOI: 10.1161/JAHA.116.003196.

11. Rouhana S, Virsolvy A, Fares N, Richard S, Thireau J. Ranolazine: An Old Drug with Emerging Potential; Lessons from Pre-Clinical and Clinical Investigations for Possible Repositioning. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;15(1):31. DOI: 10.3390/ph15010031.

12. Schwemer TF, Radziwolek L, Deutscher N, Diermann N, Sehner S, Blankenberg S, et al. Effect of Ranolazine on Ischemic Myocardium IN Patients With Acute Cardiac Ischemia (RIMINI-Trial): A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(1):62-9. DOI: 10.1177/1074248418784290.

13. Tito K, Gebremariam GT, Beyene K, Sander B, Gebretekle GB. Health-related quality of life and treatment satisfaction of patients with cardiovascular disease in Ethiopia. *Front Public Health*. 2022;10:972378. DOI: 10.3389/fpubh.2022.972378.

14. Zweiker R, Aichinger J, Metzler B, Lang I, Wallner E, Delle-Karth G. Ranolazine: impact on quality of life in patients with stable angina pectoris, results from an observational study in Austria - the ARETHA AT study. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(7-8):165-73. DOI: 10.1007/s00508-019-1481-x.

15. Tolunay H. Antinociceptive effect of ranolazine and trimetazidine. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(5):457-64. DOI: 10.1080/14779072.2021.1914589.

16. Osovs'ka Nlu. Ranolazyn u likuvanni stabil'noi stenokardii napruhy i khronichnoi sertsevoi nedostatnosti zi zberezhenoiu fraktsiieiu vykydu livoho shlunochka [Ranolazine in the treatment of stable angina pectoris and chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction]. *Zdorov'ia Ukrainy*. 2020;3:8-10. <https://health-ua.com/article/61313-ranolazin-ulkuvann-stablnostenokard-naprugi-hronchno-sertsevo-nedostatnost>. (in Ukrainian).

17. Taschuk VK, Malinevs'ka-Biliichuk OV, Ivanchuk PR, Polians'ka OS. Infarkt miokarda z elevatsiieiu sehmenta ST i klinichne znachennia dyferentsiiovanoi elektrokardiogramy [Myocardial infarction with elevation of the ST segment and the clinical significance of the differentiated electrocardiogram]. *Zaporiz'kyi medychnyi zhurnal*. 2023;25(3):193-97. Available from: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/267269>. (in Ukrainian).

18. de Blik EC. ST elevation: Differential diagnosis and caveats. A comprehensive review to help distinguish ST elevation myocardial infarction from nonischemic etiologies of ST elevation. *Turk J Emerg Med*. 2018;18(1):1-10. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.01.008.

Відомості про авторів

Ташук В.К. – д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-7988-5256>

Маліневська-Білійчук О.В. – аспірант кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-7635-396X>

Information about the authors

Tashchuk V.K. – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Malinevska-Biliichuk O.V. – post-graduate fellow, Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 24.01.24

Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.

© В.К. Ташук, О.В. Маліневська-Білійчук, 2024

ВПЛИВ АНДРОГЕННОГО СТАТУСУ НА РИЗИК ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ З ПРИВОДУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЧОЛОВІКІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

О.О. Ханюков, О.В. Бучарський

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Ключові слова: андрогенний статус, загальний тестостерон, коморбідність, ішемічна хвороба серця, серцево-судинний ризик, гіпогонадизм, кореляційний аналіз.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 95-100.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.15

E-mail: o.khniukov@mail.com
s.bucharsky@gmail.com

Резюме. Мета дослідження – створити математичну модель прогнозування ризику госпіталізації упродовж шести місяців у чоловіків з ішемічною хворобою серця з урахуванням андрогенного статусу та інших клініко-лабораторних параметрів.

Матеріал і методи. У дослідження включено 102 чоловіки віком 45-65 років із діагнозом ІХС. За допомогою аналізу ROC були визначені ключові предиктори: рівень тестостерону, вік, холестерин, систолічний артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень. Ці параметри були інтегровані в рівняння логістичної регресії, щоб сформулювати прогностичну модель ризику госпіталізації впродовж наступних шести місяців.

Результати. Модель логістичної регресії продемонструвала надійні прогностичні можливості з площею під кривою ROC 0,790, $p < 0,05$. Коефіцієнти індивідуальних параметрів виявили значний внесок у загальну точність прогнозування. Отримана формула дозволяє оцінити ймовірність госпіталізації протягом наступних шести місяців для чоловіків з ІХС.

Висновки. У результаті проведеного дослідження створено прогностичну модель ризику госпіталізації у чоловіків з ІХС, забезпечивши клініцистам інструмент для оцінки та управління ризиками. Врахування андрогенного статусу разом із традиційними серцево-судинними факторами ризику підвищує точність отриманого прогнозу. Отримані результати підкреслюють потенціал персоналізованої медицини в оптимізації догляду за пацієнтами.

Перспективи подальших досліджень: майбутні дослідження повинні зосередитися на зовнішній перевірці розробленої моделі в різних популяціях і вивченні додаткових факторів, які можуть удосконалити прогноз ризику. Крім того, дослідження динамічних змін прогнозованих параметрів з часом може підвищити часову точність моделі.

INFLUENCE OF ANDROGEN STATUS ON THE RISK OF HOSPITALIZATION FOR CARDIOVASCULAR DISEASES IN MEN WITH CORONARY HEART DISEASE

O.O. Khaniukov, O.V. Bucharskyi

Key words: chronic heart failure, atrial fibrillation, brain natriuretic peptide, NT-pro BNP, galectin-3, s-ST2.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 1 (109). P. 95-100.

Resume. Aim – to create a mathematical model for predicting the risk of hospitalizations within 6 months in men with coronary artery disease (CAD), taking into account androgen status and other clinical and laboratory parameters.

Materials and methods. 102 men aged 45-65 with a diagnosis of coronary artery disease were included in the study. Key predictors were identified using ROC analysis, including testosterone level, age, cholesterol, systolic blood pressure, and heart rate. These parameters were integrated into a logistic regression equation to formulate a predictive model for the risk of hospitalization during the next 6 months.

The results. The logistic regression model demonstrated reliable predictive capabilities with an area under the ROC curve of 0.790, $p < 0.05$. The coefficients of individual parameters revealed a significant contribution to the overall forecasting accuracy. The obtained formula allows us to estimate the probability of hospitalization during the next six months for men with coronary artery disease.

Conclusions: This study created a predictive model for the risk of hospitalization in men with CAD, providing clinicians with a tool for risk assessment and management. Taking androgen status into account along with traditional cardiovascular risk

Оригінальні дослідження

factors increases the accuracy of the received prognosis. The obtained results emphasize the potential of personalized medicine in optimizing patient care.

Prospects for further research: *Future research should focus on external validation of the developed model in different populations and the study of additional factors that may improve risk prediction. In addition, the study of dynamic changes in the predicted parameters over time can improve the temporal accuracy of the model.*

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є серйозною глобальною проблемою для охорони здоров'я. Будучи однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі, ІХС значно впливає на якість життя людей і створює величезний економічний тягар для систем охорони здоров'я [2]. Складна взаємодія генетичних факторів, способу життя та факторів навколишнього середовища сприяє багатогранній етіології ІХС [3]. Незважаючи на досягнення медичної науки, розуміння складних механізмів, що лежать в основі ІХС, залишається першорядним для ефективної профілактики, діагностики та стратегій лікування.

Повне розуміння патофізіології ІХС передбачає з'ясування ролі статусу андрогенів, зокрема рівня тестостерону, у впливі на прогресування захворювання. Тестостерон, основний статевий гормон, який переважно пов'язаний із чоловічою фізіологією, привернув увагу своїм потенційним впливом на здоров'я серцево-судинної системи [4]. Хоча існуюча література пропонує уявлення про взаємозв'язок між тестостероном і серцево-судинними наслідками, конкретні наслідки для ІХС і госпіталізації вимагають подальшого вивчення [5].

Це дослідження має на меті розкрити тонкі зв'язки між статусом андрогенів і ризиком госпіталізації серед чоловіків з діагнозом ІХС. Інтегруючи найсучасніші методології та різноманітний набір клінічних параметрів, ми прагнемо підвищити прогностичну точність у прогнозуванні короткострокових випадків госпіталізації.

Важливість розуміння предикторів госпіталізації у чоловіків з ІХС

Важливість визначення прогностичних факторів госпіталізації у чоловіків з діагнозом ішемічна хвороба серця (ІХС) лежить в основі оптимізації догляду за пацієнтами та вдосконалення стратегій охорони здоров'я. Оскільки ІХС є поширеним і потенційно небезпечним для життя станом, виявлення факторів, які сприяють госпіталізації, стає першорядним для лікарів і дослідників.

Розуміння цих предикторів має вирішальне значення для удосконалення стратифікації ризику, допомагаючи ідентифікувати осіб, які можуть мати вищий ризик госпіталізації протягом визначеного періоду часу. Таке передбачення дозволяє здійснювати проактивне втручання та лікування, зрештою зменшуючи навантаження на системи охорони здоров'я та покращуючи результати лікування пацієнтів. Здатність передбачити ризик госпіталізації дозволяє постачальникам медичних послуг адаптувати плани лікування для окремих пацієнтів, враховуючи їх специфічний клінічний профіль і потенційно запобігаючи загостренням ІХС.

Крім того, детальне розуміння предикторів сприяє безперервній еволюції персоналізованої медицини. Оскільки ми відходимо від універсальних підходів, інтеграція предикторів, таких як статус андрогенів, вік, рівень холестерину та параметри гемодинаміки, у прогностичні моделі вдосконалює інструменти оцінки ризику. Цей зсув у бік прецизійної медицини обіцяє оптимізувати терапевтичне втручання, тим самим покращуючи ефективність і мінімізуючи побічні ефекти [6].

У ширшому контексті розуміння предикторів госпіталізації сприяє прогресу в профілактичній медичній допомозі. Виявлення модифікованих факторів ризику дає можливість як пацієнтам, так і медичним працівникам здійснювати цілеспрямовані зміни способу життя та втручання. Цей проактивний підхід узгоджується з парадигмою профілактичної медицини, потенційно стримуючи прогресування ІХС і знижуючи частоту випадків госпіталізації [7].

Огляд ІХС та її впливу на здоров'я чоловіків

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається поширеною та серйозною загрозою для здоров'я чоловіків, завдаючи значних збитків системі охорони здоров'я в Україні та світі [1]. Цей багатогранний серцево-судинний стан, що характеризується накопиченням атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях, створює значний ризик несприятливих серцевих подій, включаючи інфаркт міокарда та стенокардію [2]. Як головна причина захворюваності та смертності в усьому світі, ІХС вимагає ретельного дослідження, щоб розкрити її складну патофізіологію та зрозуміти її глибокий вплив на здоров'я чоловіків.

Генез ІХС передбачає поступове накопичення атеросклеротичних бляшок, що складаються з ліпідів, запальних клітин і фіброзної тканини, у коронарних артеріях [3]. Ці бляшки можуть перешкоджати кровотоку до серцевого м'яза, що призводить до ішемії та, у тяжких випадках, до інфаркту міокарда. Наслідки ІХС є далекосяжними, охоплюючи порушення серцевої функції, зниження якості життя та підвищену вразливість до раптових серцевих подій [4].

Вплив ІХС на чоловіків заслуговує на особливу увагу, оскільки вони часто мають більшу поширеність і більш ранній початок захворювання порівняно з жінками [5]. Факторами, що сприяють цій гендерній невідповідності, є гормональний вплив, генетична схильність і невідповідність способу життя. Чоловіки з діагнозом ІХС стикаються з підвищеним ризиком таких ускладнень, як серцева недостатність, аритмії та потреба в процедурах ревааскуляризації [2].

Крім того, ІХС тісно пов'язана з безліччю модифікованих і незмінних факторів ризику. Вибір

способу життя, включаючи дієту, фізичну активність і вживання тютюну, відіграє ключову роль у розвитку захворювання, тоді як генетична схильність, вік і супутні захворювання сприяють його ускладненню [6]. Розуміння взаємодії цих факторів має важливе значення для комплексної оцінки ризику та ефективних стратегій запобігання.

Складний взаємозв'язок між статусом андрогенів, зокрема рівнем тестостерону та здоров'ям серцево-судинної системи, є предметом значних наукових досліджень. Існуючі дослідження дали цінну інформацію про багатогранний вплив андрогенного статусу на серцево-судинний ризик.

Тестостерон і судинна функція

У дослідженні Ruige et al. вивчався вплив ендогенного тестостерону на функцію судин [4]. Їхній метааналіз виявив тонкий зв'язок між рівнем тестостерону та здоров'ям серцево-судинної системи у здорових чоловіків. Примітно, що оптимальні рівні тестостерону були пов'язані з покращеною функцією ендотелію, підкреслюючи потенційну вазопротекторну роль андрогенів. Від ендотеліальної функції до регуляції артеріального тиску та вікової динаміки, рівень тестостерону є потенційним модулятором серцево-судинного ризику. Проте специфічна роль андрогенного статусу в контексті ризику госпіталізації у чоловіків з ІХС залишається сферою, яка потребує подальшого вивчення.

Хоча наявна література значно допомогла нашому розумінню андрогенного статусу та здоров'я серцево-судинної системи, залишаються помітні прогалини, які це дослідження намагається усунути.

Обмежена увага до андрогенного статусу при госпіталізації з ІХС

Більшість досліджень, що вивчають предиктори госпіталізації при ішемічній хворобі серця (ІХС), в основному зосереджені на традиційних факторах ризику, таких як вік, артеріальний тиск і рівень холестерину [2]. Примітно, що в цих дослідженнях відсутні комплексні дослідження андрогенного статусу, потенційно важливого фактора, що визначає серцево-судинний ризик. Дослідження намагається заповнити цю порожнечу шляхом інтеграції андрогенного статусу, зокрема рівня тестостерону, у прогностичну модель ризику госпіталізації.

Недостатнє представлення моделей комплексного ризику

Сучасним моделям оцінки ризику ІХС часто бракує комплексної інтеграції гормональних факторів, зокрема андрогенного статусу [8]. Дана проблема заважає розробці цілісних інструментів стратифікації ризику, які враховують взаємодію між традиційними факторами ризику та гормональними впливами. Дослідження намагається подолати цю прогалину шляхом включення андрогенного статусу в багатфакторну прогностичну модель, забезпечуючи більш комплексний підхід до оцінки ризику.

Виявлені прогалини підкреслюють необхідність детальнішого дослідження андрогенного статусу в контексті ризику госпіталізації у чоловіків з ІХС.

Усуваючи ці обмеження, дане дослідження має на меті внести нові ідеї, покращуючи наше розуміння складних взаємозв'язків між гормональною динамікою та здоров'ям серцево-судинної системи.

Мета дослідження - створити математичну модель прогнозування ризику госпіталізації упродовж шести місяців у чоловіків з ішемічною хворобою серця з урахуванням андрогенного статусу та інших клініко-лабораторних параметрів.

Матеріал і методи

У дослідженні взяли участь 102 учасники чоловічої статі з діагнозом ішемічна хвороба серця (ІХС), які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні. Критерії включення охоплювали осіб віком від 45 до 65 років із підтвердженим діагнозом стабільної ІХС.

Учасники були виключені, якщо вони протягом останніх шести місяців отримували замісну терапію тестостероном, мали відомі ендокринні розлади, що впливають на рівень андрогенів або будь-яке гостре захворювання чи стан, які могли б перешкодити оцінці андрогенного статусу. Крім того, особи з серйозними серцево-судинними подіями в анамнезі протягом останніх трьох місяців були також виключені [2].

Від усіх учасників отримано інформовану згоду на проведення дослідження.

Щоб зібрати вичерпні дані, учасники пройшли детальну клінічну оцінку, включаючи огляд історії хвороби, фізичне обстеження та лабораторні дослідження. Гормональні оцінки включали вимірювання рівня тестостерону в сироватці крові, що дало важливе розуміння андрогенного статусу кожного учасника.

Критерії включення та виключення

Критерії включення:

Відбір учасників для цього дослідження відповідав певним критеріям включення, щоб забезпечити однорідну та відповідну вибірку для дослідження. Учасники були включені, якщо вони відповідали наступним критеріям: віковий діапазон (чоловіки віком від 45 до 65 років), особи з підтвердженим діагнозом ішемічної хвороби серця (ІХС) на основі встановлених критеріїв, включаючи коронарну ангіографію або інші підтверджені діагностичні методи.

Критерії виключення:

Щоб зберегти цілісність дослідження та уникнути втручання факторів, особи, які відповідають будь-якому з наступних критеріїв, були виключені:

1. Замісна терапія тестостероном: особи, які протягом останніх шести місяців отримували замісну терапію тестостероном для усунення впливу екзогенних гормонів на андрогенний статус.

2. Особи з будь-яким гострим захворюванням або медичним станом, які можуть вплинути на оцінку андрогенного статусу.

3. Нещодавні серйозні серцево-судинні події: були виключені учасники із серйозними серцево-судинними подіями, такими як інфаркт міокарда чи інсульт протягом останніх шести місяців.

Оригінальні дослідження

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік хворих становив 55,5 року [48, 61].

Клініко-лабораторні характеристики хворих наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Клініко-лабораторні характеристики хворих

| Параметр | Значення |
|--|------------------------------|
| Кількість хворих | 102 |
| Середній вік (Me, [25%;75%]) | 55,5 [48; 61] років |
| Середній рівень тестостерону | 13,5 [10,33;17,04] нмоль/л |
| Середній рівень загального холестерину | 5,02 [4,26;6,08] ммоль/л |
| Середній рівень холестерину ЛПНЩ | 3,1 [2,53;3,61] ммоль/л |
| Середній рівень САТ | 150 [130;170] мм рт.ст. |
| Середній рівень ДАТ | 90 [80;100] мм рт.ст. |
| Середня ЧСС | 78 [70;90] ударів за хвилину |
| Середній рівень ІМТ | 27,6 [24,5;29,4] |
| Кількість пацієнтів із андрогенним дефіцитом | 9 (8,8% обстежуваних) |
| Кількість і відсоток пацієнтів, які курять | 41 (40,1% обстежуваних) |
| Поширеність артеріальної гіпертензії | 82 (80,4% обстежуваних) |
| Прийом інгібіторів АПФ | 46 (45,1% обстежуваних) |
| Прийом БРА (блокаторів рецепторів ангіотензину II) | 35 (34,3% обстежуваних) |
| Прийом дигідропіридинових антагоністів кальцію | 45 (44,1% обстежуваних) |
| Прийом β -блокаторів | 75 (73,5% обстежуваних) |
| Використання анти тромботичних препаратів | 102 (100% обстежуваних) |
| Використання гіполіпідемічної терапії | 102 (100% обстежуваних) |

Андрогенний статус досліджуваної популяції характеризувався шляхом оцінки рівня тестостерону серед учасників чоловічої статі з діагнозом ішемічна хвороба серця (ІХС). Розподіл рівнів тестостерону виявив спектр у когорті в межах від 3,03 до 53,05 нмоль/л. Середні рівні тестостерону розраховували як 13,5 [10,33;17,04] нмоль/л, що вказує на варіабельність андрогенного статусу в досліджуваній популяції.

Порівняння з контрольними діапазонами

Для контекстуалізації андрогенного статусу досліджуваної популяції проведено порівняння з встановленими контрольними діапазонами для рівнів тестостерону. Більшість учасників були в межах норми (8,2-21,3 нмоль/л), тоді як 8,9% демонстрували низький рівень тестостерону. Ця оцінка дає цінну інформацію про поширеність андрогенних аномалій серед популяції ІХС.

Попередні результати дають повний огляд андрогенного статусу в досліджуваній популяції. Подальший аналіз заглибиться в прогностичну цінність андрогенного статусу для ризику госпіталізації у чоловіків з ІХС, що сприятиме тонкому розумінню взаємозв'язків між андрогенним статусом і серцево-судинними наслідками.

Параметри логістичної регресії

Логістичне регресійне моделювання використовувалося для оцінки прогностичного значення андрогенного статусу для ризику госпіталізації. Як параметр для рівняння логістичної регресії, поруч із стандартними клініко-лабораторними прогностичними факторами, такими як вік, систолічний артеріальний тиск, рівень загального холестерину, частота серцевих скорочень (ЧСС), було включено також і рівень загального тестостерону. Отримане рівняння логістичної регресії має вигляд:

$y=1/(1+\exp(f(x)))$, де $f(x)=-13,2711+0,1167*x_1-0,0794*x_2+0,2089*x_3+0,0220*x_4+0,0350*x_5$, де x_1 – вік хворого, x_2 – рівень загального тестостерону, нмоль/л, x_3 – рівень загального холестерину, ммоль/л, x_4 – систолічний артеріальний тиск, x_5 – частота серцевих скорочень. Площа під кривою (ROC) (рис. 1) становила 0,790, $p<0,05$.

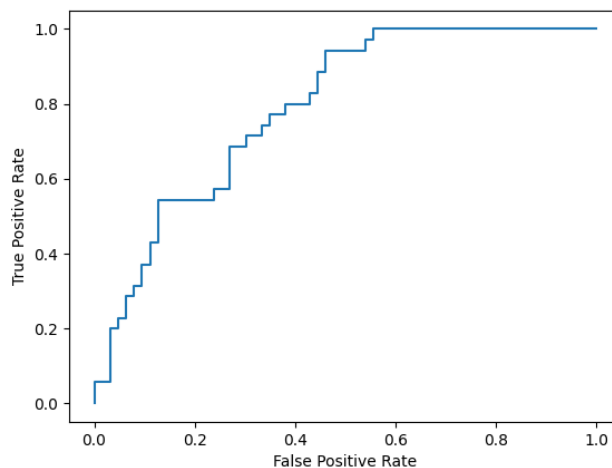


Рис. 1. ROC крива для рівняння логістичної регресії

Інтерпретація результатів**Значення статусу андрогенів у прогнозуванні ризику госпіталізації**

Результати цього дослідження підкреслюють ключову роль статусу андрогенів у прогнозуванні ризику госпіталізації серед чоловіків з діагнозом ішемічної хвороби серця (ІХС). Інтерпретація цих результатів знаходиться в ширшому контексті

існуючої літератури про складну взаємодію між динамікою андрогенів і серцево-судинним здоров'ям.

Статус андрогенів, зокрема рівень тестостерону, був визнаний модулятором серцево-судинної функції. Спостережувані кореляції між рівнями андрогенів і ключовими серцево-судинними параметрами, включаючи рівні холестерину, артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, узгоджуються з попередніми дослідженнями, які підкреслюють багатогранний вплив андрогенів на серцево-судинну систему. Ці гормональні впливи виходять за рамки традиційних факторів ризику, сприяючи ускладненню патології ІХС.

Складні зв'язки між андрогенним статусом і ризиком госпіталізації мають важливе значення для розробки персоналізованих підходів до серцево-судинної допомоги. Визнання статусу андрогенів як потенційного предиктора дозволяє вдосконалити стратегії оцінки ризику. Цей персоналізований медичний підхід може виходити за межі традиційних факторів ризику, пропонуючи більш детальне розуміння серцево-судинного ризику у чоловіків з ІХС.

Підсумовуючи, значення андрогенного статусу для прогнозування ризику госпіталізації серед чоловіків з ІХС постає як багатогранний і динамічний аспект здоров'я серцево-судинної системи.

Перспективи подальших досліджень

Це дослідження забезпечує основу для майбутніх досліджень, спрямованих на поглиблення нашого розуміння складного зв'язку між андрогенним статусом і ризиком госпіталізації у чоловіків з ішемічною хворобою серця (ІХС), але також є напрямки для подальших досліджень, що дозволили б нам поглибити знання у даній галузі.

Поздовжні дослідження з розширеним подальшим спостереженням

Щоб з'ясувати довгостроковий вплив динаміки андрогенів на серцево-судинні наслідки, виправданими є довготривалі дослідження з подовженою тривалістю спостереження. Більш тривалий період спостереження сприяв би ідентифікації еволюційних закономірностей, дозволяючи комплексно оцінити часову динаміку андрогенного статусу та його зв'язок із ризиком госпіталізації. Такі дослідження можуть дати цінну інформацію про траєкторію гормональних змін та їх вплив на прогресування ІХС.

Дослідження впливу гормональної терапії

Щоб встановити причинно-наслідкові зв'язки та оцінити потенційні терапевтичні наслідки, необхідні дослідження гормональної терапії. Дослідження впливу замісної терапії тестостероном або інших гормональних втручань на ризик госпіталізації та серцево-судинні наслідки дасть цінну інформацію. Для забезпечення безпеки та ефективності таких втручань обов'язковою умовою є дотримання етичних міркувань і ретельний план дослідження.

Порівняльні дослідження етнічних і соціально-економічних груп

Щоб усунути спостережувані етнічні та соціально-економічні відмінності в рівнях андрогенів, необхідні порівняльні дослідження в різних етнічних і соціально-економічних групах. Дослідження того, як гормональні профілі відрізняються між різними популяціями, і вивчення потенційного впливу цих варіацій на серцево-судинні наслідки підвищить можливість узагальнення та застосовності результатів у ширших демографічних контекстах.

Патофізіологічні дослідження, що з'ясовують гормональні шляхи

Дослідження молекулярних і клітинних механізмів, за допомогою яких андрогени впливають на серцево-судинну функцію, допоможе виявити нові терапевтичні цілі. Інтеграція фундаментальних наукових підходів із клінічними дослідженнями подолає розрив між результатами спостережень і механістичним розумінням.

Висновки

Комплексний аналіз рівня тестостерону, віку, холестерину, систолічного артеріального тиску та частоти серцевих скорочень дав кілька ключових висновків, які сприяють нашому розумінню багатогранної природи серцево-судинного здоров'я у цій популяції.

Прогностичне моделювання ризику госпіталізації: розробка прогнозованої моделі, що включає рівні тестостерону, вік, холестерин, систолічний артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, пропонує практичний інструмент для стратифікації ризику. Рівняння логістичної регресії, отримане в результаті дослідження, забезпечує основу для виявлення осіб із підвищеним ризиком госпіталізації протягом шестимісячного терміну. Площа під кривою ROC свідчить про дискримінаційну силу моделі, підкреслюючи її потенційну клінічну корисність.

Таким чином, це дослідження покращує наше розуміння ролі андрогенного статусу в прогнозуванні ризику госпіталізації серед чоловіків з ІХС. Виявлені закономірності, кореляції та розроблена прогностична модель створюють основу для подальших досліджень і можуть спрямовувати розробку цільових втручань і персоналізованих стратегій оцінки ризику в клінічній практиці.

Результати цього дослідження мають значне значення для медичних працівників, які займаються доглядом та лікуванням чоловіків з ішемічною хворобою серця (ІХС). Дані, отримані в результаті аналізу андрогенного статусу, у поєднанні з демографічними міркуваннями пропонують практичні наслідки, які можуть інформувати прийняття клінічних рішень і стратегії догляду за пацієнтами.

Персоналізована оцінка ризиків: медичні працівники можуть використовувати розроблену прогностичну модель, яка включає рівні тестостерону, вік, холестерин, систолічний артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, щоб покращити персоналізовану оцінку ризику для чоловіків з ІХС.

Інтегруючи гормональні профілі в процес стратифікації ризику, клініцисти отримують більш

Оригінальні дослідження

повне розуміння індивідуального серцево-судинного ризику. Цей підхід виходить за рамки традиційних факторів ризику, прокладаючи шлях до індивідуальних втручань і цілеспрямованих профілактичних заходів.

Включення андрогенного статусу в клінічні процеси ухвалення рішень підвищує точність оцінки ризику, полегшує персоналізовані стратегії догляду та сприяє досягненню головної мети покращення серцево-судинних результатів у чоловіків з ІХС.

References

1. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):56-528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659.
3. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nat Rev Genet.* 2017;18(6):331-44. DOI: 10.1038/nrg.2016.160.
4. Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011;97(11):870-5. DOI: 10.1136/hrt.2010.210757.
5. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):109-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485.
6. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2010;363(4):301-4. DOI: 10.1056/NEJMp1006304.
7. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
8. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMJ.* 2015;350:7594. DOI: 10.1136/bmj.g759.

Відомості про авторів

Ханюков О.О. – д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>.

Бучарський О.В. – аспірант каф. внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-0543-0512>

Information about the authors

Khaniukov O.O. – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Bucharskyi O. V. – post-graduate fellow, Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Надійшла до редакції 27.01.24
Рецензент – проф. Федорук О.С.
© О.О. Ханюков, О.В. Бучарський, 2024

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ІНФІКОВАНОЮ РАНОЮ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТИСЕПТИКА ТА ІМУНОМОДУЛЯТОРА

О.С. Хіміч

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

Ключові слова:

мікроорганізми, *S.aureus*,
P.aeruginosa, рани, інфіковані
рани, тварини, щури,
бластомуніл, декаметоксин.

Буковинський медичний
вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109).
С. 101-105.

DOI: 10.24061/2413-
0737.28.1.109.2024.16

E-mail: alex@khimich.org

Резюме. Незважаючи на великі досягнення при лікуванні ран, все ж таки актуально постає питання щодо розробки та пошуку нових лікарських засобів, нових лікарських протимікробних композицій, які б дали можливість покращити лікування інфікованих та гнійних ран у сучасних умовах.

Матеріал і методи. На базі кафедри мікробіології та віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова проведено експериментальне дослідження, яке полягало в мікробіологічній оцінці застосування імуномодулятора «бластомуніл» при лікуванні інфікованих ран у щурів. Під наркозом тваринам у міжлопатковій ділянці робили рану 1,5×1,5 см, інфікували її, а потім лікували шляхом внутрішньом'язового уведення бластомунілу, чи локального застосування його у вигляді монотерапії, чи в поєднанні з декаметоксином. Забір матеріалу з ран для мікробіологічного дослідження проводили на 3-, 7-, 10-ту та 14-ту доби з подальшим мікробіологічним дослідженням кількісного вмісту мікроорганізмів у рані та їх видовою ідентифікацією. Числові значення кількості мікроорганізмів у ранах виражали через десятковий логарифм колонієутворюючих одиниць у мл (lg КУО/мл).

Результати дослідження. Показники контамінації ран *S.aureus* на третю добу знижувались з 3-ї по 6-ту групу в 1.35, 1.32, 1.46, 1.49, 1.26 та 1.29 раза відповідно з найсуттєвішими показниками в 5-й (3.74±0.14 lg КУО/мл) та 6-й (2.48±0.45 lg КУО/мл) групах, які достовірно відрізнялись від контролю ($p<0.05$). Щодо *P.aeruginosa*, суттєве логарифмічне зниження мікробної контамінації спостерігали у групах 3-й (3.78±0.26 lg КУО/мл), 5-й (3.12±0.17 lg КУО/мл), 6-й (2.48±0.45 lg КУО/мл), а кратність зниження становила відповідно 1.37, 1.66 та 2.09 раза, і для 6-ї групи була достовірно найсуттєвішою ($p<0.05$). На 7-му добу у всіх групах спостерігали зниження числа КУО *S.aureus* та *P.aeruginosa* порівняно з контролем. Найбільш вагоме зниження рівня мікробної колонізації ран *S.aureus* виявили у групі 5-й (2.96±0.08 lg КУО/мл), а кратність її становила в 1.99 раза відповідно порівняно з контролем ($p<0.05$). Суттєве зниження колонізації ран умовно-патогенною грамнегативною паличкою *P.aeruginosa*, встановлено на 7-му добу у групах 5-й (2.32±0.36 lg КУО/мл) та 6-й (1.43±0.65 lg КУО/мл), кратність логарифмічного зниження контамінації була істотною та достовірною ($p<0.05$) та становила відповідно 2.0 та 3.26.

На 10-ту добу достовірно знизилось навантаження *S.aureus* у ранах у 3-6-й групах. Кратність у порівнянні з контролем визначили в 1.4, 1.54, 2.24, 2.2 раза відповідно з найкращим результатом у 5-й (2.06±0.04 lg КУО/мл) та 6-й (1.9±0.52 lg КУО/мл) групах. Для *P.aeruginosa* достовірне логарифмічне зниження мікробної колонізації визначили для груп 2-6-ї, а кратність порівняно з контролем – в 1.46, 1.38, 1.91, 1.86, 1.38 раза з найкращими показниками у групах 5-й (1.85±0.66 lg КУО/мл) та 6-й (1.9±0.52 lg КУО/мл) ($p<0.05$).

На 14-ту добу встановлено повну ерадикацію *S.aureus* та *P.aeruginosa* у ранах 3-6-ї груп. У другій групі рівень контамінації все ще зберігався на незначному рівні і становив 1.55±0.49 lg КУО/мл *S.aureus* та 1.04±0.2 lg КУО/мл *P.aeruginosa*, що в 4.2 та 5 разів менше, ніж у контрольній групі.

Висновок. Бластомуніл опосередковано, очевидно через імуномодулюючу дію, проявляє суттєві протимікробні властивості як при внутрішньом'язовому уведенні, так і при локальному застосуванні у вигляді монотерапії чи в комбінації з декасаном.

Оригінальні дослідження

MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF RATS WITH AN EXPERIMENTAL INFECTED WOUND USING AN ANTISEPTIC AND AN IMMUNOMODULATOR**O.S. Khimich**

Key words: microorganisms, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, wounds, infected wounds, animals, rats, blastomunyl, decamethoxine.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 1 (109). P. 101-105.

Resume. Despite the outstanding achievements in treating wounds, the question of the development and search of new medicines and new medicinal antimicrobial compositions, which would provide an opportunity to improve the treatment of infected and purulent wounds in modern conditions, is still relevant.

Material and methods. On the basis of the Department of Microbiology and the veterinary medical clinic of National Pyrogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine), an experimental study was conducted, which consisted of the microbiological evaluation of the use of the immunomodulator "Blastomunil" in the treatment of infected wounds in rats. Under anesthesia, a wound of 1.5x1.5 cm was made in the interscapular area of the animals. It was infected, and then it was treated by intramuscular injection of Blastomunyl, or its local application as monotherapy or in combination with Decamethoxine. The collection of material from the wounds for microbiological research was carried out for 3, 7, 10 and 14 days, followed by a microbiological study of the quantitative content of microorganisms in the wound and their species identification. Numerical values of the number of microorganisms in wounds were expressed as the decimal logarithm of colony-forming units per ml (lg CFU/ml).

Research results. Indicators of *S.aureus* wound contamination on the third day decreased from the 3rd to the 6th group by 1.35, 1.32, 1.46, 1.49, 1.26. and 1.29 times, respectively, with the most significant indicators in 5 (3.74±0.14 lg CFU/ml) and 6 (2.48±0.45 lg CFU/ml) groups, which were significantly different from the control ($p<0.05$). Regarding *P.aeruginosa*, a significant logarithmic decrease in microbial contamination was observed in groups 3 (3.78±0.26 lg CFU/ml), 5 (3.12±0.17 lg CFU/ml), 6 (2.48±0.45 lg CFU/ml), and the reduction was respectively, 1.37, 1.66 and 2.09 times, and for the 6th group was reliably the most significant ($p<0.05$). On the 7th day, a decrease in the number of *S.aureus* and *P.aeruginosa* CFU was observed in all groups compared to the control. The most significant decrease in the level of microbial colonization of *S.aureus* wounds was found in group 5 (2.96±0.08 lg CFU/ml), and its multiplicity was 1.99 times, respectively, compared to the control ($p<0.05$). A significant reduction in the colonization of wounds by the opportunistic gram-negative bacillus *P.aeruginosa* was established on the 7th day in groups 5 (2.32±0.36 lg CFU/ml) and 6 (1.43±0.65 lg CFU/ml), the multiplicity of logarithmic reduction of contamination was significant and reliable ($p<0.05$) and was 2.0 and 3.26, respectively.

On the 10th day, the load of *S.aureus* in wounds in groups 3-6 significantly decreased. Multiplicity compared to the control was determined in 1.4, 1.54, 2.24, 2.2 times, respectively, with the best result in 5 (2.06±0.04 lg CFU/ml) and 6 (1.9±0.52 lg CFU/ml) groups. For *P.aeruginosa*, a reliable logarithmic decrease in microbial colonization was determined for groups 2-6, and the multiplicity compared to the control was 1.46, 1.38, 1.91, 1.86, 1.38 times with the best indicators in groups 5 (1.85±0.66 lg CFU/ml) and 6 (1.9±0.52 lg CFU/ml) ($p<0.05$).

On the 14th day, complete eradication of *S.aureus* and *P.aeruginosa* was established in wounds of groups 3-6. In the second group, the level of contamination still remained at an insignificant level and was 1.55±0.49 lg CFU/ml *S.aureus* and 1.04±0.2 lg CFU/ml *P.aeruginosa*, which is 4.2 and 5 times less than in the control group.

Conclusion. Blastomunyl indirectly, apparently due to its immunomodulatory effect, exhibits significant antimicrobial properties, both when administered intramuscularly and when used locally as monotherapy or in combination with Decasan.

Вступ. Відомо, що рана — це будь-яке ушкодження, яке порушує структуру здорової тканини шкіри внаслідок хімічної, механічної, біологічної або термічної травми. Залежно від терміну загоєння рани,

вони бувають як гострі, так і хронічні [1]. Гострі рани зазвичай заживають без ускладнень протягом десяти днів; однак хронічні рани не проходять нормального процесу загоєння, зазвичай мають надмірне запалення, стійкі інфекції або утворення мікробної біоплівки та зберігаються довше шести тижнів [2–4]. Грампозитивні бактерії, такі як *Staphylococcus aureus* і *Enterococcus* spp, грамнегативні мікроорганізми, такі як *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter* spp, і грибки, такі як *Candida* spp і *Aspergillus* spp, є одними з переліку поширених патогенів, які можуть викликати гостру рану інфекції [5]. Для лікування ж ранової інфекції широко використовують різноманітні антисептики та антибіотики. Однак поряд із позитивним явищем їх використання, очевидним є і наростання резистентності різноманітних мікроорганізмів до антисептиків та антибіотиків [5,6]. За таких умов актуально постає питання щодо розробки та пошуку нових лікарських засобів, нових лікарських протимікробних композицій, які б дали можливість покращити лікування інфікованих та гнійних ран у сучасних умовах.

Мета дослідження – оцінити в експерименті ефективність лікування щурів з експериментальною інфікованою раною з використанням антисептика декаметоксину та імуномодулятора «бластомунілу».

Матеріал і методи. Дане дослідження розділено на дві частини. Спочатку нами проведено мікробіологічне дослідження антимікробної активності декаметоксину за наявності різного вмісту бластомунілу, який проводили макрометодом серійних розведень. Зокрема, зразок 1 – містив 0,6 мг бластомунілу в 4 мл розчину декаметоксину, зразок 2 – містив 0,6 мг бластомунілу у 8 мл розчину декаметоксину, зразок 3 – 0,6 мг бластомунілу в 10 мл розчину декаметоксину. Антимікробну активність досліджуваних зразків вивчали щодо референтних штамів *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35213, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *P. aeruginosa* ATCC 27853, а також щодо клінічних штамів умовно-патогенних мікроорганізмів музею живих культур бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, які були виділені від хворих рановими гнійно-запальними захворюваннями.

Досліджено бактеріостатичну та бактерицидну активність препарату декаметоксину (контроль), а також композиційних розчинів декаметоксину із бластомунілом шляхом визначення мінімальної бактеріостатичної (МБСК) та бактерицидної (МБЦК) концентрацій методом двократних серійних розведень [7, 8]. Порівняльну оцінку чутливості мікроорганізмів до досліджуваних зразків препаратів проводили за МБСК та МБЦК (у мкг/мл по декаметоксину) порівняно з відповідними показниками чутливості до контрольного розчину 0.02% декаметоксину (декасану).

Друга частина роботи полягала в мікробіологічній оцінці ефективності застосування окремо бластомунілу (внутрішньом'язово чи місцево), 0,02% декаметоксину (декасану) та комбінованої суміші

бластомунілу з декасаном, а саме – полягала у проведенні забору матеріалу з інфікованих та нагноєних ран у тварин (щурів), а далі – у вивченні мікробіологічної характеристики, виконанні видової та кількісної ідентифікації умовно-патогенних мікроорганізмів в умовах бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова.

Для експерименту залучено шість груп тварин (білі щури, масою 180-200 гр), яким під наркозом робили в міжлопатковій ділянці рану близько 1,5×1,5 см, інфікували її, а потім діяли таким чином: 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 (декасану) з накладанням стерильної марлевої пов'язки; V групу тварин лікували шляхом місцевого застосування декасану в комбінації з бластомунілом і також з накладанням стерильної марлевої пов'язки; VI групу тварин лікували шляхом однократного уведення внутрішньом'язово 0,12 мг бластомунілу на початку експерименту з подальшим щоденним місцевим лікуванням комбінації декасану та бластомунілу та накладанням стерильної марлевої пов'язки.

Забір матеріалу з ран для мікробіологічного дослідження проводили на 3-, 7-, 10-ту та 14-ту доби з подальшим мікробіологічним дослідженням кількісного вмісту мікроорганізмів у рані та їх видовою ідентифікацією. Числові значення кількості мікроорганізмів у ранах виражали через десятковий логарифм колонієутворюючих одиниць у мл (lg КУО/мл).

Для проведення статистичних розрахунків використано інтегральну систему STATISTICA® 5.5 (Stat Soft® Snc, USA), ліцензія за номером AXXR910A374605FA. Достовірність відмінності визначали з використанням t-критерію Стьюдента та U-критерію Манна Уїтні.

При підготовці даної експериментальної роботи для вивчення ранового процесу на тваринах, зокрема на щурах, у віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова протягом 2022-2023 років нами сформульовано основні засади проведення наукової роботи на основі відповідних міжнародних та українських документів, які були погоджені комітетом з біоетики нашого університету (витяг з протоколу № 3 засідання Комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І.Пирогова, від 3 квітня 2023р.).

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті дослідження встановлено, що уведення бластомунілу в кількості 0,3 мг/мл до 0,02 % розчину декаметоксину має певний антагоністичний вплив, що супроводжується достовірним зниженням бактеріостатичних ($p < 0,01$) та бактерицидних ($p < 0,001$) властивостей декаметоксину щодо золотистого стафілокока. Разом з тим, при створенні композиційного засобу з комплексними лікувальними

Оригінальні дослідження

властивостями оптимальним є використання 0,15 мг/мл бластомунілу та 0,02% розчину декаметоксину, що забезпечує ефективну протистафілококову антимікробну дію та додаткові біологічно активні лікувальні властивості.

Цікаві дані також отримали щодо встановлення вищих ефективних концентрацій тест-зразків (за декаметоксином), які забезпечували дію проти *Pseudomonas aeruginosa*. Зокрема, отримали наступні дані. Так, за наявності 0,3 та 0,15 мг/мл відзначали достовірне зниження бактеріостатичної дії антисептика в $1,88 \pm 0,33$ разів, про що свідчило зростання МБсК ($p < 0,01$). В обох досліджуваних тест-зразках із високим вмістом бластомунілу спостерігали аналогічне зниження бактерицидної активності декаметоксину в $1,38 \pm 0,13$ разів, про що свідчило достовірне зростання показників МБцК антисептика ($p < 0,01$). Зменшення вмісту бластомунілу до 0,075 мг/мл розчину антисептика, реєстрували відновлення антимікробної активності декаметоксину щодо клінічних штамів, про що свідчили показники МБсК, МБцК, які достовірно не відрізнялись від значень контрольного розчину ($p > 0,05$).

Виявивши такі закономірності для

стандартизованого підходу вивчення протимікробної дії комбінованого препарату декаметоксину та бластомунілу, для моделювання інфікованої гнійної рани вносили по 1 мл зависі суміші культур клінічних штамів *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* (доза 108 КУО/мл), виділених від пацієнтів з гнійно-запальними процесами та ідентифіковані знову ж таки в бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова. З метою виключення супутнього інфікування, перед будь-якою процедурою виконували контрольний забір мазків з поверхні рани.

У результаті вивчення мікробного обсіменіння ран дослідних тварин на першу добу після інфікування (до початку лікування) у кожній експериментальній групі не виявлено суттєвих відмінностей у колонізації *S.aureus* та *P. aeruginosa*. Рівень колонізації становив до 10^6 КУО/мл.

Кількісні показники мікробного заселення ран *S.aureus* та *P.aeruginosa* представлено в таблиці 1 та 2. Дані інтерпретовано через десятковий логарифм числа КУО (\lg КУО/мл). Порівняння проводили з контрольною групою №1.

Таблиця 1

Характеристика мікробної колонізації *S.aureus* експериментальних ран у динаміці

| Групи тварин | Мікробна колонізація <i>S.aureus</i> в рані, \lg КУО/мл | | | | |
|--------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 1-ша доба | 3-тя доба | 7-ма доба | 10-та доба | 14-та доба |
| Контроль | 6.85 ± 0.06 | 5.45 ± 0.2 | 5.7 ± 0.17 | 4.62 ± 0.12 | 6.51 ± 0.21 |
| 2-га група | 6.85 ± 0.01 | 5.15 ± 0.26 | 4.37 ± 0.29 | 4.37 ± 0.17 | 1.55 ± 0.49 |
| 3-тя група | 6.7 ± 0.07 | 4.05 ± 0.21 | 4.43 ± 0.03 | 3.31 ± 0.04 | 0 |
| 4-та група | 6.88 ± 0.03 | 4.13 ± 0.14 | 4.0 ± 0.37 | 3.0 ± 0.37 | 0 |
| 5-та група | 6.76 ± 0.05 | 3.74 ± 0.14 | 2.96 ± 0.08 | 2.06 ± 0.04 | 0 |
| 6-та група | 6.76 ± 0.05 | 3.67 ± 0.1 | 4.29 ± 0.1 | 2.1 ± 0.07 | 0 |

Таблиця 2

Характеристика мікробної колонізації *P. aeruginosa* експериментальних ран у динаміці

| Групи тварин | Мікробна колонізація <i>P. aeruginosa</i> в рані, \lg КУО/мл | | | | |
|--------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | 1-ша доба | 3-тя доба | 7-ма доба | 10-та доба | 14-та доба |
| Контроль | 6.59 ± 0.05 | 5.18 ± 0.28 | 4.66 ± 0.56 | 3.54 ± 0.49 | 5.2 ± 0.29 |
| 2-га група | 6.43 ± 0.16 | 5.44 ± 0.11 | 3.39 ± 0.4 | 3.5 ± 0.46 | 1.04 ± 0.2 |
| 3-тя група | 6.52 ± 0.06 | 3.78 ± 0.26 | 3.03 ± 0.19 | 2.42 ± 0.42 | 0 |
| 4-та група | 6.59 ± 0.13 | 4.42 ± 0.16 | 3.01 ± 0.18 | 2.57 ± 0.5 | 0 |
| 5-та група | 6.65 ± 0.07 | 3.12 ± 0.17 | 2.32 ± 0.36 | 1.85 ± 0.66 | 0 |
| 6-та група | 6.67 ± 0.11 | 2.48 ± 0.45 | 1.43 ± 0.65 | 1.9 ± 0.52 | 0 |

Отже, аналізуючи показники контамінації ран золотистим стафілококом на третю добу, слід відзначити логарифмічне її зниження у групах з 3-ї по 6-ту в 1.35, 1.32, 1.46, 1.49, 1.26 та 1.29 разів відповідно з найсуттєвішими показниками у 5-й (3.74 ± 0.14 \lg КУО/мл) та 6-й (2.48 ± 0.45 \lg КУО/мл) групах, які достовірно відрізнялись від контролю ($p < 0.05$). Щодо *P.aeruginosa*, суттєве логарифмічне зниження мікробної контамінації спостерігали у групах 3-й (3.78 ± 0.26 \lg КУО/мл), 5-й (3.12 ± 0.17 \lg КУО/мл), 6-й (2.48 ± 0.45 \lg КУО/мл), а кратність зниження становила відповідно 1.37, 1.66 та 2.09 разів, і для 6-ї групи була достовірно найсуттєвішою ($p < 0.05$).

На 7-му добу у всіх групах спостерігали зниження числа КУО *S.aureus* та *P.aeruginosa* порівняно з контролем. Найбільш вагоме зниження рівня мікробної колонізації ран *S.aureus* виявили у групі 5-й (2.96 ± 0.08 \lg КУО/мл), а кратність її становила у 1.99 разів відповідно порівняно з контролем ($p < 0.05$). Суттєве зниження колонізації ран умовно-патогенною грамнегативною паличкою *P.aeruginosa*, встановлено на 7-му добу у групах 5-й (2.32 ± 0.36 \lg КУО/мл) та 6-й (1.43 ± 0.65 \lg КУО/мл), кратність логарифмічного зниження контамінації була істотною та достовірною ($p < 0.05$) та становила відповідно 2.0 та 3.26.

На 10-ту добу достовірно знизилось навантаження

S.aureus у ранах у 3-6-й групах. Кратність порівняно з контролем визначили в 1.4, 1.54, 2.24, 2.2 рази відповідно з найкращим результатом у 5-й (2.06 ± 0.04 ІгКУО/мл) та 6-й (1.9 ± 0.52 ІгКУО/мл) групах. Для *P.aeruginosa* достовірне логарифмічне зниження мікробної колонізації визначили для груп 2-6-ї, а кратність порівняно з контролем – у 1.46, 1.38, 1.91, 1.86, 1.38 рази з найкращими показниками у групах 5-й (1.85 ± 0.66 Іг КУО/мл) та 6-й (1.9 ± 0.52 Іг КУО/мл) ($p < 0.05$).

На 14-ту добу встановлено повну ерадикацію *S.aureus* та *P.aeruginosa* у ранах 3-6-ї груп. У другій групі рівень контамінації все ще зберігався на незначному рівні і становив 1.55 ± 0.49 Іг КУО/мл

S.aureus та 1.04 ± 0.2 Іг КУО/мл *P.aeruginosa*, що в 4.2 та 5 разів менше, ніж у контрольній групі.

Висновок. За результатами мікробіологічного дослідження, можемо зробити висновок про те, що бластомуніл опосередковано, очевидно через імуномодулюючу дію, проявляє суттєві протимікробні властивості як при внутрішньому зовнішньому введенні, так і при локальному застосуванні у вигляді монотерапії чи в комбінації з декасаном.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані спонукають до подальших досліджень ефективності застосування бластомунілу, проводячи морфологічні та патогістологічні дослідження.

References

1. Pang C, Ibrahim A, Bulstrode NW, Ferretti P. An overview of the therapeutic potential of regenerative medicine in cutaneous wound healing. *Int Wound J*. 2017;14(3):450-59. DOI: 10.1111/iwj.12735.
2. Atkin L. Chronic wounds: the challenges of appropriate management. *Br J Community Nurs*. 2019;24(9):26-32. DOI: 10.12968/bjcn.2019.24.sup9.s26.
3. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):19-25. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2006.12.005.
4. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2015;4(9):560-82. DOI: 10.1089/wound.2015.0635.
5. Sen CK. Human wound and its burden: Updated 2022 compendium of estimates. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2023;12(12):657-70. DOI: 10.1089/wound.2023.0150.
6. Zhelev G. Bacterial resistance to antiseptics and disinfectants – minireview. *Bulg J Vet Med*. 2021;24(3):307-16. DOI: 10.15547/bjvm.2019-0085.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Approved Standard, 11th ed., 2018. CLSI standard M07. Wayne, PA, USA.
8. Laura M Koeth, Linda A Miller. *Antimicrobial Susceptibility Test Methods: Dilution and Disk Diffusion Methods*, Manual of Clinical Microbiology, 13th Edition, 2023. ASM Press, Washington, DC. DOI: 10.1128/9781683670438.MCM.ch73.

Відомості про авторів

Хіміч О.С. – асистент 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>.

Information about the author

Khymich O.S. – 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>.

Надійшла до редакції 17.01.24
Рецензент – проф. Ткачук С.С.
© О.С. Хіміч, 2024

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ЯК МАРКЕР ПРОГРЕСУВАННЯ УРАЖЕНЬ НИРОК У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ

Л.О. Зуб, Б.В. Горбан, І.О. Буздуган

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: COVID-19, ураження нирок, морфо-функціональні зміни еритроцитів.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 106-111.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.17

E-mail:
love22031996@gmail.com

Резюме. Патологія морфо-функціонального стану еритроцитів впливає не тільки на реологічні властивості крові, а ще й на різноманітні регуляторні процеси, що забезпечують мікроциркуляцію, зокрема, і в нирках. Зміни морфо-функціонального стану еритроцитів спричиняють патологічний вплив на мембрани та рецептори клітин нирок, що призводить до негативних розладів їх життєдіяльності та функціонування.

Мета. Дослідити морфо-функціональний стан еритроцитів у хворих з ураженням нирок, що перенесли COVID-19.

Матеріал і методи. Було обстежено 75 хворих у віці 45-65 років з ураженням нирок, які перенесли COVID середньої тяжкості 8-12 місяців тому. Усі пацієнти вже мали ХХН 1-2 ст. Було сформовано групи дослідження та групи контролю (пацієнти з відповідною нозологією, які не хворіли на COVID): I – гломерулонефрит (ХГН); II – пієлонефрит (ХПН); III – діабетична нефропатія 4 ст. (ДН). Всі пацієнти мали протокольне дослідження нефрологічних пацієнтів, а також ми дослідили у них морфо-функціональні властивості еритроцитів (індекс деформабельності еритроцитів (ІДЕ), відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС), пероксидний гемоліз еритроцитів (ПГЕ) за допомогою фільтраційних методів.

Результати дослідження. Зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів можуть свідчити про прогресуючий перебіг захворювань нирок у хворих, які перенесли COVID. Це проявилось зменшенням індексу деформабельності еритроцитів, більш як на 40% у хворих на ХГН та удвічі у хворих з ДН, а також вірогідним підвищенням відносної в'язкості еритроцитарної суспензії, що було в 2 рази вищим у групі з ХГН та у 3 рази вищим у групі з ДН за відповідні показники у групі з ХПН. Виявлено зворотню кореляційну залежність між добовою протеїнурією та ІДЕ у хворих з ХХН після COVID ($r=-0,59$) ($p=0,041$), а також відповідну пряму залежність між ПГЕ та добовою протеїнурією ($r=0,68$) ($p=0,038$) та між ВВЕС з добовою протеїнурією ($r=0,76$) ($p=0,035$).

Висновки. Зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів були глибшими у хворих на ДН та ХГН після перенесеного COVID, ніж у пацієнтів з ХПН. Виявлено кореляцію між показниками морфо-функціональних властивостей еритроцитів та добовою протеїнурією.

Показники морфо-функціональних властивостей еритроцитів – ВВЕС, ІДЕ та ПГЕ можуть бути маркерами прогресування ХХН у хворих, які перенесли COVID середньої важкості.

MORPHO-FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES AS A MARKER OF THE PROGRESS OF KIDNEY INJURIES IN PATIENTS WHO HAD CORONAVIRUS DISEASE

L.O. Zub, B.V. Horban, I.O. Buzdugan

Key words: COVID-19, kidney injury, morpho-functional changes of erythrocytes.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 1 (109). P. 106-111.

Resume. Pathology of the morpho-functional state of erythrocytes affects the rheological properties of blood and various regulatory processes that ensure microcirculation in the kidneys. Changes in the morpho-functional state of erythrocytes are the cause of pathological effects on the membranes and receptors of kidney cells. It leads to adverse disorders of vital activity and functioning of the kidneys.

Aim. The paper aims to investigate the morpho-functional state of erythrocytes in patients with kidney damage who were sick with COVID-19.

Material and methods. 75 patients aged 45-65 years with kidney damage who suffered from moderate COVID 8-12 months ago were examined. Research groups and control groups were formed (patients with appropriate nosology who did not suffer from COVID): I – glomerulonephritis; II – pyelonephritis; III – diabetic nephropathy of the 4th century. All patients had a protocol examination of nephrological patients, and we also examined the morpho-functional properties of erythrocytes (the deformability index of erythrocytes, peroxide hemolysis of erythrocytes and the relative viscosity of the erythrocyte suspension using filtration methods).

Results. Changes in the morpho-functional properties of erythrocytes may indicate the progressive course of kidney diseases in patients who have undergone COVID. It manifested by a decrease in the deformability index of erythrocytes, by more than 40% in patients with glomerulonephritis and twice in patients with diabetic nephropathy, as well as a probable increase in the relative viscosity of the erythrocyte suspension, which was 2 times higher in the group with glomerulonephritis and 3 times higher in the group with diabetic nephropathy compared with pyelonephritis. An inverse correlation between daily proteinuria and the index of deformability of erythrocytes in patients with chronic kidney disease (CKD) after COVID ($r=-0.59$) ($p=0.041$), as well as a direct correlation between peroxide hemolysis of erythrocytes and daily proteinuria ($r=0.68$) ($p=0.038$) and between the relative viscosity of the erythrocyte suspension with daily proteinuria ($r=0.76$) ($p=0.035$) were detected.

Conclusions. Changes in the morpho-functional properties of erythrocytes were more profound in patients with diabetic nephropathy and glomerulonephritis after experiencing COVID than in patients with pyelonephritis. A correlation was found between indicators of morpho-functional properties of erythrocytes and daily proteinuria. Indicators of the morpho-functional properties of erythrocytes can be markers of the progression of CKD in patients who have experienced moderate COVID.

Вступ. На сьогодні Україна має вже значний досвід коронавірусної пандемії. Як видно, ні одна, навіть економічно високорозвинута країна світу, не змогла надати захист своєму населенню від нової вірусної хвороби COVID-19. На кінець 2021 року світ має 1,9 млн. летальних випадків, зумовлених COVID. Ураження нирок внаслідок COVID-19 є переважно вторинними, обумовленими розвитком гіпоксії, ішемії, ДВЗ-синдрому у разі тяжкого перебігу хвороби [4, 14, 15, 18].

На даний час широко досліджуються різні аспекти синдрому розладів клітинних функцій при нирковій патології, яка пов'язана з Коронавірусною хворобою, що свідчить про значну роль реологічних властивостей крові та мікроциркуляторного стану, патології клітинних мембран, зокрема еритроцитів, що сприяє розвитку вищевказаних змін [11, 13, 17, 19]. Патологія морфо-функціонального стану еритроцитів впливає не тільки на реологічні властивості крові, а ще й на різноманітні регуляторні процеси, що забезпечують мікроциркуляцію, зокрема, і в нирках. Зміни морфо-функціонального стану еритроцитів спричиняють патологічний вплив на мембрани та рецептори клітин нирок, що призводить до негативних розладів їх життєдіяльності та функціонування [1, 2, 7, 12, 16].

Еритроцитам належить головна роль в процесах транскапілярного обміну. Маленький еритроцит виступає унікальним об'єктом вивчення механізмів регуляції клітинного метаболізму в умовах пристосування до факторів зовнішнього середовища. Дуже важливим є збереження еластичності еритроцита

для відмінного виконання його функцій [3, 5, 6, 9, 18]. Рухаючись в капілярах, діаметр яких засто менший за діаметр еритроцита, він повинен пристосовуватись, змінюючи свою конфігурацію. Найбільш важливе значення в процесі деформації еритроцитів відіграє стан їх мембран [7, 8, 10].

Отже, стан фізико-хімічних властивостей еритроцитарних мембран може бути інформативним маркером порушення мікроциркуляції, в тому числі і ниркового, що визначає важливість дослідження ролі морфо-функціональних змін еритроцитів при ураженні нирок у хворих, які перенесли Коронавірусну інфекцію.

Метою даного дослідження було дослідити морфо-функціональний стан еритроцитів у хворих з ураженням нирок, що перенесли COVID-19.

Матеріал і методи. Для реалізації поставленої мети було обстежено 75 хворих у віці 45-65 років з ураженням нирок, які перенесли COVID середньої тяжкості 8-12 місяців тому. Усі пацієнти вже мали ХХН 1-2 ст. Було сформовано групи дослідження та групи контролю (пацієнти з відповідною нозологією, які не хворіли на COVID): I – гломерулонефрит (ХГН) (26 осіб) (контроль – 20 осіб); II – пієлонефрит (ХПН) (24 особи) (контроль – 20 осіб); III – діабетична нефропатія 4 ст. (ДН) (25 осіб) (контроль – 19 осіб). Проведено порівняльну характеристику з контролем у кожній групі дослідження. Також було обстежено 20 здорових осіб. Всім пацієнтам було проведено загальноприйняте протокольне дослідження нефрологічних пацієнтів, а також хворим було досліджено морфо-функціональні властивості

Наукові огляди

еритроцитів, які оцінювали за допомогою індексу деформабельності еритроцитів (ІДЕ), пероксидного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) і відносної в'язкості еритроцитів (ВВЕС), в (у.о.) за допомогою фільтраційних методів за методикою М.Ю.Коломойця - В.М.Ходоровського, О.Ф.Пирогової, В.Д.Джорджикія в модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикувої (1998). Пероксидний гемоліз еритроцитів (ПГЕ) - за методом Н.О. Григорович та О.С. Мавричева (2010). Статистичну обробку даних дослідження проводили з попередньою перевіркою на нормальність розподілу з використанням критерію Уїлкі-Шапіро, в такому разі використовували параметричні методи статистичного аналізу – критерій Стюдента. Показники виведені у вигляді середніх значень з їх середніми похибками ($M \pm m$). За достовірні вважали різницю при $p < 0,05$.

Дане дослідження виконане відповідно до етичних норм Гельсинської декларації перегляду 2008 року.

Результати дослідження та їх обговорення.

При оцінці результатів дослідження виявлено зміни у всіх групах хворих у порівнянні з нормою та контролем, хоча у груп контролю також було виявлено зміни. Виразене зниження показників ІДЕ відбулося у пацієнтів з хронічним гломерулонефритом, які перенесли COVID середньої тяжкості 8-12 місяців тому порівняно з відповідними результатами інших досліджуваних груп ($p < 0,05$). У контрольній групі з ХГН показники ІДЕ також були значно нижчі від норми, але при порівнянні з відповідними даними у хворих після COVID, виявлено достовірні відмінності ($p < 0,05$) (табл.1).

Необхідно відмітити, що показники ВВЕС та ПГЕ були значно підвищені у порівнянні з нормою в обох групах з ХГН ($p < 0,05$), але у хворих з ХГН після COVID спостерігали найвищий рівень показників як ВВЕС, так і ПГЕ.

При аналогічному дослідженні групи з ХПН виявлено схожі зміни, які були менш вираженими (табл.2).

Вірогідними відносно норми були зміни усіх морфо-функціональних показників хворих з ХПН, які перенесли COVID ($p < 0,05$), але тільки ВВЕС були достовірно вищими у порівнянні з групою ХПН без COVID в анамнезі ($p < 0,05$). Показники хворих з ХПН без COVID не відрізнялися від нормальних величин ($p > 0,05$).

Результати нашого дослідження хворих III групи (з ДН) показали найвираженіші зміни морфо-функціонального стану еритроцитів. Так, показники усіх досліджуваних груп та груп контролю були достовірно вищі за норму ($p < 0,05$) (табл.3).

При проведенні дослідження нами було помічено зв'язок між величинами морфо-функціональних показників усіх досліджуваних пацієнтів, що перенесли COVID та рівнем добової протеїнурії. При проведенні кореляційного аналізу ми підтвердили наше припущення. Так, з рисунку 1 видно зворотній кореляційний зв'язок між добовою протеїнурією та показниками ІДЕ ($r = -0,59$) ($p < 0,05$), та прямий зв'язок між добовою протеїнурією та ПГЕ ($r = 0,68$) ($p < 0,05$), між показниками ВВЕС та добовою протеїнурією було відмічено прямий зв'язок ($r = 0,76$) ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таблиця 1.

Характеристика показників морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих на хронічний гломерулонефрит, які перенесли COVID ($M \pm m$, n)

| Показники | Здорові без анамнезу COVID (n=20) | ХГН без анамнезу COVID (n=26) | ХГН після COVID (n=20) |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| ІДЕ (ум.од.) | 2,03±0,04 | 1,77±0,02* p<0,05 | 1,25±0,04*^ p<0,05 |
| ВВЕС (ум.од.) | 1,37±0,02 | 2,31±0,02* p<0,05 | 2,53±0,02*^ p<0,05 |
| ПГЕ (%) | 4,59±0,42 | 7,85±0,22* p<0,05 | 9,12±0,22*^ p<0,05 |
| Примітки: * - достовірність у порівнянні з групою здорових осіб ^ - достовірність у порівнянні з групою без COVID | | | |

Таблиця 2.

Характеристика показників морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих на хронічний пієлонефрит, які перенесли COVID ($M \pm m$, n)

| Показники | Здорові без анамнезу COVID (n=20) | ХПН без анамнезу COVID (n=26) | ХПН після COVID (n=20) |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| ІДЕ (ум.од.) | 2,03±0,04 | 1,99±0,03 p>0,05 | 1,92±0,03* p<0,05 |
| ВВЕС (ум.од.) | 1,37±0,02 | 1,36±0,02 p>0,05 | 1,59±0,03*^ p<0,05 |
| ПГЕ (%) | 4,59±0,42 | 4,55±0,22 p>0,05 | 4,89±0,23* p<0,05 |
| Примітки: * - достовірність у порівнянні з групою здорових осіб ^ - достовірність у порівнянні з групою без COVID | | | |

Таблиця 3.

Характеристика показників морфо-функціонального стану еритроцитів у хворих на діабетичну нефропатію, які перенесли COVID(M±m, n)

| Показники | Здорові без анамнезу COVID (n=20) | ДН без анамнезу COVID (n=26) | ДН після COVID (n=20) |
|---------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| ІДЕ (ум.од.) | 2,03±0,04 | 1,59±0,32* p<0,05 | 1,23±0,04*^ p<0,001 |
| ВВЕС (ум.од.) | 1,37±0,02 | 2,55±0,03* p<0,05 | 2,73±0,02*^ p<0,05 |
| ПГЕ (%) | 4,59±0,42 | 7,99±0,22* p<0,05 | 10,11±0,22*^ p<0,001 |

Примітки: * - достовірність у порівнянні з групою здорових осіб
^ - достовірність у порівнянні з групою без COVID

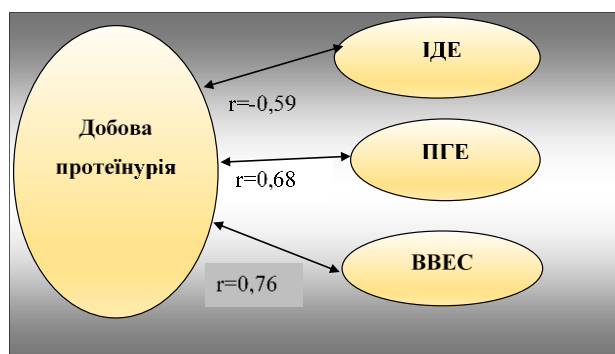


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між морфо-функціональними показниками еритроцитів та рівнем добової протеїнурії у хворих з ураженням нирок, які перенесли COVID.

Таким чином, результати проведеного дослідження та їх аналіз показали, що зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів можуть свідчити про прогресуючий перебіг захворювань нирок у хворих, які перенесли COVID. З дослідження видно, що COVID навіть середнього ступеня важкості може призводити до зміни характеру перебігу хвороб нирок, а саме пришвидшити прогресування патологічних змін. Дослідження показало, що найбільш виражені зміни з боку морфо-функціонального стану еритроцитів крові були виявлені у хворих з ДН. Це доводить, що дана категорія хворих є найбільш вразливою внаслідок COVID та потребує найбільшої уваги та диспансерного нагляду. Дещо менш виражені, але значні порушення виявлено у хворих на ХГН, які також потребують окремої

уваги з боку нефролога та терапевта при подальшому веденні таких пацієнтів.

Відомо, що протеїнурія – це основний фактор прогресування хвороб нирок. За допомогою досліджених кореляційних зв'язків показників ІДЕ, ПГЕ та ВВЕС виявлено та доведено, що зміни морфо-функціонального стану еритроцитів можуть впливати на пришвидшення прогресування хвороб нирок, а досліджувані показники можуть бути маркерами прогресування хронічної хвороби нирок.

Висновки.

1. Виявлено вірогідні зміни морфо-функціональних властивостей еритроцитів, які були значно глибшими у хворих на ДН та ХГН після перенесеного COVID, ніж у відповідних пацієнтів з ХПН, що проявилось вірогідним зменшенням індексу деформабельності еритроцитів (ІДЕ), більш як на 40% у хворих на ХГН та удвічі у хворих з ДН, а також вірогідним підвищенням відносної в'язкості еритроцитарної суспензії (ВВЕС), що було в 2 рази вищим у групі з ХГН та у 3 рази вищим у групі з ДН за відповідні показники у групі з ХПН.

2. Виявлено зворотню кореляційну залежність між добовою протеїнурією та ІДЕ у хворих з ХХН після COVID ($r=-0,59$) ($p=0,041$), а також відповідну пряму залежність між ПГЕ та добовою протеїнурією ($r=0,68$) ($p=0,038$) та між ВВЕС з добовою протеїнурією ($r=0,76$) ($p=0,035$).

3. Показники морфо-функціональних властивостей еритроцитів – ВВЕС, ІДЕ та ПГЕ можуть бути маркерами прогресування ХХН у хворих, які перенесли COVID середньої важкості.

Список літератури

1. Ацентьєва МС, Безрук ТО. Индекс деформабельности эритроцитов у хворих на діабетичну нефропатію III-IV стадії з супутнім ожирінням. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;6:89-90.
2. Король Т. Клітинні механізми еритродієрезу. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2020;82:14-35. DOI: 10.30970/vlubs.2020.82.02
3. Москалюк П. Оксидантно-протиоксидантний гомеостаз та морфо-функціональні властивості еритроцитів на тлі застосування метеоспазмилу та карведилолу у хворих на токсичні форми зобу із синдромом подразненого кишківнику. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. 2013;2:147-55.
4. Arandjelovic S, Ravichandran KS. Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. Nat Immunol. 2015;16(9):907-17. DOI: 10.1038/ni.3253
5. Arashiki N, Kimata N, Manno S, Mohandas N, Takakuwa Y. Membrane peroxidation and methemoglobin formation are both necessary for band 3 clustering: mechanistic insights into human erythrocyte senescence. Biochemistry. 2013;52(34):5760-9. DOI: 10.1021/bi400405p

Наукові огляди

6. Catan A, Turpina C, Diotela N, Patche J, Guerin-Dubourg A, Debussche X, et al. Aging and glycation promote erythrocyte phagocytosis by human endothelial cells: Potential impact in atherothrombosis under diabetic conditions. *Atherosclerosis*. 2019;291:87-98. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.015
7. Chávez-Valencia V, Orizaga-de-la-Cruz C, Lagunas-Rangel FA. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: Pathogenesis, Clinical Characteristics, Therapy, and Mortality. *Diseases* [Internet]. 2022[cited 2024 Jan 28];10(3):53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9397016/pdf/diseases-10-00053.pdf> DOI: 10.3390/diseases10030053
8. Ciana A, Achilli C, Gaur A, Minetti G. Membrane remodelling and vesicle formation during ageing of human red blood cells. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(3):1127-38. DOI: 10.1159/000478768
9. Ciana A, Achilli C, Minetti G. Spectrin and other membrane-skeletal components in human red blood cells of different age. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(3):1139-52. DOI: 10.1159/000478769
10. Ensink MA, Brajovich MEL, Borrás SEG, Cotruello CM, Biondi CS. Erythrocyte senescent markers by flow cytometry. *Open Journal of Blood Diseases*. 2019;9(3):47-59. DOI: 10.4236/ojbd.2019.93006
11. Gompper G, Fedosov DA. Modeling microcirculatory blood flow: current state and future perspectives. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8(2):157-68. DOI: 10.1002/wsbm.1326
12. Lanotte L, Mauer J, Mendez S, Fedosov DA, Fromental JM, Claveria V, et al. Red cells' dynamic morphologies govern blood shear thinning under microcirculatory flow conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(47):13289-94. DOI: 10.1073/pnas.1608074113
13. Mairbäurl H. Neocytolysis: how to get rid of the extra erythrocytes formed by stress erythropoiesis upon descent from high altitude. *Front Physiol* [Internet]. 2018[cited 2024 Feb 01];9:345. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896414/pdf/fphys-09-00345.pdf> DOI: 10.3389/fphys.2018.00345
14. Melville NA. Nephrologists on Lessons Learned With Kidney Disease in COVID-19. *Medscape* [Internet]. 2020[cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/928346?form=fpf>
15. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int*. 2020;97(5):824-8. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.001
16. Павлюкович НД. В'язкість суспензії еритроцитів у хворих на серцеву недостатність на тлі коморбідності. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;2(1):114-7. DOI: 10.26693/jmbs02.01.114
17. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Critical Care* [Internet]. 2020[cited 2024 Feb 01];24(1):144. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02872-z> DOI: 10.1186/s13054-020-02872-z
18. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
19. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020[cited 2024 Jan 28];382(17):e38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161262/pdf/NEJMc2007575.pdf> DOI: 10.1056/nejmc2007575

References

1. Akentieva MS, Bezruk TO. Indeks deformabel'nosti erytrotsytiv u khvorykh na diabetychnu nefropatiiu III-IV stadii z suputnim ozhyrinniam [Index of erythrocyte deformability in patients with diabetic nephropathy stage III-IV with concomitant obesity]. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2013;6:89-90. (in Ukrainian)
2. Korol T. Klitynni mekhanizmy erytrodierezu [Cellular mechanisms of erythrodiuresis]. *Visnyk of the Lviv University. Series Biology*. 2020;82:14-35. DOI: 10.30970/vlubs.2020.82.02 (in Ukrainian)
3. Moskaliuk II. Oksydantno-protyoksydantnyi homeostaz ta morfo-funktsionalni vlastyivosti erytrotsytiv na tli zastosuvannia meteospazmilu ta karvedylolu u khvorykh na toksychni formy zobu iz syndromom podraznenoho kyshkivnyku [The oxidant-antioxidant homeostasis and morpho-functional properties of erythrocytes in the use of meteospasmit and carvedilol in patients with toxic forms of goiter with irritable bowel syndrome]. *Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology*. 2013;2:147-55. (in Ukrainian)
4. Chávez-Valencia V, Orizaga-de-la-Cruz C, Lagunas-Rangel FA. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: Pathogenesis, Clinical Characteristics, Therapy, and Mortality. *Diseases* [Internet]. 2022[cited 2024 Jan 28];10(3):53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9397016/pdf/diseases-10-00053.pdf> DOI: 10.3390/diseases10030053
5. Arandjelovic S, Ravichandran KS. Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. *Nat Immunol*. 2015;16(9):907-17. DOI: 10.1038/ni.3253
6. Arashiki N, Kimata N, Manno S, Mohandas N, Takakuwa Y. Membrane peroxidation and methemoglobin formation are both necessary for band 3 clustering: mechanistic insights into human erythrocyte senescence. *Biochemistry*. 2013;52(34):5760-9. DOI: 10.1021/bi400405p
7. Catan A, Turpina C, Diotela N, Patche J, Guerin-Dubourg A, Debussche X, et al. Aging and glycation promote erythrocyte phagocytosis by human endothelial cells: Potential impact in atherothrombosis under diabetic conditions. *Atherosclerosis*. 2019;291:87-98. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.015
8. Ciana A, Achilli C, Gaur A, Minetti G. Membrane remodelling and vesicle formation during ageing of human red blood cells. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(3):1127-38. DOI: 10.1159/000478768
9. Ciana A, Achilli C, Minetti G. Spectrin and other membrane-skeletal components in human red blood cells of different age. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(3):1139-52. DOI: 10.1159/000478769
10. Ensink MA, Brajovich MEL, Borrás SEG, Cotruello CM, Biondi CS. Erythrocyte senescent markers by flow cytometry. *Open Journal of Blood Diseases*. 2019;9(3):47-59. DOI: 10.4236/ojbd.2019.93006
11. Gompper G, Fedosov DA. Modeling microcirculatory blood flow: current state and future perspectives. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2016;8(2):157-68. DOI: 10.1002/wsbm.1326
12. Lanotte L, Mauer J, Mendez S, Fedosov DA, Fromental JM, Claveria V, et al. Red cells' dynamic morphologies govern blood shear thinning under microcirculatory flow conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(47):13289-94. DOI: 10.1073/pnas.1608074113

10.1073/pnas.1608074113

13. Mairbäurl H. Neocytolysis: how to get rid of the extra erythrocytes formed by stress erythropoiesis upon descent from high altitude. *Front Physiol* [Internet]. 2018[cited 2024 Feb 01];9:345. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5896414/pdf/fphys-09-00345.pdf> DOI: 10.3389/fphys.2018.00345

14. Melville NA. Nephrologists on Lessons Learned With Kidney Disease in COVID-19. *Medscape* [Internet]. 2020[cited 2024 Jan 29]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/928346?form=fpf>

15. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 Epidemic and Kidneys. *Kidney Int*. 2020;97(5):824-8. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.001

16. Pavliukovych ND. V'iazkist suspenszii erytrotsytyv u khvorykh na sertsevu nedostatnist na tli komorbidnosti [Viscosity of the erythrocyte's suspension in patients with heart failure based on comorbidity]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2017;2(1):114-7. DOI: 10.26693/jmbs02.01.114 (in Ukrainian)

17. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Critical Care* [Internet]. 2020[cited 2024 Feb 01];24(1):144. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02872-z> DOI: 10.1186/s13054-020-02872-z

18. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003

19. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020[cited 2024 Jan 28];382(17):e38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161262/pdf/NEJMc2007575.pdf> DOI: 10.1056/nejmc2007575

Відомості про авторів

Зуб Лілія Олексіївна – д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету. ORCID - 0000-0001-8909-8224.

Буздуган Інна Олексіївна – канд. мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини БДМУ. ORCID – 0000-0002-4599-2360.

Горбан Богдана Василівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, лікар. ORCID – 0000-0001-9620-3600

Information about the authors

Zub Lilia Oleksiivna – Doctor of Medicine, Professor at the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID – 0000-0001-8909-8224.

Buzdugan Inna Oleksiivna – PhD, Assistant at the Department of internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID – 0000-0002-4599-2360.

Horban Bohdana V. – doctor, postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID – 0000-0001-9620-3600.

Надійшла до редакції 14.01.24

Рецензент – проф. Зайцев В.І.

© Л.О. Зуб, Б.В. Горбан, І.О. Буздуган, 2024

БОРЕЛІОЗНА ЛІМФОЦИТОМА У ДИТИНИ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК**Г.О. Литвин, О.Б. Надрага, О.М. Зінчук, Л.Я. Дубей, Т.В. Покровська**

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

Ключові слова: Лайм-бореліоз, іксодові кліщі, імуноблот, бореліозна лімфоцитоза, діти, хвороба Лайма, ІФА, інтерлейкін-6.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 112-116.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.18

E-mail:

golytvyn2012@gmail.com
nadruga09@gmail.com
olz@ukr.net
dubey@ukr.net
t.pokrovska@gmail.com

Резюме. Лайм-бореліоз – це мультисистемне інфекційне захворювання, яке виникає внаслідок інфікування бактеріями комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Перебіг захворювання характеризується трьома стадіями: ранньою локалізованою, ранньою дисемінованою та пізньою. Однією з рідкісних форм ранньої дисемінованої стадії хвороби Лайма у дітей є лімфоцитоза.

Нами описано клінічний випадок бореліозної лімфоцитоза, спричиненої поєднанням трьох видів борелій (*Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*) у дівчинки 6 років. Захворювання маніфестувало з множинної мігруючої еритеми в ділянці обличчя дитини, яку було прийнято за алергічний дерматит. Укусу кліща, в анамнезі, у дитини, зі слів батьків, не було. Діагноз підтверджено методом ІФА та імуноблотаналізом. Пацієнтці було призначено лікування доксицикліном упродовж 21 дня по 50 мг 2 р/д. Через три тижні після початку антибіотикотерапії спостерігалась повна регресія лімфоцитоза.

Мета дослідження – привернути увагу лікарів-практиків різних спеціальностей до рідкісних форм Лайм-бореліозу на тлі відсутності верифікованого факту присмокування кліща.

Матеріал і методи. Підтвердження діагнозу методом ІФА та імуноблотаналізом.

Результати дослідження. Представлений клінічний випадок бореліозної лімфоцитоза, спричиненої поєднанням трьох видів борелій (*Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*) у дівчинки 6 років. Захворювання маніфестувало з множинної мігруючої еритеми в ділянці обличчя дитини, яку було прийнято за алергічний дерматит. Укусу кліща, в анамнезі, у дитини, зі слів батьків, не було. Діагноз підтверджено методом ІФА та імуноблотаналізом. Пацієнтці було призначено лікування доксицикліном упродовж 21 дня по 50 мг 2 р/д. Через три тижні після початку антибіотикотерапії спостерігалась повна регресія лімфоцитоза.

Висновки. У лікарів різних спеціальностей виникають труднощі щодо діагностики хвороби Лайма в різних її стадіях, особливо у дітей з обтяженим алергічним анамнезом. Представленим клінічним випадком хочемо підкреслити важливість ранньої та вчасної діагностики хвороби Лайма, зокрема при відсутності епізоду присмокування кліща в анамнезі.

BORRELIAL LYMPHOCYTOMA IN A CHILD. CLINICAL CASE**H. Lytvyn, A. Nadraga, A. Zinchuk, L. Dubey, T. Pokrovska**

Key words: Lyme borreliosis, Ixodes ticks, immunoblot analysis, borrelial lymphocytoma, children, Lyme disease, ELISA, interleukin-6.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 1 (109). P. 112-116.

Resume. Lyme borreliosis is a multisystem infectious disease caused by bacteria of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex. The course of the disease is characterized by three stages: early localized, early disseminated and late disseminated. One of the rare forms of the early disseminated stage of Lyme disease in children is lymphocytoma. We present a clinical case of borrelial lymphocytoma caused by a combination of three types of *Borrelia* (*Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*) in a 6-year-old girl. The disease manifested as multiple migratory erythema on the child's face, mistaken for allergic dermatitis. According to the parents, the child had no history of tick bites. The diagnosis was confirmed by the ELISA method and immunoblot analysis.

The patient was prescribed a 21-day course of doxycycline at 50 mg twice daily. Three weeks after the initiation of antibiotic therapy, complete regression of the lymphocytoma was observed.

The purpose of the study is to draw the attention of doctors of various specialties to

rare forms of Lyme borreliosis against the background of the absence of a verified fact of tick bite.

Material and methods. *Confirmation of the diagnosis by ELISA and immunoblot analysis.*

Research results. *A clinical case of borreliosis lymphocytoma caused by a combination of three Borrelia species (Borrelia afzelii, Borrelia burgdorferi, Borrelia garinii) in a 6-year-old girl is presented. The disease manifested as multiple migratory erythema in the area of the child's face, which was mistaken for allergic dermatitis. According to the parents, the child had no history of a tick bite. The diagnosis was confirmed by ELISA and immunoblot analysis. The patient was prescribed doxycycline treatment for 21 days at 50 mg twice a day. Three weeks after the start of antibiotic therapy, a complete regression of the lymphocytoma was observed.*

Conclusions. *Doctors of various specialties have difficulties in diagnosing Lyme disease in its various stages, especially in children with a heavy allergic history. With the presented clinical case, we want to emphasize the importance of early and timely diagnosis of Lyme borreliosis, in particular, in the absence of an episode of tick bite in the anamnesis.*

Вступ. Лайм-бореліоз (ЛБ) – одна з найпоширеніших трансмісивних інфекцій, яка характеризується переважним ураженням шкіри, серцево-судинної, нервової систем та опорно-рухового апарату [1].

Переносниками борелій від тварини до людини зазвичай є іксодові кліщі [2]. Борелії містяться в кишківнику заражених кліщів і зі слиною потрапляють у місце їх присмокування. Після цього спірохети можуть бути еліміновані імунітетом хазяїна або залишатися життєздатними, спричиняючи характерні зміни у вигляді мігруючої еритеми. Передаватися збудник від кліща до людини може також лімфогенним та периневральним шляхом, залежно від місця укусу, залишаючись латентними і без лікування прогресувати до дисеміновані стадії захворювання більш ніж у 50% випадків. Спірохети виявляють спорідненість зі шкірою, суглобами, нервовою системою, серцем та очима [3].

Шкіра – це орган, який найчастіше уражається при Лайм-бореліозі. Первинна мігруюча еритема (МЕ) є основною клінічною ознакою ранньої локалізованої стадії Лайм-бореліозу як у дорослих, так і в дітей і виникає, зазвичай, через 3-30 днів (у середньому - 7-14) після укусу кліща. Рідкісним шкірним проявом ранньої дисемінованої стадії Лайм-бореліозу в дітей є бореліозна лімфоцитоза (БЛ) – одиничний синювато-червоний утвір, який найчастіше локалізується в ділянці мочки вуха, сосків або мошонки і частіше трапляється у дітей, ніж у дорослих. За відсутності відповідного лікування лімфоцитоза може зберігатися місяцями і поєднуватися з іншими проявами Лайм-бореліозу. Як правило, на момент звернення, пацієнти з бореліозною лімфоцитозою є серопозитивними. Бореліозна лімфоцитоза часто реєструється у пацієнтів з Європи, проте, дуже рідко трапляється у США [4, 5].

Мета дослідження – привернути увагу лікарів-практиків різних спеціальностей до рідкісних форм Лайм-бореліозу на тлі відсутності верифікованого факту присмокування кліща.

Матеріал і методи. Підтвердження діагнозу

методом ІФА та імуноблотаналізом.

Клінічний випадок. Наприкінці вересня 2023 року шестирічна пацієнтка М. з мамою звернулися на консультацію до дитячого інфекціоніста зі скаргами на появу синювато-червоного безболісного утвору в ділянці правої мочки вуха (рис.1, 2). Периферичні лімфовузли не збільшені.

З анамнезу життя дитини відомо про алергічну реакцію на напівсинтетичні пеніциліни. Місяць тому хворіла на бактерійну кишкову інфекцію з використанням у лікуванні антибіотика цефалоспоринового ряду. Дані про епізод присмокування кліща у дитини відсутні. Дівчинці діагностовано "алергічний дерматит" на обличчі, який передував появі утвору в ділянці мочки вуха (рис. 3). Дерматологом рекомендовано використання топічних глюкокортикостероїдів на уражені ділянки шкіри. Також відомо, що перед появою еритем на обличчі, дитині проведено санацію зубів. З метою виключення залишку стоматологічного матеріалу було запропоновано КТ приносних пазух, на якому не виявлено змін. Через тиждень після появи еритем на обличчі виникло затвердіння в ділянці мочки вуха справа.

Дитячим інфекціоністом запідозрено бореліозну лімфоцитозу. Для верифікації діагнозу проведено дослідження крові на наявність IgM, IgG до *Borrelia burgdorferi* методом ІФА та імуноблотаналізом, КФК-МВ, ЕКГ – для виключення раннього ураження серця.

У сироватці крові пацієнтки методом ІФА виявлено IgM до *Borrelia burgdorferi* – 13.58 Од/мл (позитивний >22), IgG до *Borrelia burgdorferi* – 182.9 Од/мл (позитивний >22). КФК-МВ – 32 Од/л (норма до 25.0); ІЛ- 6 < 1,5 – пг/мл (норма до 7,0).

Результати досліджень імуноблоту подано в таблиці 1.

При проведенні ЕКГ виявлено блокаду правої ніжки пучка Гіса.

Дівчинці встановлено діагноз Лайм-бореліоз: рання дисемінована стадія, бореліозна лімфоцитоза.

Пацієнтці призначено доксициклін у дозі 50 мг 2 рази на добу впродовж 21 дня. Через сім днів, від

Випадок з практики



Рис. 1. Синювато-червоний утвір у ділянці мочки правого вуха у пацієнтки М.



Рис. 2. Еритема в ділянці обличчя

Таблиця 1

Результати імуноблоту IgM, IgG до *Borrelia burgdorferi*

| | |
|--------------------------------------|-----------------------|
| IgM імуноблот | |
| p 41 | Пограничний результат |
| OspC (<i>Borrelia burgdorferi</i>) | Пограничний результат |
| IgG імуноблот | |
| VlsE (<i>Borrelia afzelii</i>) | Виявлений |
| VlsE (<i>Borrelia burgdorferi</i>) | Виявлений |
| VlsE (<i>Borrelia garinii</i>) | Виявлений |
| p83 | Виявлений |
| p 41 | Виявлений |
| p 39 | Пограничний результат |
| OspC (<i>B.afzelii</i>) | Виявлений |
| p58 | Пограничний результат |
| p21 | Виявлений |
| p20 | Виявлений |
| p19 | Пограничний результат |
| p18 | Пограничний результат |
| IgG | Виявлений |

початку терапії, утвір почав зменшуватися і змінювати колір. Через три тижні після початку антибіотикотерапії спостерігалась повна регресія лімфоцитомі (рис.4).

Результати дослідження та їх обговорення. Лайм-бореліоз є поширеною трансмісивною інфекцією, що передається через укуси кліщів. Цикл

розвитку іксодових кліщів триває два роки і проходить чотири стадії розвитку: яйце, личинка, німфа та доросла особина. Тільки личинки, німфи та дорослі самки кліщів потребують кров для життєдіяльності. Лише кліщі на стадіях німф та дорослих особин можуть передавати *B.burgdorferi*. ЛБ найчастіше діагностується влітку. У літній період часу є велика



Рис. 3. Відсутність змін у дитини після завершення лікування

кількість кліщів у різних стадіях розвитку. Епізод укусу німфи залишається непоміченим через їх малий розмір [6].

Діагноз Лайм-бореліозу встановлюється на підставі характерних змін шкіри, які спостерігаються в ранній локалізованій та ранній дисемінованій стадіях, а саме ізольованої та множинної мігруючої еритеми [7]. Остаточна верифікація діагнозу ЛБ проводиться на підставі визначення IgM, IgG до *B. burgdorferi* методом ІФА, у сумнівних випадках – імуноблотаналізом.

КФК-МВ є чутливим і специфічним лабораторним маркером пошкоджень міокарда. Невелика кількість КФК-МВ знаходиться в м'язах, тому значна їх травма або високі фізичні навантаження здатні також викликати незначне зростання активності МВ-фракції креатинфосфокінази.

Рідкісним проявом ранньої дисемінованої стадії ЛБ є бореліозна лімфоцитоматоз [8]. Гістологічне дослідження необхідне у випадку діагностичної невизначеності для виключення діагнозу лімфоми шкіри або інших злоякісних утворень. При

гістологічному дослідженні БЛ виявляється щільний, дифузний лімфоцитарний інфільтрат із плазматичними клітинами по всій дермі, який рідко поширюється в епідерміс. Також характерними є лімфоїдні фолікули із зародковими центрами, які на відміну від інших В-клітинних псевдолімфом і, як правило, не мають мантийної зони [4].

Тактика лікування пацієнтів з бореліозною лімфоцитоматозом така ж, як і при лікуванні множинної мігруючої еритеми. Доксидиклін є найефективнішим препаратом для лікування інфекції, спричиненої бореліями та іншими збудниками, що переносяться кліщами. Помилкове уявлення про використання доксицикліну для дітей (гіпоплазія зубної емалі та зміна її кольору) заважає дітям отримати необхідне лікування. У недавньому дослідженні експерти CDC та Індійської служби охорони здоров'я (IHS) виявили, що короткі курси антибіотика доксицикліну можна застосовувати дітям до 8 років [9, 10]. У дослідженні, проведеному Agnez et al., середня тривалість бореліозної лімфоцитомати у дітей становила 16 днів. У нашому випадку БЛ повністю регресувала за три тижні від початку лікування [11].

Висновки

Незважаючи на зростання Лайм-бореліозу в Україні, у лікарів різних спеціальностей виникають труднощі щодо діагностики хвороби у різних її стадіях у дітей з обтяженим алергічним анамнезом.

Представленим клінічним випадком хочемо підкреслити важливість ранньої та вчасної діагностики хвороби Лайма, зокрема при відсутності епізоду присмокування кліща в анамнезі.

Після встановлення остаточного діагнозу нашій пацієнтці призначено доксициклін у дозі 50 мг 2 рази на добу впродовж 21 дня. Через три тижні після початку антибіотикотерапії спостерігалась повна регресія лімфоцитомати.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях доцільним є проведення глибокого аналізу з вивченням патофізіологічних аспектів перебігу різноманітних клінічних форм Лайм-бореліозної інфекції.

Конфлікт інтересів. Автори декларують, що не мають конфлікту інтересів стосовно даного дослідження, у тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

References

1. Popovych OO. Laim-borelioz: suchasna problema infektologii (klinichna lektsiia) [Lyme-borreliosis: a modern problem of infectology (clinical lecture)]. Aktual'na infektologhiia. 2016;3:114-22. DOI: 10.22141/2312-413x.3.12.2016.81725.
2. Wong ML, Zulzahir Z, Vythilingam I, Lau YL, Sam IC, Fong MY, et al. Perspectives of vector management in the control and elimination of vector-borne zoonoses. Front Microbiol. 2023;14:1135977. <https://DOI.org/10.3389/fmicb.2023.1135977>.
3. Lyme Disease: [internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/330178-overview>. Updated 01.08.2019.
4. Lytvyn HO, Basa NR. Khvoroba Laima u ditei na suchasnomu etapi [Lyme disease in children at the current stage]. Infektsiini khvoroby. 2021;2:73-84.
5. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. J Autoimmun. 2015;57:82-115. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.09.004.
6. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of lyme borreliosis. Clin Microbio Rev. 2005;18(3):484-509. DOI: 10.1128/CMR.18.3.484-509.2005.

Випадок з практики

7. Baykan M, Çağlar İ, Bayram SN, Devrim İ. Early localized Lyme disease in a pediatric patient: case report. Turk Pediatri Ars. 2019;54(4):264-66. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2018.34356.
8. Maraspin V, Ogrinc K, Ružič-Sabljić E, Lotrič-Furlan S, Strle F. Isolation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from blood of adult patients with borrelial lymphocytoma, Lyme neuroborreliosis, Lyme arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans. Infection. 2011;39(1):35-40. DOI: 10.1007/s15010-010-0062-8.
9. Gaillard T, Briolant S, Madamet M, Pradines B. The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. Malaria Journal. 2017;16(1):148. DOI: 10.1186/s12936-017-1797-9.
10. AAP News. When can doxycycline be used in young children? by H. Cody Meissner MD, FAAP February 27, 2020 [internet]. Access mode: <https://www.aappublications.org/news/aapnewsmag/2020/02/27/idsnapshot022720.full.pdf>.
11. Arnež M, Ružič-Sabljić E. Borrelial Lymphocytoma in Children. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(12):1319-22. DOI: 10.1097/INF.0000000000000884.

Відомості про авторів

Литвин Галина Орестівна – канд. мед.наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>.

Надрага Олександр Богданович – д-р мед.наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-3688-6179>.

Зінчук Олександр Миколайович – д-р мед.наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м.Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2768-3994>.

Дубей Леонід Ярославович – д-р мед.наук, професор кафедри педіатрії та неонатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м.Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-1094-6708>.

Покровська Тетяна Валеріївна – канд.мед.наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м.Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-4891-8609>.

Information about the authors

Lytvyn Halyna – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>.

Nadruga Alexander – MD, Professor, head of the Department of Pediatric Infectious Diseases of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-3688-6179>.

Alexander Zinchuk – MD, Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, head of the Department Infectious Diseases of Danylo Halytsky Lviv National Medical University., Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-2768-3994>.

Leonid Dubey – MD, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology FPDO, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-1094-6708>.

Pokrovska Tetiana – PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-4891-8609>.

Надійшла до редакції 09.01.24

Рецензент – проф. Москалюк В.Д.

© Г.О. Литвин , О.Б. Надрага , О.М. Зінчук , Л.Я. Дубей , Т.В. Покровська, 2024

СИНДРОМ ПОЛАНДА: ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ**М.Д. Процайло, Ю.А. Леонтєва, Н.Я. Слюсар, В.Г. Дживак, І.О. Крицький, І.М. Горішний***Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна*

Ключові слова: синдром Поланда, асиметрія грудної клітки, передчасне відшарування плаценти, фактори ризику, вагітність.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 117-122.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.19

E-mail:

*protsaylo@tdmu.edu.ua
djyvak@tdmu.edu.ua
krycky@tdmu.edu.ua
gorishniy@tdmu.edu.ua*

Резюме. Синдром Поланда є рідкісним, але серйозним станом, який може впливати на розвиток дитини та її якість життя. Розуміння клінічних особливостей цього синдрому та факторів ризику, які можуть спричинити його виникнення, є важливим для вчасної діагностики та лікування. Однак наразі існує обмежена кількість наукових досліджень, присвячених цьому патологічному стану, тому подальше дослідження в цьому напрямку є актуальним та потребує уваги.

Мета дослідження – вивчення даних літератури, клінічних особливостей синдрому Поланда у дитини та аналіз факторів ризику, що можуть призвести до виникнення цього стану.

Результат дослідження. Передчасне відшарування плаценти - це стан, при якому плацента, орган, що формується під час вагітності для забезпечення живлення та киснем плода, відшаровується від стінки матки перед настанням пологів. При цьому порушується баланс між зусиллями мускулатури матки та плода, що може призвести до тромбозу, кровотечі та інших ускладнень як для матері, так і для плода. Цей стан може спостерігатися в будь-якому триместрі вагітності та вимагає уваги лікарів для вчасної діагностики та лікування. Синдром Поланда - це вроджена аномалія, яка характеризується дефектами грудної клітки та м'язів, а також іншими вадами розвитку. За класифікацією Foucras виділяють три або чотири ступені тяжкості, залежно від рівня асиметрії та деформації грудної клітки. Гіпоплазія м'язів грудної клітки, серцево-судинні аномалії, аномалії кисті та пальців - це серед ускладнень, які можуть супроводжувати СП. Клінічне дослідження виявило виражену асиметрію грудної клітки та рухові порушення у дитини з діагнозом "Синдром Поланда (неповна форма)". Факторами ризику передчасного відшарування плаценти у матері були історія попередніх ускладнень вагітності та вірусна уrogenітальна інфекція.

Висновки. Вивчення клінічних особливостей синдрому Поланда та факторів ризику, що призводять до його виникнення, є важливим для вчасної діагностики та лікування цього стану у дітей. Розуміння цих аспектів може сприяти покращенню якості життя пацієнтів та запобіганню ускладненням.

POLAND SYNDROME: A CASE REPORT**M.D. Protsailo, N.Ya. Slyusar, Yu.A. Leontieva, V.H. Dzhyvak, I.O. Krycky, I.M. Horishniy**

Key words: Poland syndrome, chest asymmetry, premature placental abruption, risk factors, placental abruption.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 1 (109). P. 117-122.

Resume. Poland syndrome is a rare but serious condition that can affect a child's development and quality of life. Understanding the clinical features of this syndrome and the risk factors that can cause it is essential for timely diagnosis and treatment. However, there is currently a limited number of scientific studies on this pathological condition, so further research in this area is relevant and requires attention.

The aim of the study was to review the literature, clinical features of Poland syndrome in a child and to analyse the risk factors that can lead to the onset of this condition.

Results of the study. Premature placental abruption is a condition in which the placenta, an organ that forms during pregnancy to provide nutrition and oxygen to the fetus, detaches from the uterine wall before the onset of labour. It disrupts the balance between the forces of the uterine and fetal muscles, which can lead to thrombosis, bleeding and other complications for both mother and fetus. This condition can be observed in any trimester of pregnancy and requires the attention of doctors for timely diagnosis and treatment. Poland syndrome is a congenital

Випадок з практики

anomaly characterised by chest and muscle defects, as well as other developmental defects. According to the Foucras classification, there are three or four degrees of severity, depending on the level of asymmetry and deformation of the chest. Hypoplasia of the chest muscles, cardiovascular anomalies, hand and finger abnormalities are among the complications that can accompany CP. A clinical study revealed severe chest asymmetry and motor disorders in a child diagnosed with Poland syndrome (incomplete form). The risk factors for premature placental abruption in the mother were a history of previous pregnancy complications and a viral urogenital infection.

Conclusions. *Studying the clinical features of Poland syndrome and the risk factors leading to its occurrence is important for the timely diagnosis and treatment of this condition in children. Understanding these aspects can help improve the quality of life of patients and prevent complications.*

Вступ. Серед великої кількості вроджених захворювань синдром Поланда вважається рідкісною патологією. Вперше цю недугу описав у 1841 році англійський лікар Альфред Поланд під назвою вроджена патологія передньої торакальної стінки (реберно-м'язовий дефект). Пізніше цю недугу назвали (Syndrome Polanda) [1, 2]. Трапляється в одного хворого на 10 000 – 100 000 новонароджених [3]. Одні науковці стверджують, що хлопчики хворіють у три рази частіше ніж дівчатка, інші – порівно. Хвороба одностороння, у 75 % уражає правий бік тіла дитини, рідко – двобічна [4, 5, 6]. Синдром Поланда зазвичай виявляють невдовзі після народження дитини, спостерігаючи за її характерними фізичними особливостями. Сучасні методи візуалізації, такі як комп'ютерна томографія, можуть дати детальне уявлення про ступінь недорозвинення м'язів. Однак через різний ступінь тяжкості, синдром може бути нерозпізнаний до періоду статевого дозрівання, коли асиметричний ріст стає більш помітним.

Точна причина синдрому Поланда залишається невідомою, хоча домінуюча теорія припускає, що він може бути наслідком порушення кровотоку в підключичних артеріях, приблизно на 46-й день ембріонального розвитку. Ці артерії постачають кров до ембріональних тканин, відповідальних за формування грудної клітки та кисті. Варіації в розташуванні та ступені цього порушення можуть пояснити різноманітний спектр ознак і симптомів, що спостерігаються в людей із синдромом Поланда. Крім того, певну роль у виникненні цього стану можуть відігравати аномалії апікального ектодермального гребеня – структури, що має вирішальне значення для раннього розвитку кінцівок. Також більшість науковців вважає хворобу спорадичною. Головною гіпотетичною теорією розвитку СП є розлади ембріонального кровопостачання і дефіцит кровоплини по підключичній і хребетній артеріях на 6-му тижні внутрішньоутробного розвитку [7]. Чим триваліші і сильніші явища пригнічення кровопостачання, тим яскравіша клінічна картина СП. Дуже рідко (1 %) хвороба має аутосомно-домінантний тип успадкування. Клінічні прояви СП різноманітні, що інколи викликає великі труднощі для його розпізнавання. Легкі прояви СП без аномалії кисті рук, пальців можуть не проявлятися до періоду статевого

дозрівання, коли чітко проявляється асиметрія молочних залоз, грудної клітки, оволосіння грудної клітки [8, 9].

Визначальною аномалією синдрому Поланда є повна або часткова відсутність грудного м'яза [10]. Цю проблему можна вирішити шляхом встановлення індивідуального імплантату, створеного за допомогою технології автоматизованого проектування. 3D-реконструкція грудної клітки пацієнта визначає форму імплантату, щоб він ідеально відповідав анатомічним особливостям пацієнта, як правило, виготовляється з медичного силіконового каучуку [11]. Важливо зазначити, що це лікування є насамперед косметичним і не відновлює незбалансовану силу верхньої частини тіла пацієнта.

Морфологічна природа синдрому Поланда робить корекцію за допомогою індивідуальних імплантів основним підходом. Цей метод пропонує сприятливі результати для широкого кола пацієнтів [12]. Крім того, супутні патології – атрофія кісток, підшкірної клітковини та молочної залози, можуть вимагати подальших хірургічних втручань, таких як ліпофілінг або силіконові грудні імплантати в ході подальших процедур, особливо в тих випадках, коли первинний імплантат недостатній [13].

Хірургічні підходи до лікування синдрому Поланда варіюються залежно від таких факторів, як клінічна картина, вік, стать і тяжкість деформації [14]. У жінок переважає реконструкція молочних залоз за допомогою силіконових імплантів, яку зазвичай проводять після досягнення повноліття. У тяжких випадках часто рекомендують комбінувати латиссимусовий клапоть із грудним імплантатом [15]. На противагу цьому, дітям зазвичай проводять ревізію синдактилії в ранньому віці.

Для чоловіків первинним хірургічним втручанням є пересадка жиру для усунення естетичних наслідків дефіциту м'язової маси. Аутологічна пересадка жиру використовується для корекції асиметрії грудної стінки в легких та помірних випадках [16]. У більш тяжких випадках можуть розглядатися такі процедури, як контралатеральна ліпоаспірація або навіть контралатеральна резекція молочної залози. Широко варіанти реконструкції грудної стінки можуть включати аутологічні або алопластичні трансплантати, а також м'язові клапти, такі як ніжки або вільні клапти

[17]. Перевагу часто віддають задньому грудному м'язу через його близькість, але якщо іпсилатеральний м'яз недорозвинений, то можна розглянути і контралатеральний бік.

Мета дослідження – вивчення клінічних особливостей синдрому Поланда у дитини та аналіз факторів ризику, що можуть призвести до виникнення цього стану.

Матеріал і методи

Для досягнення мети проаналізовано літературу та наведений клінічний випадок, огляд медичної документації пацієнтки, у якої був встановлений діагноз "Синдром Поланда (неповна форма)". Також проведено збір анамнезу від матері дитини щодо перебігу її вагітностей, включаючи ускладнення та фактори ризику передчасного відшарування плаценти. Аналіз клінічних проявів синдрому Поланда у дитини включав огляд фізичного стану, вимірювання антропометричних параметрів, визначення характерних ознак асиметрії грудної клітки та рухових порушень. Діагностика стану плаценти та оцінка ризику передчасного відшарування базувалася на клінічних та інструментальних методах, включаючи ультразвукове дослідження та аналіз медичної історії матері.

Результати дослідження та їх обговорення

Існують декілька класифікацій синдрому Поланда. Одні автори виокремлюють дві форми хвороби, інші – три, чотири.

Дві форми синдрому Поланда:

- *Повна* форма. Торакальні дефекти в комбінації з аномаліями кисті та пальців (вкорочення, їхнє зрощення або аплазія одного з пальців).

- *Неповна* форма (трапляється часто). Характеризується повним або частковим недорозвитком м'яких тканин грудної клітки [18].

У практичній медицині частіше користуються іншою класифікацією (Foucras), згідно з якою виокремлюють три ступеня тяжкості СП [19].

1. *Легкий*. Асиметрія грудної клітки зумовлена недорозвитком грудних м'язів, молочної залози. Сосок, навколососковий ореол менший ніж на здоровому боці і розташований дещо вище. Кістковий каркас грудної клітки має правильну структуру.

2. *Помірний*. Асиметрія грудної клітки зумовлена недорозвитком м'яких тканин та помірною деформацією ребер. Молочна залоза відсутня. Сосок та ореол виражені слабо або відсутні.

3. *Тяжкий*. Виражена деформація грудної клітки, ребер, груднини. М'язи, сосок, ореол – відсутні.

Згідно з іншою класифікацією, розрізняють чотири варіанти тяжкості хвороби

1. *Легка*. Уражаються тільки м'які тканини.

2. *Помірна*. Незначна асиметрія кістково-хрящового каркасу. На хворому боці втиснене, на здоровому – випукла.

3. *Тяжка*. Помірна деформація грудної клітки внаслідок спотворення кістково-хрящового каркасу грудної клітки.

4. *Вкрай тяжка*. Сильна деформація не тільки

хрящової структури грудної клітки, але й декількох ребер, груднини. Молочна залоза відсутня. Великий та малий грудні м'язи відсутні [20].

Варіативні аномалії гіпоплазії мускулатури при СП. Гіпоплазія великого грудного м'яза (*m. pectoralis major*), малого грудного м'яза (*m. pectoralis minor*) найширшого м'яза спини (*m. latissimus dorsi*), дельтоподібного м'яза (*m. deltoideus*), підостьового м'яза (*m. infraspinatus*), надостьового м'яза (*m. supraspinatus*) (рис. 2).

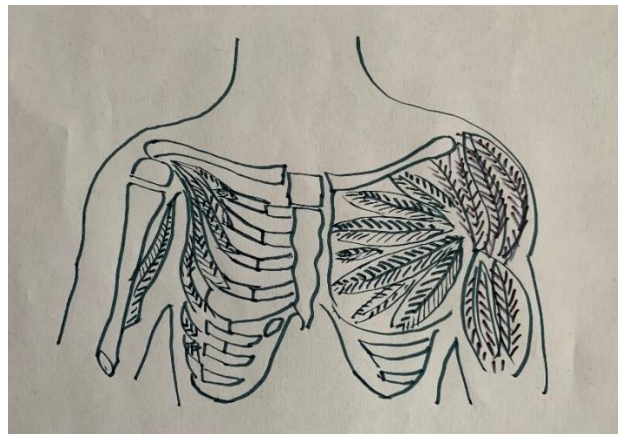


Рис. 2. Схематичне зображення синдрому Поланда справа

Великий грудний м'яз досить великий та масивний. Від прикриває спереду верхні ребра і бере участь в утворенні передньої стінки аксиллярної ямки. Починається від медіальної поверхні ключиці (ключична порція), краю груднини і хрящових кінців верхніх шести ребер (груднинно-реберна порція), передньої стінки піхви прямого м'яза живота (черевна порція) і прикріплюється до гребеня та великого горбка плечової кістки. Основна функція – рухи в плечовому суглобі (приведення та внутрішня ротація кінцівки). Він формує зовнішній вигляд грудної клітки. Якщо мускулатура розвинена добре, то видно рельєф та напрямок м'язових волокон, що підкреслює красу та пропорцію людського тіла [8, 9].

Малий грудний м'яз розташований під великим грудним. Починається від II-V ребер і прикріплюється до дзьобоподібного відростка лопатки. Рухає плечовий пояс, опускаючи або піднімаючи його, обертає лопатку.

Передній зубчастий м'яз. Розташований на боковій поверхні грудної клітки і прикритий великим та малим грудними м'язами. Починається зубцями від верхніх дев'яти ребер і прикріплюється до медіального краю і нижнього кута лопатки. Основна функція – рух лопатки вперед і вбік.

Дельтоподібний м'яз. Починається від ключиці (передня порція), акроміона (середня порція) і ості лопатки (задня порція). Прикріплюється до дельтоподібної горбкуватості плечової кістки. Основна функція – відведення плеча, ротаційні рухи, зміцнює плечовий суглоб, утворює форму плечового суглоба.

Випадок з практики

Надостьовий м'яз. Розташований у надостьовій ямці лопатки, звідки і починається. Прикріплюється до великого горбика плечової кістки і капсули суглоба. Основна функція – відведення плеча.

Підостьовий м'яз. Розташований у підостьовій ямці лопатки, від якої і починається. Прикріплюється до великого горбика плечової кістки. Функція даного м'яза – приведення, супінація і розгинання в плечовому суглобі.

Найширший м'яз спини. Розташований на спині в її нижніх відділах. Починається від остьових відростків нижніх п'яти-шести грудних хребців, всіх поперекових, верхніх крижових хребців та від задньої частини гребеня клубової кістки. Крім того, він бере початок від чотирьох нижніх ребер. Прикріплюється до гребеня малого горбика плечової кістки. Функція м'яза різноманітна – ротаційні рухи плеча, лопатки, рухи грудної клітки, опускання, піднімання плечового пояса, рухи тулуба.

Гіпоплазія, або аплазія даних м'язів зумовлює цілу гаму рухових розладів плечового пояса, що необхідно враховувати для функціональної оцінки руки.

Варіанти кісткових аномалій. Аномалії розвитку II- IV ребер, грудний кіфоз, лійкоподібна деформація передньої стінки грудної клітки, високе стояння лопатки (хвороба Шпренгеля).

Серцево-судинні аномалії при СП. Декстракардія, гіпоаплазія підключичної (а. subclavia), торакоакроміальної (а. thoracoacromialis), торакодорсальної артерій (а. thoracodorsalis).

Інші вади розвитку. Ниркова гіпоплазія, діафрагмальна грижа, схильність до лейкозу, вродженого сфероцитозу, м'язові запалення, схильність до сполучнотканинної дисплазії [21,22].

Характерні деформації кисті та пальців. Найчастіше пальчики на боці хвороби зрощені (синдактилія), дещо вкорочені та потовщені. В окремих випадках нігтьові фаланги II-IV пальців відсутні. У 15 % має місце розщеплення кисті (ектродактилія) з деформацією п'ясткових кісток.

Клінічний випадок. Дівчинка, вік 1 рік 9 місяців. Від другої доношеної вагітності. Маса при народженні – 3000 г. На грудному вигодовуванні – рік. Акушерський анамнез матері обтяжений. У підлітковому віці спостерігалися часті сильні носові кровотечі, які вона лікувала стаціонарно. Перша вагітність була тяжкою. На 40-му тижні вагітності діагностували відшарування плаценти, спостерігалася кровотеча, тому дитина народилася шляхом кесаревого розтину. Незважаючи на реанімаційні заходи, зберегти життя новонародженого не вдалося. Друга дитина була бажаною. Мати пройшла курс лікування з приводу урогенітальної (TORCH) інфекції. На 6-му тижні вагітності за допомогою УЗД діагноз: самовільний аборт, що розпочався в 6 тижнів (відшарування хоріона з гематомами). Мати перебувала на лікуванні з метою збереження вагітності. Пологи пройшли без ускладнень. У дитини діагностовано вроджена вада серця: відкритий овальний отвір та додаткову хорду лівого шлуночка.

На 3-му тижні після пологів овальний отвір закрався.

При огляді дівчинки виявлено виражену асиметрію шкірних складок аксиллярних ямок, асиметрію грудної клітки. Справа передня стінка грудної клітки випукла, зліва - ввігнута. Права молочна залоза сплюснена, навколососковий кружок виражений слабо. Мускулатура правої половини грудної клітки відсутня. Великий та малий грудні м'язи не пальпуються. Атрофії плеча та передпліччя не виявлено. Ротаційні рухи у правому плечовому суглобі збережені, м'язова сила знижена. Кисть правої руки нормальна (рис. 1.)



Рис. 1. Дівчинка М., 1 р. 9 м. Стрілками вказано асиметрію молочних залоз (аплазія грудних м'язів справа). Неповна форма синдрому Поланда.

Клінічний діагноз. Синдром Поланда (неповна форма). Незначні функціональні розлади правої руки.

Дитина консультована фахівцями Київського інституту ортопедії та травматології, діагноз підтверджений, рекомендовано динамічне спостереження. При досягненні повноліття за потреби можливо виконати косметичну корекцію з метою відновлення нормальної форми правої молочної залози, і за потреби - операцію пластики м'язової манжетки плечового суглоба.

Висновки. Основними і найчастішими ознаками синдрому Поланда є виражений недорозвиток грудних м'язів грудної клітки. Розлади фетоплацентарного кровопостачання плода на 6-му тижні вагітності негативно впливають на ембріогенез і зокрема на формування верхніх кінцівок. Основними факторами ризику в нашому клінічному випадку були передчасне відшарування плаценти в попередній вагітності і непрогресуюче - у наступній, та вірусна урогенітальна інфекція.

Перспективи подальших досліджень. Пошук відповідального гена (генів) за синдром Поланда

значно розширить можливості ранньої діагностики та лікування даної недуги методом генної інженерії.

Конфлікт інтересів

Автори декларують, що не мають конфлікту інтересів стосовно даного дослідження, у тому числі фінансового, особистісного характеру, авторства чи

іншого характеру, що міг би вплинути на дослідження та його результати, представлені в даній статті.

Фінансування

Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

References

1. Chait F, Bahloul N, Chehrastane R, Mrani Alaoui N, Boughaleb F, Zouheir EA, et al. Clinical and Radiological Features in Poland Syndrome: Report of 3 Cases and Review of Literature. *Glob Pediatr Health*. 2023;10:2333794X231219388. DOI: 10.1177/2333794X231219388.
2. Frioui S, Khachnaoui F. Poland's syndrome. *Pan Afr Med J*. 2015;21:294. DOI: 10.11604/pamj.2015.21.294.7599.
3. Benzalim M, Berghalout L, Elfakir S, Jalal H. Syndrome de poland: à propos d'un cas et revue de la littérature [Poland syndrome: about a case and review of the literature]. *Pan Afr Med J*. 2017;26:12. DOI: 10.11604/pamj.2017.26.12.11222.
4. Assadi FK, Salem M. Poland syndrome associated with renal agenesis. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(4):269-71. DOI: 10.1007/s00467-001-0804-z.
5. Sparks DS, Adams BM, Wagels M. Poland's syndrome: an alternative to the 'vascular hypothesis'. *Surg Radiol Anat*. 2015;37(6):701-2. DOI: 10.1007/s00276-015-1475-y.
6. Baban A, Torre M, Bianca S, Buluggiu A, Rossello MI, Calevo MG, et al. Poland syndrome with bilateral features: case description with review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(7):1597-602. DOI: 10.1002/ajmg.a.32922.
7. Tafti D, Cecava ND. Poland Syndrome. 2023 May 22. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
8. Jogani AD, George PK, Marathe NA, Shah SS, Desai JR. A case report of Poland Syndrome with Absent Limb Anomalies. *J Orthop Case Rep*. 2019;9(4):3-5. DOI: 10.13107/jocr.2019.v09i04.1452.
9. Delay E, La Marca S, Guerid S. Correction de la déformation thoracomammaire du syndrome de Poland [Correction of thoracomammary deformity of Poland syndrome]. *Ann Chir Plast Esthet*. 2016;61(5):652-64. French. DOI: 10.1016/j.anplas.2016.07.011.
10. Buckwalter V JA, Shah AS. Presentation and Treatment of Poland Anomaly. *Hand (N Y)*. 2016;11(4):389-95. DOI: 10.1177/1558944716647355.
11. Goldsmith I, Evans PL, Goodrum H, Warbrick-Smith J, Bragg T. Chest wall reconstruction with an anatomically designed 3-D printed titanium ribs and hemi-sternum implant. *3D Print Med*. 2020;6(1):26. DOI: 10.1186/s41205-020-00079-0.
12. Chavoïn JP, Taizou M, Moreno B, Leyx P, Grolleau JL, Chaput B. Correcting Poland Syndrome with a Custom-Made Silicone Implant: Contribution of Three-Dimensional Computer-Aided Design Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(2):109-19. DOI: 10.1097/PRS.0000000000004605.
13. Mahrhofer M, Schoeller T, Casari M, Bachleitner K, Weitgasser L. Development of A Surgical Treatment Algorithm for Breast Reconstruction in Poland Syndrome Patients Considering Severity, Sex, and BMI. *J Clin Med*. 2021;10(19):4515. DOI: 10.3390/jcm10194515.
14. Fijałkowska M, Antoszewski B. Surgical treatment of patients with Poland's syndrome--own experience. *Pol Przegl Chir*. 2011;83(12):662-7. DOI: 10.2478/v10035-011-0106-5.
15. Rezaei E, Pouryoucef K, Karimi M, Hajebi Khaniki S, Baradaran Sirjani E. Latissimus Dorsi Musculocutaneous Flap Inset Innovation in Breast Reconstruction. *World J Plast Surg*. 2019;8(3):394-400. DOI: 10.29252/wjps.8.3.394.
16. Thibodeau R, De Cicco FL. Poland syndrome in children. 2022. *StatPearls*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809623>.
17. Sanna S, Brandolini J, Pardolesi A, Argnani D, Mengozzi M, Dell'Amore A, et al. Materials and techniques in chest wall reconstruction: a review. *J Vis Surg*. 2017;3:95. DOI: 10.21037/jovs.2017.06.10.
18. Romanini MV, Calevo MG, Puliti A, Vaccari C, Valle M, Senes F, et al. Poland syndrome: A proposed classification system and perspectives on diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg*. 2018;27(3):189-99. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2018.05.007.
19. Santanelli di Pompeo F, Sorotos M, Paolini G, D'Orsi G, Firmani G. The use of Fat-Augmented Latissimus Dorsi (FALD) flap for male Poland Syndrome correction: a case report. *Case Reports Plast Surg Hand Surg*. 2022;9(1):197-202. DOI: 10.1080/23320885.2022.2117701.
20. Hashim EAA, Quek BH, Chandran S. A narrative review of Poland's syndrome: theories of its genesis, evolution and its diagnosis and treatment. *Transl Pediatr*. 2021;10(4):1008-19. DOI: 10.21037/tp-20-320.
21. Dzhyvak VG, Horishnyi IM, Khibovska OI, Voroncova TO, Kucher SV, Ruda MM. Modern methods of diagnosis and treatment of muscle injuries. *Prospects and innovations of science*. 2023;16:714-33. DOI: 10.52058/2786-4952-2023-16(34)-698-713.
22. Protsailo MD, Fedortsiv OY, Dzhyvak VG, Krycky IO, Hoshchynskyi PV, Horishnyi IM, et al. Clinical features of connective tissue dysplasia, Osgood-Schlatter disease and multiple cortical disorders in a child. *Wiad Lek*. 2023;76(8):1854-60. DOI: 10.36740/WLek202308120.

Відомості про авторів

Процайло Михайло Дмитрович – канд. мед. наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. ORCID ID: 0000-0003-1710-3172.

Слюсар Назарій Ярославович – студент 5-го курсу Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. ORCID ID: 0009-0008-4709-8777.

Леонтєва Юлія Андріївна – студентка 5-го курсу Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. ORCID ID: 0009-0002-8174-7415.

Випадок з практики

Дживак Володимир Георгійович – д-р філософії, асистент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. ORCID ID: 0000-0002-4885-7586.

Крицький Ігор Орестович – канд. мед. наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. ORCID ID: 0000-0003-0469-2684.

Горішний Ігор Мирославович – канд. мед. наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. ORCID ID: 0000-0002-7109-4652.

Information about the authors

Protsailo Mykhailo Dmytrovych – PhD, MD, Associate Professor of Department of Childrens Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-1710-3172.

Slyusar Nazariy Yaroslavovych – 5th year student of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0009-0008-4709-8777.

Leontieva Yuliia Andriivna – 5th year student of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0009-0002-8174-7415.

Dzhyvak Volodymyr Heorgiyovych – MD, PhD, Assistant Professor of Department of Childrens Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-4885-7586.

Krycky Ihor Orestovych – PhD, MD, Associate Professor of Department of Children’s Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-0469-2684.

Horishniy Ihor Myroslavovych – PhD, MD, Associate Professor of Department of Children’s Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-7109-4652.

Надійшла до редакції 09.01.24

Рецензент – проф. Боднар О.Б.

*© М.Д. Процайло, Ю.А. Леонтєва, Н.Я. Слюсар,
В.Г. Дживак, І.О. Крицький, І.М. Горішний, 2024*

ЕМБРІОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ВАД РОЗВИТКУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ**Р.Р. Дмитренко, О.В. Цыгикало, І.С. Макарчук***Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна*

Ключові слова: кістки черепа, уроджені вади, пренатальний розвиток, людина.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 123-131.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.20

E-mail:
dmytrenko_roman@bsmu.edu.ua

Резюме. Мета дослідження – з'ясувати ембріологічні передумови та час можливого виникнення вад розвитку та уроджених деформацій черепа людини.

Результати. Ріст та збільшення черепа значною мірою визначається ростом головного мозку внаслідок їх тісної синтопії. До кінця другого року кістки з'єднуються швами. Нейрокраній ембріологічно поділяється на склепіння, яке формується шляхом перетинчастого скостеніння, і базискраніум, кістки якого утворюються шляхом хрящового остеогенезу. Початковий розвиток нейрочерепа залежить від формування мозку та оточуючих його оболонок. Джерелом зачатка зовнішньої оболонки є мезодерма та ектомезенхіма нервового гребеня, невдовзі вона поділяється на внутрішній листок – ендоменінкс і зовнішній – ектоменінкс. Останній далі поділяється на зовнішній остеогенний шар, в якому центри скостеніння утворюють кістки черепа, і внутрішній шар твердої мозкової оболонки. Центри скостеніння утворюють лобову, тім'яну, потиличну та скроневу кістки, а проміжні ділянки утворюють фіброзні шви та тім'ячка. Зазвичай шви зростаються наприкінці другого року життя.

Висновки. Уроджені деформації мозкового відділу черепа є морфологічними проявами численних спадкових синдромів та/або метаболічних, тератогенних впливів, лізосомних хвороб накопичення, вад розвитку головного мозку, несприятливих факторів під час плодового періоду розвитку: обмеження внутрішньоутробного середовища, слабкий м'язовий тонус, кривошия, перелом ключиці, аномалії шийного відділу хребтового стовпа, багатоплідна вагітність і порушення мінералізації кісток. Для диференційної діагностики уроджених вад черепа, поряд із застосуванням діагностичної тривимірної медичної візуалізації, необхідно провести генетичний скринінг..

EMBRYOLOGICAL PREREQUISITES FOR HUMAN CRANIAL DEVELOPMENTAL DEFECTS**R.R. Dmytrenko, O.V. Tsyhykalo, I.S. Makarchuk**

Key words: skull bones, birth defects, prenatal development, human

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 1 (109). P. 123-131.

Resume. The purpose of the work is to find out the embryological prerequisites and the time of the possible occurrence of malformations and congenital deformations of the human skull.

Results. The growth and enlargement of the neurocranium is largely determined by the growth of the brain due to their close syntopy. By the end of the second year, the bones are connected by sutures. The neurocranium is embryologically divided into the vault, which is formed by membranous ossification, and the basis cranii, the bones of which are formed by cartilaginous osteogenesis. The initial development of the neurocranium depends on the formation of the brain and its surrounding membranes. The source of the germ of the outer layer is the mesoderm and ectomesenchyme of the neural crest, soon it is divided into the inner layer – endomeninx and outer – ectomeninx. The latter is further divided into the outer osteogenic layer, in which the ossification centers form the bones of the skull, and the inner layer of the dura mater. The centers of ossification form the frontal, parietal, occipital and temporal bones, and the intermediate areas form fibrous sutures and fontanelles. Usually, the sutures are joined at the end of the second year of life.

Conclusions. Congenital deformities of the cerebral part of the skull are morphological manifestations of numerous hereditary syndromes and/or metabolic, teratogenic effects, lysosomal storage diseases, brain malformations, unfavorable

factors during the fetal period of development: restriction of the intrauterine environment, weak muscle tone, torticollis, clavicle fracture, cervical spine anomalies, multiple pregnancy and bone mineralization disorders. For the differential diagnosis of congenital defects of the skull, along with the use of diagnostic three-dimensional medical imaging, it is necessary to carry out genetic screening.

Вступ. Індивідуальна анатомічна мінливість забезпечує унікальну будову мозкового та лицевого відділів черепа людини, у тому числі й численні асиметрії та варіанти будови, які корелюють із загальним конституційним типом індивідуума [1, 2]. Крайні форми анатомічної мінливості черепа межують з його численними аномаліями будови, які є проявами спадкової, екологічної та іншої уродженої патології, які зазвичай виділяють у численні синдроми [3-5].

Морфогенез голови людини починається з перших тижнів внутрішньоутробного розвитку (ВУР) і триває до початку передплодового періоду – до 8-го тижня гестації [6]. Протягом перших 4-6 тижнів ВУР клітини нервового гребеня в ділянці голови ембріона мігрують і диференціюються в мезенхімні клітини, які утворюють кістки лица [7], тоді як основа черепа походять від потиличних сомітів [8]. Віскерокраніум утворюється з нервового гребеня і формує хрящові зачатки кісток лицевого відділу черепа. Нейрокраніум розвивається безпосередньо з мезенхіми потиличних сомітів, шляхом перетинчастого скостеніння, і ділиться на перетинчасту частину, яка утворює плоскі кістки склепіння черепа [9, 10], і хондрокраній, утворюючи хрящові зачатки кісток основи черепа [11]. Порушення процесів морфогенезу черепа впродовж зародкового періоду ВУР призводить не тільки до виникнення варіантів будови, але й до вад розвитку голови [12]. І хоча уроджені аномалії черепа можуть виникнути в будь-який час вагітності, то деформації черепа виникають після органогенезу його структур та є наслідком зовнішнього впливу механічних сил, що викликають аномальні утворення або спотворення морфогенетично нормальних частин тіла (наприклад, позиційна плагіоцефалія) [13, 14]. Деформації можуть бути спричинені прямими місцевими матковими чи постнатальними факторами позиції.

З'ясування хронології закладки зачатків кісток черепа людини та їх онтогенетичних перетворень упродовж ВУР дозволить більш чітко розуміти етіопатогенез уродженої патології голови людини.

Мета дослідження - з'ясувати ембріологічні передумови та час можливого виникнення вад розвитку та уроджених деформацій черепа людини.

Результати дослідження та їх обговорення. Початковий розвиток нейрочерепа залежить від формування мозку та оточуючих його оболонок. Джерелом зачатка зовнішньої оболонки є мезодерма та ектомезенхіма нервового гребеня, невдовзі вона поділяється на внутрішній листок – ендоменінкс і зовнішній – ектоменінкс. Останній далі поділяється на зовнішній остеогенний шар, в якому центри скостеніння утворюють кістки черепа, і внутрішній шар твердої мозкової оболонки. Внутрішній ендоменінкс є джерелом утворення павутинної і м'якої мозкових оболонок.

Центри скостеніння утворюють лобову, тім'яну, потиличну та скроневу кістки, а проміжні ділянки утворюють фіброзні шви та тім'ячка. Зазвичай шви зростаються наприкінці другого року життя [10].

У плодів людини визначаються шість фіброзних ділянок (тім'ячок), де межують дві або більше кістки черепа: непарні – переднє та заднє, парні – передньобічне (клинопіднебічне), задньобічне (соскоподібне). Візуалізуються п'ять основних швів черепа: метопічний, стріловий, вінцевий, лусковий і ламбдоподібний. Різні шви осифікуються у різний термін, причому метопічний шов скостеніє у віці від 4 до 7 місяців, а інші шви повністю не зникають до дорослого віку [20].

У результаті передчасного зрощення швів виникає краніосиностоз, що призводить до краніостенозу («звуження черепа»). Плагіоцефалія – це неспецифічний термін, який використовується для опису асиметричної форми голови, яка може бути наслідком або краніосиностозу, або позиційної деформації черепа [21, 22]. Диференційна діагностика має вирішальне значення для визначення правильного способу лікування (тобто хірургічне втручання проти ортопедичного). До краніосиностозу може призвести також сповільнення процесів росту в прилеглих до зачатків кісток черепа структурах упродовж всього плодового періоду. Зазвичай це стається внаслідок сповільненого росту головного мозку, оскільки при тяжкій первинній мікроцефалії найпоширенішою причиною краніосиностозу у здорових немовлят є внутрішньоутробне обмеження росту голови. До етіологічних факторів можна віднести багатоплідну вагітність, макросомію, олігогідрамнію і вади розвитку матки матері (міому та дворогу матку). Якщо зовнішні чинники, які стримують ріст голови плода, діють паралельно до черепного шва, це може призвести до його краніосиностозу між точками обмеження росту. Стріловий краніосиностоз є найпоширенішим типом і зазвичай ізольований. Стиснутий шов має тенденцію до розвитку кісткового валика, особливо в ділянці максимального обмеження росту між тім'яними підвищеннями. Такий виступ можна легко пропальпувати або візуалізувати на рентгенограмах та КТ черепа.

Краніосиностоз зазвичай розпізнається зразу після народження за аномальною формою голови та її деформацією. Раннє закриття тім'ячка, асиметрія голови та/або відчутні виступи вздовж закритого шва можуть бути симптомами цієї патології [23]. Якщо немає впевненості в тому, чи є шви справді синостозними, КТ може забезпечити точнішу діагностику.

Синостоз перешкоджає подальшому збільшенню розмірів голови у місці його виникнення, і мозок, який швидко зростає, спотворює склепіння черепа, надаючи йому аномальної форми залежно від того, які шви

залучені у патологічний процес. Чим раніше виникає синостоз, тим сильніше він впливає на форму черепа. Краніосиностоз може бути спричинений різноманітними чинниками, такими як мутації генів, хромосомні аномалії, лізосомні хвороби накопичення, гіпертиреоз або порушення нормального росту мозку [24].

Вживаються різні терміни для опису аномалій форми голови, спричинених краніосиностозом, причому кінцева форма голови залежить від задіяного шва. Витягнутий кулеподібний череп з лобовим і потиличним виступами називають доліхоцефалією або скафоцефалією. Така форма голови зазвичай пов'язана з передчасним закриттям стрілового шва та виступом у напрямку його заднього краю.

Передчасне зрощення обох вінцевих швів призводить до високого і широкого лобового відділу черепа з коротким лобово-потиличним розміром, що призводить до брахіцефалії, тоді як зрощення одного вінцевого шва спричиняє асиметричну форму голови. При виникненні вінцевого краніосиностозу важливо ретельно обстежити пацієнта на наявність аномалій, які можуть свідчити про генетичний синдром, наприклад пальцеві аномалії при синдромі Пфайфера (Pfeiffer), двозначні зовнішні статеві органи при синдромі Антлі-Бікслера (Antley-Bixler) або полісиндактилію при синдромі Аперта (Apert) [25-27]. Синостоз численних черепних швів частіше призводить до підвищення внутрішньочерепного тиску та потребує шунтування при гідроцефалії [28, 29]. У крайніх випадках форма голови у формі листа конюшини може бути наслідком синостозу з множинними швами, зазвичай з ознаками підвищеного внутрішньочерепного тиску та рентгенологічним виглядом внутрішньої компактною пластинки у вигляді «кованої міді». Також відома як синдром Клеблаттшеделя (Kleeblattschädel), конюшинова деформація викликає опуклості переднього та бічних частин черепа, що нагадує форму листа конюшини.

Череп у формі трикутника (тригоноцефалія) спричинений передчасним зрощенням метопічного шва [25]. Також може виникнути синдромний метопічний синостоз, а тригоноцефалія спостерігається при різноманітних синдромах, деякі з яких пов'язані з розумовою відсталістю або хромосомними аномаліями.

Однобічний ламбдоподібний синостоз призводить до трапецієподібної плагіоцефалії, яка відрізняється від деформаційної задньої плагіоцефалії положенням лежачи на спині та кривошиєю, а від синостотичної передньої плагіоцефалії – однобічним вінцевим синостозом. Рентгенологічні ознаки патології включають трапецієподібну асиметрію черепа, невелику задню черепну ямку та шовний склероз з борознами.

Плагіоцефалія (з грецької *plagio kephale* – «коса голова») – це термін, який використовується для опису асиметрії форми голови у верхній проекції [21, 22]. Сторона плагіоцефалії зазвичай позначається кісткою, яка була найбільш сплюснена деформуючими силами (зазвичай це потилиця для немовлят, які сплять на спині). Деформаційна плагіоцефалія не пов'язана з передчасним закриттям черепних швів, але оскільки краніосиностоз також може бути спричинений обмеженням росту голови плода, тому у випадку одночасного виникнення

деформаційної плагіоцефалії та краніосиностозу, діагностика і лікування можуть бути ускладненими. Факторами, які сприяють надмірній або асиметричній деформації голови, є обмеження внутрішньоутробного середовища, слабкий м'язовий тонус, кривошия, перелом ключиці, шийно-хребтові аномалії, положення під час сну, багатоплідна вагітність і порушення мінералізації кісток. Розвиток надмірної позиційної брахіцефалії з плагіоцефалією або без неї може бути ранньою ознакою гіпотонії або того, що батьки не змінюють положення немовлятам, наприклад, не перекладають на живіт.

Захворюваність на краніосиностоз становить 3,4 на 1000 пологів, і це зазвичай ізолювана спорадична аномалія у цілому нормальній дитині. Специфічну генетичну етіологію можна визначити приблизно в 21 % випадків. Близько 8 % усіх краніосиностозів є сімейними, які становлять 14,4 % вінцевих синостозів, 6% стрілових синостозів і 5,6% метопічних синостозів, тоді як ламбдоподібний синостоз майже ніколи не є сімейним. Більшість пар близнюків є дискордантними, особливо із стріловим і метопічним синостозом, який зазвичай спричинений стисненням плода. Конкордантність щодо вінцевого синостозу набагато вища для монозиготних близнюків, ніж для дизиготних, що свідчить про переважаючу генетичних чинників у виникненні вінцевого синостозу.

Сімейний краніосиностоз зазвичай передається як аутосомно-домінантна ознака з неповною пенетрантністю та різною експресивністю. Широкий спектр хромосомних аномалій також пов'язаний з краніосиностозом з мікроделеціями та дуплікаціями, виявленими за допомогою аналізу каріотипу або хромосомних мікроматриць. Були описані делеції 9p і 11q, мікроделеції та транслокації, які порушують *TWIST1* на хромосомі 7p. Крім того, краніосиностоз також може виникати як ознака кількох генетичних синдромів, більшість виявляють фенотипове перекриття та генетичну гетерогенність. Одногенні розлади, пов'язані з краніосиностозом, включають синдроми Аперта (Apert), Крузона (Crouzon), Пфайфера (Pfeiffer), Сетре-Чотзена (Saethre-Chotzen), Джексона-Вайса (Jackson-Weiss), Беара-Стівенсона (Beare-Stevenson cutis gyrata), Мюнке (Muenke), Бостонський краніосиностоз [25-28, 30-34].

Вторинний краніосиностоз може виникати при певних первинних метаболічних розладах (гіпертиреоз, рахіт), розладах накопичення (мукополісахаридоз), гематологічних розладах (таласемія, серповидноклітинна анемія, справжня поліцитемія), вадах розвитку головного мозку та окремих тератогенних впливах (наприклад, дифенілгідантоїну, ретиноевої кислоти, вальпроєвої кислоти, аміноптерину, флуконазолу, циклофосфаміду) [23].

Двобічний вінцевий синостоз часто не має шовних гребенів і зазвичай має генетичний патогенез [22]. Деякі дослідники припускають, що всі пацієнти повинні пройти скринінг на наявність мутацій в одному або кількох із таких генів: *CD96*, *EFNB1*, *ERF*, *FCFR1*, *FGFR2*, *FGFR3*, *GLI3*, *IFT122*, *MEGF8*, *MSX2*, *POR*, *RAB23*, *RECQL4*, *RUNX2*, *SKI*, *TCF12* і *TWIST1*.

Наукові огляди

Конюшинний череп – це термін, який вживається для опису конфігурації черепа у формі листа конюшини, що складається з виступу кожної з черепних кісток із розширенням скроневої ділянки та лица. Ці черепні виступи розділені борознами вздовж ліній шва. Очні яблука зазвичай виступають, що призводить до виразки рогівки, рубців і подальшої сліпоты, якщо поверхня рогівки залишається незахищеною. Може виникнути потиличне енцефалоцеле, а також пов'язана з ним гідроцефалія. Наявність конюшинного черепа вказує на те, що множинні зрощення швів відбулися під час раннього внутрішньоутробного життя. Зростання товщини основи потиличної кістки перешкоджає подовженню черепа, що надає йому типову форму. Множинний шовний синостоз набагато частіше є наслідком генетичних мутацій у генах *FGFR*, *TWIST* або *MSX2*, усі з яких призводять до синдромів, які можуть проявлятися конюшинним черепом [35].

Широкі шви черепа – це вада розвитку, яка виникає при ширині швів, що більш ніж на 2 SD перевищує середню ширину швів у певному віці. Широкі шви черепа самі по собі не викликають порушень, але вони можуть бути ознакою підвищеного внутрішньочерепного тиску або можуть бути спричинені краніосиностозом в іншій частині черепа. Чим раніше у немовляти починає підвищуватися внутрішньочерепний тиск, тим раніше з'являється шовний діастаз. Якщо широкі черепні шви спричинені дефектом або уповільненим скостенінням, лікування зазвичай не показано, оскільки з віком скостеніння покращиться, а ширина шва зменшиться [36, 37].

Зміна розмірів або форми тім'ячок також відноситься до уроджених вад. Тім'ячко, розмір якого на 2 SD вище або на 2 SD нижче середньовікового показника, називається великим або малим відповідно. Закриття переднього тім'ячка до 6 місяців вважається раннім, тоді як закриття після 18 місяців вважається пізнім. Інші тім'ячка закриваються під час ВУР [38].

Переднє тім'ячко є найбільшим і зазвичай закривається до 18-місячного віку. Маленька або відсутня передня частина тім'ячка вказує на певну патологію, яка лежить в основі вади, з основною етіологією, включаючи будь-яку причину вродженої мікроцефалії, краніосиностозу (зокрема з участю метопічного шва) або прискороного дозрівання кісток, наприклад, при гіпертиреозі. Причини як збільшеного тім'ячка, так і затримки його закриття включають підвищення внутрішньочерепного тиску або затримку скостеніння черепа, викликану основною генетичною, харчовою або метаболічною етіологією. Клейдокраніальна дисплазія зазвичай призводить до уповільненого закриття переднього тім'ячка з розширенням черепних швів і гіпоплазією ключиць. Хоча раннє або пізнє закриття тім'ячка є досить поширеним явищем, необхідно виключити основну патологію [39].

Краніальна шкірна пазуха – це западина по серединній лінії або тракт, вистелений багатошаровим плоским епітелієм, який простягається від шкіри до структур центральної нервової системи або її покривів.

Шкірні пазухи головного мозку найчастіше трапляються в потиличній ділянці. Клінічна картина часто представлена шкірним локалізованим набряком, який являє собою інфекційне або кістозне розширення каналу пазухи під поверхнею шкіри, іноді з дренажуванням. Іноді в порожнині черепа виникає кістозне розширення, яке перешкоджає відтоку цереброспінальної рідини, стискає суміжні нервові структури та/або розривається, що викликає стерильний менінгіт [40].

У лицевій ділянці найчастішим уродженим новоутворенням по серединній лінії є дермоїдна кіста приносової пазухи, яка може мати внутрішньочерепне поширення та бути асоційована з іншими аномаліями. Дермоїдні кісти приносової пазухи зазвичай виникають спорадично, хоча були задокументовані повідомлення про сімейні випадки. Носові ямки наявні в 50 % пацієнтів із назальними дермоїдами, а внутрішньочерепне поширення спостерігаються у 36-45 % випадків. Асоційовані аномалії спостерігались у 41 % і були пов'язані з низкою синдромів та хромосомними аномаліями. Ускладнення виникають у результаті збільшення кісти, скелетних аномалій та рецидивної інфекції. Рекомендованим лікуванням тракту та будь-якої супутньої дермоїдної пухлини або кісти є хірургічне втручання.

Тім'яні отвори – це невеликі дефекти у верхньозадньому куті тім'яних кісток, через які випускні вени можуть проходити через склепіння черепа. Зазвичай тім'яні отвори являють собою симетричні овальні дефекти, розташовані по обидва боки від стрілового шва, і їх розміри зменшуються з віком. Вони вкриті нормальною шкірою голови з волоссям, виявляються при пальпації та рентгенографії. Іноді головний мозок, вкритий твердою мозковою оболонкою і непошкодженими м'якими тканинами, може випинатися через великі дефекти кісткової тканини, що вказує на можливість енцефалоцеле, але їх локалізація за межами серединної лінії відрізняє їх від дефектів змикання нервової трубки [41, 42].

Тім'яні отвори зазвичай невеликі за розміром і виявляються лише рентгенографічно, однак 10% з них перевищують 5 мм і можуть досягати 50 мм у діаметрі. Малі тім'яні отвори трапляються у 60-70% усіх дорослих людей, тоді як великі тім'яні отвори можна виявити менш ніж у 1% дорослих. Невеликі односторонні дефекти трапляються частіше, ніж двобічні. Якщо дефект є одностороннім, він найчастіше виявляється справа, а в чоловіків він трапляється частіше, ніж у жінок, у співвідношенні 5:3. Тім'яні отвори самі по собі не викликають порушень, зазвичай мають аутосомно-домінантне успадкування зі змінною експресією та можуть виникати як частина фенотипу при кількох синдромах [43].

Шовні, або Вормієві, кістки були названі на честь доктора Ворма (Worm), який спочатку описав їх як додаткові кістки, що знаходяться в межах черепних швів або тім'ячок. Вони можуть виникати поодинокі або у великих кількостях і діагностуються рентгенографічно. Виникають у будь-якому шві, але рідко трапляються у вінцевому або стріловому швах. Вважається, що

виникнення шовних кісток пов'язане з внутрішньочерепним розтягненням разом із відкритими швами, що спричиняє дефекти осифікації. Хоча поширеність шовних кісток досягає 17%, вона залежить від віку. У чоловіків вони трапляються частіше, ніж у жінок, також були відзначені відмінності між етнічними групами. Шовні кістки зазвичай спостерігаються при порушеннях остеогенезу та інших розладах, що призводять до дефектної мінералізації кісток черепа. Чим важча дефектна мінералізація, тим більша кількість шовних кісток, а такі немовлята можуть набути брахіцефалічних ознак черепа внаслідок постнатального положення лежачи з м'якими черепними кістками [44].

Аплазія волосистої частини шкіри голови, або вроджена аплазія шкіри, є відносно поширеним уродженим дефектом, що призводить до локалізованої відсутності шкіри, зазвичай виникає на шкірі голови як ізольована знахідка, не пов'язана з іншими аномаліями. Осередки аплазії шкіри, поодинокі або множинні, розташовуються на волосистій частині голови (70%). Вони являють собою чітко окреслені круглі або овальні дефекти діаметрів 1-2 см без запальних явищ. Характер дефектів залежить від періоду внутрішньоутробного розвитку, в якому вони виникли. Ці ураження розвиваються в атрофічні рубці, позбавлені структур шкіри, зазвичай у верхній частині потиличної ділянки або по серединній лінії. Причина цих уражень неоднорідна і включає порушення кровопостачання, травми, тератогенні та генетичні фактори. Частота становить 1 на 3000 живонароджених, а система класифікації підтипів аплазії верхньої частини шкіри голови була запропонована Frieden. При швидкому закритті рани та здоровій твердій мозковій оболонці відбудеться ріст черепної кістки, і ризик крововиливу або менінгіту значно зменшується [45].

У випадку тонких кісток черепа спостерігається невеликий або зовсім відсутній губчастий шар кістки склепіння черепа. Діагноз тонких кісток черепа ставиться рентгенографічно і зазвичай є суб'єктивним. Тонкі кістки склепіння черепа можуть бути вторинними по відношенню до краніосиностозу (зокрема, можуть бути поруч із гребенем у стріловому синостозі) і гідроцефалії, або можуть виникати як частина кількох синдромів, ознакою яких є недостатня мінералізація. Ділянки рентгенопрозорості називаються черепними лакунами і часто є вторинними по відношенню до хребтового дизрафізму (*spina bifida*). Зазвичай вони зникають до першого року життя. Стоншені ділянки також можуть виникати у зв'язку з поренцефалією, субдуральною гідроцефалією, арахноїдальною кістою та деякими пухлинами. Краніолакуни, ймовірно, утворюють частини тім'яних кісток. Подібні краніотабеси (розм'якшення або витончення черепа у немовлят і дітей) частіше виникають у новонароджених [42, 46].

При краніотабесі, спричиненим стисненням, прогноз сприятливий, і склепіння черепа зазвичай нормально мінералізується протягом 2-3 місяців після народження. Якщо мати має дефіцит вітаміну D, і краніотабес більш генералізований з остеомаліцією, цей стан зазвичай проявляється швидкою реакцією на терапію вітаміном D

протягом наступних кількох місяців. Як і при інших дефектах мінералізації скелета, таких як недосконалий остеогенез (*osteogenesis imperfecta*, або хвороба крихких кісток) і гіпофосфатазія (рідкісне спадкове захворювання, що характеризується порушенням мінералізації кісток і зубів, а також дефіцитом активності лужної фосфатази в сироватці крові та кістках), спочатку необхідно вжити заходів, щоб уникнути переломів. Немовлята з недосконалим остеогенезом або гіпофосфатазією зазвичай демонструють генералізовану остеомаліцію, крихкість кісток і шовних кісток.

Збільшена товщина кісток черепа виявляється під час рентгенографічного дослідження, може бути нормальною або підвищеною щільністю черепа. Діагноз потовщеного черепа встановлюється рентгенографічно, хоча формальних критеріїв для визначення того, чи є кістки черепа товстими, не встановлено. Хоча між різними індивідуумами існує велика різниця, найтовстіша частина нормального черепа зазвичай не перевищує 1,0 см [47]. Існують як етнічні, так і статеві варіації товщини черепа. Жінки мають товщі черепи, ніж чоловіки, а темношкірі мають товщі черепи, ніж білі. Описано кілька синдромів з товстими кістками склепіння черепа, включаючи хворобу Пайла (Pyle), синдром Робінова (Robinow), синдром Фонтана (Fountain), аутосомнодомінантний остеопороз і псевдогіпопаратіоїдизм. Невідомо, чи можуть товсті кістки черепа виникати як ізольована ознака. Прогноз залежить від основної етіології, а лакунарні дефекти черепа самі по собі не мають прямого впливу на немовля.

Недостатня мінералізація черепа призводить до збільшення рентгенопрозорості черепних кісток і пояснюється зниженням відкладення кальцію. Уроджена недостатня мінералізація виникає при кількох синдромах, зокрема при недоскопалому остеогенезі та гіпофосфатазії. Гіпофосфатазія трапляється щонайменше у трьох формах, включаючи малюкові, дитячу та дорослу форми. Недомінералізація найбільш виражена в малюковій формі і найменш виражена у дорослій. Малюкову форму зазвичай можна діагностувати за допомогою ультразвукового дослідження плода, тоді як інші форми часто діагностують після народження за допомогою рентгенограми та вимірювання рівня лужної фосфатази в сироватці крові. Флюороз і вітамін D-залежний рахіт також можуть викликати постнатальну недостатність мінералізації черепа, але при флюорозі також наявні ділянки склерозу. Частота недостатньої мінералізації низька, і прогноз залежить від причини, варіюючи в широких межах від мертвонародження або смерті в дитинстві до незначного впливу взагалі [48].

Краніотабес – це патологічні зміни черепа, які розвиваються при гострому перебігу рахіту; спостерігаються розм'якшення і стоншення плоских кісток черепа в ділянці великого і малого тім'ячок, над соскоподібним відростком і за ходом черепних швів. Тривалий сильний тиск на тім'я плода може призвести до зниження мінералізації черепа, що вплине на верхній відділ, залежно від основного захворювання. При гемолітичних захворюваннях, таких як таласемія, виникають вертикальні смуги («волосатий череп» на

Наукові огляди

рентгенограми), тоді як при захворюваннях кісток, таких як остеопороз, виникає склероз. Заростання диплоє також може виникнути при мікроцефалії. У ситуаціях, коли шунт було встановлено для полегшення гідроцефалії, може виникнути потовщення як внутрішньої компактної пластинки, так і губчастої речовини [49].

Склероз або гіперостоз черепа – це стовщення кісток черепа внаслідок посиленої періостальної осифікації. Підвищена щільність або надмірна мінералізація кісток черепа може бути генералізованою або локалізованою. Склероз зазвичай означає збільшення щільності кістки без зміни ширини, тоді як гіперостоз спричинений надмірним розростанням кістки, що призводить до збільшення щільності та ширини, хоча не всі випадки цілком підходять під ту чи іншу категорію [50]. Гіперостоз відрізняється від потовщення кісток черепа, хоча гіперостоз та іноді склероз також можуть бути причиною товстих кісток черепа. Більшість склерозивних кісткових дисплазій проявляються генералізованими змінами, які класифікуються на основі розподілу та конфігурації цих аномалій. Всі стани, які викликають генералізований остеосклероз, впливають на череп. Локалізований склероз основи черепа може виникати при поліостозній фіброзній дисплазії, метафізарній дисплазії типу Янсена, тяжкій анемії, гіперкальціурії та хворобі Педжета. Його також можна спостерігати при менінгіомі або запаленні. Симптоми включають звуження отворів черепних нервів, що, у свою чергу, може спричинити параліч нервів, глухоту або дефекти зору. Підвищення внутрішньочерепного тиску не рідкість, і набряк сосочка зорового нерва також може виникнути як ускладнення. До склерозу можуть призвести два основні патологічні процеси: надмірне утворення кістки та недостатність остеокластичної абсорбції кісткової тканини. Прогноз залежить від основної причини та варіюється від відсутності симптомів до раптової смерті від стиснення головного мозку. Крім того, лицевий параліч, а також втрата слуху та зору можуть виникнути через стиснення черепних нервів у стенозованих отворах, що може вимагати хірургічної декомпресії. Також може бути показана краніотомія для усунення підвищеного внутрішньочерепного тиску.

Аномалії турецького сідла включають ненормальний розмір та/або його форму. Оцінку турецького сідла можна найкраще здійснити рентгенографічно за допомогою бічного рентгеновського знімка черепа або КТ з використанням параметра «кісткове вікно». Турецьке сідло є важливим орієнтиром для ортодонтії та черепно-лицевої морфології, і варіанти форми слід враховувати при ортодонтичному плануванні. Невелике турецьке сідло або його відсутність описана у пацієнтів з гіпопітуїтаризмом і міотонічною дистрофією, тоді як велике – трапляється у пацієнтів із лізосомними розладами накопичення, пухлинами гіпофіза, синдромом порожнього сідла, краніофарингіомою, інтраселлярною аневризмою, нелікованим гіпогнадизмом і гіпотиреозом [51-53].

І-подібне турецьке сідло може бути нормальним анатомічним варіантом, але також може виникати в осіб із збільшенням черепа або гліомою зорового нерва. Вада

спричинена кістковим мостом між передньою і задньою частинами клиноподібної кістки та може бути нормальним варіантом. Вона також може спостерігатись при синдромі базальноклітинної карциноми (синдром Горліна-Гольца), черепно-лицево-пальцевому синдромі, геліофізичній дисплазії та лізосомних розладах накопичення.

Уроджені аномалії скроневої кістки (включаючи аномалії зовнішнього, середнього та внутрішнього вуха) можуть спричинити тяжкі захворювання у дітей, наприклад втрату слуху та проблеми з рівновагою. Уроджені аномалії скроневої кістки досить численні. R.K. Jackler et al. [54] та L. Sennaroglu et al. [55] запропонували класифікації аномалій внутрішнього вуха, які включають повну лабіринтну аплазію, кохлеарну аплазію, загальну порожнину, незавершений поділ типів I та II, гіпоплазію вушної раковини, аномалії півколових каналів і збільшений присінковий лабіринт [56]. Ці вади зазвичай розвиваються у зародковому періоді (3-7-й тижні ВУР).

Аномалії великого отвору виникають при зміні його розмірів та форми. У випадку передчасного зрощення швів та/або порушення ендохондральної осифікації, великий отвір зменшений. Аномалії великого отвору включають малий, великий розмір та форму замкової щілини [57]. Клінічні ефекти зменшеного великого отвору варіюються від безсимптомних і до скарг на слабкість, апное, гіперрефлексію, гідроцефалію та аномальні сомато-сенсорні викликані потенціали та/або полісомнограми. Ахондроплазія є найпоширенішим синдромом із зменшеним великим отвором, але інші скелетні дисплазії та розлади, пов'язані зі склерозом черепа, також можуть призвести до зменшення великого отвору. Збільшений великий отвір зазвичай виникає внаслідок хронічного підвищеного внутрішньочерепного тиску або прямого впливу на процес розширення всередині великого отвору (сирингомелія, мальформація Арнольда-Кіарі (Arnold-Chiari)) [58-60]. Асиметрія великого отвору виникає при краніовертебральних аномаліях або передчасному синостозі одного або кількох потиличних синхондрозів. Діти з асиметрією великого отвору можуть тримати голову нахиленою. Великий отвір у формі замкової щілини описано при гідролетальному синдромі.

До вроджених аномалій отворів основи черепа та каналів, яких налічується щонайменше 11, відносяться асиметрія парних отворів, сполучення з іншими отворами та відсутність отвору у разі агенезії відповідної структури. Аномалії будь-якого з отворів можуть включати аномальний розмір або його форму і зазвичай є випадковими знахідками, виявленими під час сканування, отриманого для інших цілей [61].

Базилярна інвагінація – це деформація основи потиличної кістки, що супроводжується вдавненням кісткових елементів краю потиличного отвору, виростків потиличної кістки та зуба осьового хребця в порожнину задньої черепної ямки, в краніоспінальному з'єднанні. Базилярна інвагінація може бути запідозрена у випадку обмежених рухів та вкорочення шії, але остаточний діагноз вимагає рентгенографії, КТ або МРТ. При

базиллярній інвагінації зуб осьового хребця переміщується в краніально і може виступати у великий отвір, таким чином порушуючи функцію спинного мозку, стовбура головного мозку та мозочка, а також перешкоджати циркуляції спинномозкової рідини [62-64]. Симптоми включають біль, обмеження рухів, підвищення внутрішньочерепного тиску, гідроцефалію та симптоми з боку черепних нервів. Симптоми можуть виникнути раптово або розвиватися протягом кількох місяців.

Первинна базиллярна інвагінація спричинена уродженим дефектом кісткових структур у шийно-потиличний ділянку та може виникнути як аутосомно-домінантна ознака. Вторинна базиллярна інвагінація пов'язана із захворюванням черепа та, як повідомлялося, пов'язана з недосконалим остеогенезом (*osteogenesis imperfecta*), синдромом Хайду-Чейні (Hajdu-Cheney) та кількома ендокринними розладами.

Батроцефалія – це деформації задньої частини черепа у вигляді сходинок. Вона не пов'язана з краніосиностозом, але може виникнути вторинно внаслідок сідничного передлежання плода та пов'язана зі стійким мандозальним (додатковим потиличним) швом [65]. Прогноз несприятливий лише в тому випадку, якщо сідничне передлежання є вторинним внаслідок вади

розвитку або неврологічної дисфункції.

Потиличні роги – це кісткові виступи, розташовані по обидва боки від великого отвору та спрямовані назад. Вони були описані лише в осіб із Х-зчепленим синдромом Елерса-Данлоса (Ehlers-Danlos) типу IX або з легкою формою хвороби Менкеса (Menkes), спричиненою мутацією в гені, що кодує $Cu(2+)$ -транспортуючу АТФазу, α -поліпептид (АТР7А) [66].

Висновки. 1. Уроджені деформації мозкового відділу черепа є морфологічними проявами численних спадкових синдромів та/або метаболічних, тератогенних впливах, лізосомних хвороб накопичення, вад розвитку головного мозку, несприятливих факторів під час плодового періоду розвитку: обмеження внутрішньоутробного середовища, слабкий м'язовий тонус, кривошия, перелом ключиці, аномалії шийного відділу хребтового стовпа, багатоплідна вагітність і порушення мінералізації кісток. 2. Для диференційної діагностики уроджених вад черепа, поряд із застосуванням діагностичної тривимірної медичної візуалізації, необхідно провести генетичний скринінг.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо перспективним напрямком морфологічних досліджень з'ясування конституційної мінливості черепно-лицевих показників у плодовому періоді онтогенезу людини.

References

1. Zemet R, Amdur-Zilberfarb I, Shapira M, Ziv-Baran T, Hoffmann C, Kassif E, et al. Prenatal diagnosis of congenital head, face, and neck malformations – is complementary fetal MRI of value? *Prenat Diagn.* 2020;40(1):142-50. DOI: 10.1002/pd.5593.
2. Kean MR, Houghton P. The role of function in the development of human craniofacial form - a perspective. *Anat Rec.* 1987;218(2):107-10. DOI: 10.1002/ar.1092180202.
3. Khmara TV, Ryznychuk MO, Kuzniak NB, Mel'nychuk SP, Batranovs'ka SO, Zamors'kyi II. Ontolohiya variantiv budovy ta vad rozvytku cherepa. Chastyna II. Spadkovi syndromy [Ontology of variants of skull structure and malformations. Part II. Hereditary syndromes]. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2021;6(3):71-7. DOI: 10.26693/jmbs06.03.071. (in Ukrainian).
4. Ornoy A. Craniofacial malformations and their association with brain development: the importance of a multidisciplinary approach for treatment. *Odontology.* 2020;108(1):1-15. DOI: 10.1007/s10266-019-00433-7.
5. Corsello G, Giuffre M. *Congenital Malformations and Syndromes: Early Diagnosis and Prognosis in Neonatal Medicine.* Springer-Verlag; 2012. 31 p.
6. Begnoni G, Serrao G, Musto F, Pellegrini G, Triulzi FM, Dellavia C. Craniofacial structures' development in prenatal period: An MRI study. *Orthod Craniofac Res.* 2018;21(2):96-103. DOI: 10.1111/ocr.12222.
7. Som PM, Naidich TP. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 1: early face and lateral nasal cavities. *Am J Neuroradiol.* 2013;34(12):2233-40. DOI: 10.3174/ajnr.A3415.
8. Som PM, Naidich TP. Development of the skull base and calvarium: an overview of the progression from mesenchyme to chondrification to ossification. *Neurographics.* 2013;3(4):169-84. DOI: 10.3174/ng.4130069.
9. Jin SW, Sim KB, Kim SD. Development and growth of the normal cranial vault: an embryologic review. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016;59(3):192-96. DOI: 10.3340/jkns.2016.59.3.192.
10. Tubbs RS, Bosmia AN, Cohen-Gadol AA. The human calvaria: a review of embryology, anatomy, pathology, and molecular development. *Child's Nervous System.* 2012;28(1):23-31. DOI: 10.1007/s00381-011-1637-0.
11. Friede H. Normal development and growth of the human neurocranium and cranial base. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1981;15(3):163-69. DOI: 10.3109/02844318109103431.
12. Khmara TV, Ryznychuk MO, Kuzniak NB, Mel'nychuk SP, Batranovs'ka SO, Zamors'kyi II. Ontolohiya variantiv budovy ta vad rozvytku cherepa. Chastyna II. Spadkovi syndromy [Ontology of variants of skull structure and malformations. Part II. Hereditary syndromes]. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2021;6(3):71-7. DOI: 10.26693/jmbs06.03.071. (in Ukrainian).
13. Garel C, Vande Perre S, Guilbaud L, Soupre V, Blondiaux E, Ducou le Pointe H. Contribution of computed tomography and magnetic resonance imaging in the analysis of fetal craniofacial malformations. *Pediatr Radiol.* 2021;51(10):1917-28. DOI: 10.1007/s00247-021-05033-8.
14. Kingsley-Godwin MJ, Tenev A, Uchikova E, Velkova K, Belovezhov V, Stoeva M. Evaluation of the Significance of MRI in the Prenatal Diagnosis of Neural Tube Defects. *Journal of Medical and Biological Engineering.* 2021;41:881-87. DOI: 10.1007/s40846-021-00657-5.
15. Tsyhykalo OV, Oliynyk IYu, Kashperuk-Karpyuk IS. Zastosuvannya tryvymirnogo komp'yuternoho rekonstruyuvannya v morfolohiyi [Application of three-dimensional computer reconstruction in morphology]. *Halyts'kyi likars'kyi visnyk.* 2015;22(4.2):113-15. (in Ukrainian).
16. Dent NJ. Good Clinical Practice and ICH - A Global Investment - The European Union Contribution. *The Quality Assurance Journal.* 1996;1(1):23-8. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1786(199609)1:1<23::AID-QAJ3>3.0.CO;2-D.

Наукові огляди

17. Lenoir N. Universal declaration on the human genome and human rights: the first legal and ethical framework at the global level. *Columbia Human Rights Law Rev.* 1999;30(1):537-87.
18. Louhimies S. Directive 86/609/EEC on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Altern Lab Anim.* 2002;30(2):217-19. DOI: 10.1177/026119290203002S36.
19. Nakaz MOZ Ukrainy vid 23.09.2009 № 690 "Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia klinichnykh vyprobuvan' likars'kykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh vyprobuvan' i Typovoho polozhennia pro komisii z pytan' etyky" [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23.2009 No. 690 "On the approval of the Procedure for conducting clinical trials of medicinal products and examination of clinical trial materials and the Standard Regulation on ethics commissions"] [Internet]. Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090923_690.html. (in Ukrainian).
20. Kawamoto K, Wu CC, Imai K. Frontal hyperostosis in the patients of craniosynostosis after cranial distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg.* 2017;28(8):1939-41. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003957.
21. Collett BR, Aylward EH, Berg J, Davidoff C, Norden J, Cunningham ML, et al. Brain volume and shape in infants with deformational plagiocephaly. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(7):1083-90. DOI: 10.1007/s00381-012-1731-y.
22. Martiniuk AL, Vujovich-Dunn C, Park M, Yu W, Lucas BR. Plagiocephaly and Developmental Delay: A Systematic Review. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38(1):67-78. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000376.
23. Governale LS. Craniosynostosis. *Pediatr Neurol.* 2015 Nov;53(5):394-401. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.07.006.
24. Lattanzi W, Barba M, Di Pietro L, Boyadjiev SA. Genetic advances in craniosynostosis. *Am J Med Genet A.* 2017;173(5):1406-29. DOI: 10.1002/ajmg.a.38159.
25. Siminel MA, Neamju CO, Dijescu D, Forjofoiu MC, Comnescu AC, Novac MB, et al. Apert syndrome - clinical case. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58(1):277-80.
26. Khelkar PC, Kadam AN, Karjodkar FR, Sansare KP. Apert's syndrome: A rare craniofacial disorder. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2020;38(4):430-33. DOI: 10.4103/JISPPD.JISPPD_434_20.
27. Wong GB, Kakulis EG, Mulliken JB. Analysis of fronto-orbital advancement for Apert, Crouzon, Pfeiffer, and Saethre-Chotzen syndromes. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(7):2314-23. DOI: 10.1097/00006534-200006000-00002.
28. Lu X, Sawh-Martinez R, Forte AJ, Wu R, Cabrejo R, Wilson A, et al. Classification of Subtypes of Crouzon Syndrome Based on the Type of Vault Suture Synostosis. *J Craniofac Surg.* 2020;31(3):678-84. DOI: 10.1097/SCS.0000000000006173.
29. Wilson AT, Den Ottelander BK, De Goederen R, Van Veelen MC, Dremmen MHG, Persing JA, et al. Intracranial hypertension and cortical thickness in syndromic craniosynostosis. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(7):799805. DOI: 10.1111/dmcn.14487.
30. Cohen MM Jr. Jackson-Weiss syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;100(4):325-9. DOI: 10.1002/ajmg.1271.
31. Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: current perspectives. *World J Pediatr.* 2017 Oct;13(5):405-15. DOI: 10.1007/s12519-017-0048-z.
32. Lu X, Forte AJ, Steinbacher DM, Alperovich M, Alonso N, Persing JA. Cranial Fossa Development in Differing Subtypes of Crouzon Syndrome. *J Craniofac Surg.* 2020;31(3):673-77. DOI: 10.1097/SCS.0000000000006181.
33. Pelc A, Mikulewicz M. Saethre-Chotzen syndrome: Case report and literature review. *Dent Med Probl.* 2018;55(2):217-25. DOI: 10.17219/dmp/91050.
34. Den Ottelander BK, Van Veelen MC, De Goederen R, Van De Beeten SD, Dremmen MH, Loudon SE, et al. Saethre-Chotzen syndrome: long-term outcome of a syndrome-specific management protocol. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(1):104-10. DOI: 10.1111/dmcn.14670.
35. Mocquard C, Aillet S, Riffaud L. Recent advances in trigonocephaly. *Neurochirurgie.* 2019;65(5):246-51. DOI: 10.1016/j.neuchi.2019.09.014.
36. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):359-68. DOI: 10.1016/j.ejmg.2014.06.002.
37. Brickley MB. Cribra orbitalia and porotic hyperostosis: A biological approach to diagnosis. *Am J Phys Anthropol.* 2018;167(4):896-902. DOI: 10.1002/ajpa.23701.
38. Yang W, Chen J, Shen W, Wang C, Wu Z, Chang Q, et al. Prevalence of positional skull deformities in 530 premature infants with a corrected age of up to 6 months: a multicenter study. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):520. DOI: 10.1186/s12887-019-1864-1.
39. Kaur M. Cleidocranial dysplasia. *JK Science: Journal of Medical Education & Research.* 2023;25(1):60-2.
40. Buncke MJ, Lilly GL, Hamilton BE, MacArthur CJ. When is pre-operative imaging required for craniofacial dermoid cysts/sinuses? A review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022;155:111090. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111090.
41. Funato N. New insights into cranial synchondrosis development: a mini review. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:706. DOI: 10.3389/fcell.2020.00706.
42. Johnson CY, Honein MA, Dana Flanders W, Howards PP, Oakley GP Jr, Rasmussen SA. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(11):857-63. DOI: 10.1002/bdra.23086.
43. Griessenauer CJ, Veith P, Mortazavi MM, Stewart C, Grochowsky A, Loukas M, et al. Enlarged parietal foramina: a review of genetics, prognosis, radiology, and treatment. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(4):543-47. DOI: 10.1007/s00381-012-1982-7.
44. Polstyanoy AO, Fedorchenko MO. Nepostiyni kistky cherepa lyudyny na antropologichnomu materialy mogylnyka saltivskoyi kultury u c. Nova (Chervona) Gusarivka [Inconstant Bones of the Human Skull on the Anthropological Materials from the Saltovo-Mayaki Culture Grave Field near Nova (Chervona) Gusarivka Village]. *Ukrayinskyi zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu.* 2018;3(7):43-7. DOI: 10.26693/jmbs03.07.043. (in Ukrainian).
45. Gassenmaier M, Bösmüller H, Metzler G. Aplasia cutis congenita of the scalp: Histopathologic features and clinicopathologic correlation in a case series. *J Cutan Pathol.* 2020;47(5):439-45. DOI: 10.1111/cup.13644.
46. Palamenghi A, Biehler-Gomez L, Mattia M, Breda L, Cattaneo C. The challenging diagnosis of cranial congenital anomalies in a newborn from an Italian 20th century documented skeletal collection. *International Journal of Osteoarchaeology.* 2021;31(2):309-15. DOI: 10.1002/oa.2952.
47. Gajawelli N, Deoni S, Shi J, Linguraru MG, Porras AR, Nelson MD, et al. Neurocranium thickness mapping in early childhood.

Sci Rep. 2020;10(1):16651. DOI: 10.1038/s41598-020-73589-w.

48. Marini F, Giusti F, Iantomasi T, Brandi ML. Congenital Metabolic Bone Disorders as a Cause of Bone Fragility. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10281. DOI: 10.3390/ijms221910281.

49. Wada Y, Kubo K, Tsubata S. Craniotabes in a newborn. *CMAJ*. 2020;192(40):1163. DOI: 10.1503/cmaj.200192.

50. Kozłowski K, Beighton P. Skeletal Dysplasia Syndromes. *Gamut Index of Skeletal Dysplasias: An Aid to Radiodiagnosis*. 1995. p. 77-196. DOI: 10.1007/978-1-4471-3492-3_2.

51. Önal V, Evren A, Tellioglu AM. Anatomical features of sella turcica with comprehensive literature review. *Rev Assoc Méd Bras*. 2023;69(8):e20230402. DOI: 10.1590/1806-9282.20230402.

52. Muhammed FK, Abdullah A, Liu Y. A morphometric study of the sella turcica: race, age, and gender effect. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020;79(2):318-26. DOI: 10.5603/FM.a2019.0092.

53. Kjør I. Sella turcica morphology and the pituitary gland - a new contribution to craniofacial diagnostics based on histology and neuroradiology. *Eur J Orthod*. 2015;37(1):28-36. DOI: 10.1093/ejo/ejs091.

54. Jackler RK, Luxfor WM, House WF. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope*. 1987;97(S40):2-14. DOI: 10.1002/lary.5540971301.

55. Sennaroglu L, Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope*. 2002;112(12):2230-41. DOI: 10.1097/00005537-200212000-00019.

56. Yiin RSZ, Tang PH, Tan TY. Review of congenital inner ear abnormalities on CT temporal bone. *Br J Radiol*. 2011;84(1005):859-63. DOI: 10.1259/bjr/18998800.

57. Göçmez C, Göya C, Hamidi C, Kamasak K, Yilmaz T, Turan Y, et al. Three-dimensional analysis of foramen magnum and its adjacent structures. *J Craniofac Surg*. 2014;25(1):93-7. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182a2ea10.

58. Varon A, Whitt Z, Kalika PM, Potocki L, Barbouth DS, Walz K. Arnold-Chiari type 1 malformation in Potocki-Lupski syndrome. *Am J Med Genet A*. 2019;179(7):1366-70. DOI: 10.1002/ajmg.a.61187.

59. Tan AP, Mankad K, Gonçalves FG, Talenti G, Alexia E. Macrocephaly: Solving the Diagnostic Dilemma. *Top Magn Reson Imaging*. 2018;27(4):197-217. DOI: 10.1097/RMR.0000000000000170.

60. Akay G, Güngör K, Peker I. Morphometric analysis of the foramen magnum using cone beam computed tomography. *Turk J Med Sci*. 2017;47(6):1715-22. DOI: 10.3906/sag-1607-127.

61. Rivera F, Mirazón Lahr M. New evidence suggesting a dissociated etiology for cribra orbitalia and porotic hyperostosis. *Am J Phys Anthropol*. 2017;164(1):76-96. DOI: 10.1002/ajpa.23258.

62. Shoja MM, Ramdhan R, Jensen CJ, Chern JJ, Oakes WJ, Tubbs RS. Embryology of the craniocervical junction and posterior cranial fossa, part II: embryogenesis of the hindbrain. *Clin Anat*. 2018;31(4):488-500. DOI: 10.1002/ca.23048.

63. Jeffery N, Spoor F. Ossification and midline shape changes of the human fetal cranial base. *Am J Phys Anthropol*. 2004;123(1):78-90. DOI: 10.1002/ajpa.10292.

64. Zhang Q, Wang H, Udagawa J, Otani H. Morphological and morphometric study on sphenoid and basioccipital ossification in normal human fetuses. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011;51(3):138-48. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2011.00322.x.

65. Gallagher ER, Evans KN, Hing AV, Cunningham ML. Bathrocephaly: a head shape associated with a persistent mendosal suture. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013;50(1):104-8. DOI: 10.1597/11-153.

66. Fradin M, Lavillaureix A, Jaillard S, Quelin C, Sauleau P, Minot MC, et al. ATP7A Mutation with occipital horns and distal motor neuropathy: A continuum. *Eur J Med Genet*. 2020;63(12):104087. DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.104087.

Відомості про авторів

Дмитренко Роман Романович – канд.мед.наук, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>. Researcher ID: D-5584-2017. Scopus Author ID: 57206893715.

Цигикало Олександр Віталійович – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>. Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>.

Ігор Святославович Макарчук – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-5209-7287>.

Information about the authors

Roman Dmytrenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-1657-0927>. Researcher ID: D-5584-2017. Scopus Author ID: 57206893715.

Olexandr Tsyhykalo – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2302-426X>. Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57195933570>. Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-3676-2017>

Ihor Makarchuk – postgraduate student of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-5209-7287>.

Надійшла до редакції 28.12.23

Рецензент – проф. Кривецький В.В.

© Р.Р. Дмитренко, О.В. Цигикало, І.С. Макарчук, 2024

ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАФІЧНА ДІАГНОСТИКА ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

С.В. Білецький, Л.П. Сидорчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: гіпертрофія лівого шлуночка, ГЛШ, електрокардіограма, ЕКГ.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 132-137.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.21

E-mail: bilsemvis@gmail.com

Резюме. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є одним із найважливіших предикторів серцево-судинних подій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). Наводяться дані літератури про роль електрокардіографії (ЕКГ) у діагностиці гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Європейське Товариство Кардіологів і Європейське Товариство гіпертензії в Рекомендаціях 2018 р., Міжнародні клінічні протоколи «Duodecim» наводять такі критерії ГЛШ: критерій Соколова-Лайона: $SV1 + RV5 > 35$ мм; зубець R у відведенні $aVL > 11$ мм; $SV1 \geq 25$ мм, $RV5-V6 > 25$ мм; вольтажний індекс Корнелла: $SV3 + RaVL > 20$ мм у жінок та > 28 мм у чоловіків; добуток Корнелла (критерій тривалості Корнелла): добуток вольтажного індексу Корнелла і тривалості комплексу QRS ($RaVL + SV3$) \times QRS – для чоловіків та $(RaVL + SV3 + 8) \times$ QRS – для жінок. Критерієм ГЛШ є значення добутку Корнелла > 2440 мм \times мс. Однак ЕКГ-критерії для виявлення ГЛШ недостатньо чутливі. Peguero JG, Lo Presti S, et al. розробили більш точний метод діагностики ГЛШ шляхом вимірювання амплітуди найглибшого зубця S (SD) у будь-якому окремому відведенні та додавання його до амплітуди зубця S у відведенні V4 (SV4) [$SD + SV4$], [29]. Коли сума [$SD + SV4$] перевищує 28 мм у чоловіків або 23 мм у жінок (Peguero-Lo Presti criteria), можна діагностувати ГЛШ.

Мета роботи – систематизувати сучасні дані літератури про електрокардіографічну діагностику гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Висновок. Електрокардіографія завдяки низькій вартості, легкій доступності, відтворюваності та високій специфічності залишається найпростішим і поширеним методом діагностики гіпертрофії міокарда. Критерії Peguero-Lo Presti для діагностики гіпертрофії лівого шлуночка серця більш чутливі та специфічні, ніж вольтажні критерії Соколова-Лайона та Корнелла.

ELECTROCARDIOGRAPHIC DIAGNOSIS OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL HYPERTROPHY (LITERATURE REVIEW)

S.V. Biletskyi, L.P. Sydoruk, O.A. Petrynych, T.V. Kazantseva

Key words: left ventricular hypertrophy, LVH, electrocardiogram, ECG.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 1 (109). P. 132-137.

Resume. Left ventricular hypertrophy (LVH) is one of the most important predictors of cardiovascular events in patients with arterial hypertension (AH). Literature data on the role of electrocardiography (ECG) in diagnosing left ventricular (LV) myocardial hypertrophy are presented. Recommendations of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension from 2018 and International Clinical Protocols "Duodecim" state the following LVH criteria: Sokolov-Lyon criteria: $SV1 + RV5 > 35$ mm; wave R in lead $aVL > 11$ mm; $SV1 \geq 25$ mm, $RV5-V6 > 25$ mm; Cornell voltage index: $SV3 + RaVL > 20$ mm in women and > 28 mm in men; Cornell product: the product of the Cornell voltage index and the duration of the QRS complex ($RaVL + SV3$) \times QRS – for men and $(RaVL + SV3 + 8) \times$ QRS – for women. The criteria of LVH is the value of the Cornell product > 2440 mm \times ms.

However, ECG criteria for detecting LVH are not sensitive enough. Peguero JG, Lo Presti S, et al. (2017) developed a more accurate method of diagnosing LVH by measuring the amplitude of the deepest S wave (SD) in any individual lead and adding it to the amplitude of the S wave in lead V4 (SV4) [$SD + SV4$]. When the sum of [$SD + SV4$] exceeds 28 mm in men or 23 mm in women (Peguero-Lo Presti criteria), LVH can be diagnosed.

Objective: to systematize modern literary data on electrocardiographic diagnosis of

left ventricular myocardial hypertrophy.

Conclusion. *Due to its low cost, easy availability, reproducibility and high specificity, electrocardiography remains the simplest and most common method of diagnosing myocardial hypertrophy. The Peguero-Lo Presti criteria for diagnosing left ventricular hypertrophy are more sensitive and specific than the voltage criteria of Sokolov-Lyon and Cornell.*

Вступ. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є компенсаторно-приспосувальним механізмом проти підвищеного постнавантаження, спрямований на зниження напруги стінок і підтримку насосної функції серця і часто спостерігається у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) [1]. ГЛШ є одним із найважливіших предикторів серцево-судинних подій у пацієнтів із АГ, включаючи інфаркт міокарда, інсульт, життєво небезпечні порушення серцевого ритму, смертність від серцево-судинних захворювань та загальну смертність [2, 3, 4, 5]. Збереження чи розвиток ГЛШ під час антигіпертензивної терапії пов'язане зі значно підвищеним ризиком серцево-судинних кінцевих точок та смертності від усіх причин [6].

Незважаючи на те, що електрокардіографія вже більше ста років, вона, як і раніше, залишається кращим інструментом для виявлення ГЛШ завдяки низькій вартості, легкій доступності, відтворюваності та високій специфічності [7].

ГЛШ на електрокардіограмі (ЕКГ) проявляється збільшенням амплітуди хвилі R у "лівих" відведеннях (I, aVL, V4-V6) та збільшенням глибини S у "правих" відведеннях (III, aVR, V1-V3). Якщо в нормі амплітуда зубця R максимальна в V4, то при ГЛШ співвідношення зубців $RV6 \geq RV5 \geq RV4$. У подальшому можуть виникати зміни реполяризації у вигляді косонизхідного зміщення сегмента ST нижче ізолінії у відведеннях V5-V6, з переходом в асиметричний зубець T, що відображає систолічне навантаження, виникнення та прогресування дистрофічних та ішемічних змін у міокарді [8, 9].

Для підвищення чутливості методу електрокардіографії використовують додаткові невольтажні критерії ГЛШ:

- відхилення електричної осі серця вліво, співвідношення зубців $RI > RII > RIII$;
- час внутрішнього відхилення у лівих грудних відведеннях $> 0,05-0,06$ с;
- неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса;
- недостатнє збільшення амплітуди зубця R у правих грудних відведеннях;
- наявність глибокого зубця Q у відведеннях V5, V6;
- розщеплення та збільшення тривалості комплексу QRS [8].

Незважаючи на загалом високу специфічність, ЕКГ-критерії для виявлення гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) недостатньо чутливі, особливо у пацієнтів з надлишком маси тіла і ожирінням, а також у пацієнтів старше 60 років з гіпертонічною хворобою [10-16]. Коригування індексу Соколова-Лайона за індексом маси тіла (надмірна вага + 4 мм, ожиріння + 8 мм) підвищує діагностичну точність виявлення ГЛШ [17].

За даними [18], електрокардіографія є найпоширенішим інструментом, який використовується для діагностики гіпертрофії ЛШ. Однак він обмежений низькою точністю (<60%) та чутливістю (30%).

Bressman M, et al. провели ретроспективне когортне дослідження з використанням даних ЕКГ та ехокардіографії (ЕхоКГ) великої міської системи охорони здоров'я [19]. Усі пацієнти мали одну ЕКГ та ЕхоКГ, отримані з інтервалом у 1 тиждень. Всього в дослідження було включено 13960 осіб. Чутливість і специфічність ЕКГ для гіпертрофії лівого шлуночка в загальній когорті становили 30,7% і 84,4% відповідно.

Європейське Товариство Кардіологів і Європейське Товариство гіпертензії в Рекомендаціях 2018 р. рекомендують використовувати наступні ЕКГ-критерії для виявлення ГЛШ [9, 20]:

1. Критерій Соколова-Лайона: $SV1 + RV5 > 35$ мм;
2. Зубець R у відведенні aVL > 11 мм;
3. Вольтажний критерій (індекс) Корнелла: $SV3 + RaVL > 20$ мм у жінок та > 28 мм у чоловіків;
4. Добуток Корнелла (критерій тривалості Корнелла): добуток вольтажного індексу Корнелла і тривалості комплексу QRS, який розраховують за формулою: $(RaVL + SV3) \times QRS$ – для чоловіків та $(RaVL + SV3 + 8) \times QRS$ – для жінок. Критерієм ГЛШ є значення добутку Корнелла > 2440 мм \times мс.

Міжнародні клінічні протоколи «Duodecim» наводять такі критерії ГЛШ: збільшення амплітуди зубця R у лівешлуночкових відведеннях (I, aVL, V5-V6), критерії Соколова-Лайона ≥ 35 мм, добуток Корнелла > 2440 мм \times мс, $RaVL > 11$ мм, $SV1 \geq 25$ мм, $RV5-V6 > 25$ мм. [21]. Додаткові критерії ГЛШ – перевантаження лівого передсердя (негативна прикінцева ділянка позитивного зубця P), ознаки перевантаження ST-T у V5-V6, I, aVL (порушення реполяризації).

Повідомлялося, що вольтаж зубця R у відведенні aVL (RaVL) не поступався іншим більш складним та трудомістким ЕКГ-критеріям для виявлення ГЛШ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [22].

Виявлення в підлітків 16-17 років із первинною АГ позитивного індексу Соколова-Лайона може передувати розвитку ЕхоКГ-ознак збільшення маси та потовщення стінок лівого шлуночка, що слід використовувати як додаткову ознаку для стратифікації ризику прогресування захворювання в підлітковому віці [23].

Критерії вольтажного індексу Корнелла ($SV3 + RaVL$) та добутку Корнелла $[(RaVL + SV3) \times QRS]$ мають більш точну діагностичну ефективність у порівнянні з іншими ЕКГ-критеріями ГЛШ [24]. Вольтажний індекс Корнелла мав найвищу чутливість у пацієнтів, які не страждають на ожиріння (56%) [25]. Вольтажний індекс та добуток Корнелла були вищими в

Наукові огляди

осіб з концентричною ГЛШ (61% чутливість і 62% специфічність) [26].

П'ятнадцятирічне проспективне дослідження 83 пацієнтів з ЕхоКГ ГЛШ виявило, що найсильнішим предиктором серцево-судинних подій був позитивний результат добутку Корнелла – у 32 (38,5%) пацієнтів зареєстровано одну або декілька складних подій [27].

В іншому дослідженні автори провели всебічний пошук у базах даних PubMed та Embase до 9 травня 2020 року, щоб виявити обсерваційні дослідження, що досліджують прогностичну цінність різних ЕКГ-критеріїв ГЛШ (критерій Соколова-Лайона, вольтажний індекс Корнелла, добуток Корнелла) у загальній популяції [28]. Включено десять досліджень, у яких взяли участь 58 400 осіб. Встановлено, що ГЛШ, виявлена за допомогою вольтажного індексу Корнелла, має сильнішу прогностичну цінність для прогнозування серцево-судинної смертності або смертності від усіх причин.

Peguero JG et al. розробили новий метод діагностики ГЛШ (критерій Peguero-Lo Presti) [29]. Запропоновані критерії ЕКГ передбачали вимірювання амплітуди найглибшого зубця S (SD) у будь-якому окремому відведенні та додавання його до амплітуди зубця S у відведенні V4 (SV4) [SD+ SV4]. Коли сума максимального зубця S у будь-якому відведенні ЕКГ плюс зубця S у відведенні V4 перевищує 28 мм у чоловіків або 23 мм у жінок, можна діагностувати ГЛШ (чутливість – 62%, специфічність – понад 90%). Якщо найбільший вольтаж зубця S у відведенні V4, то критерій дорівнює подвоєному вольтажу зубця S у відведенні V4.

Здійснено пошук в електронних базах даних Medline, Web of Knowledge, Embase та Cochrane Library з моменту їх створення до 18 травня 2020 року. Було включено 6 досліджень за участю 13564 пацієнтів, у яких вивчався критерій Peguero-Lo Presti для виявлення ГЛШ. Встановлено, що чутливість критерію Peguero-Lo Presti була вищою, ніж у вольтажного індексу Корнелла та критеріїв Соколова-Лайону [30].

В іншому метааналізі було включено десять досліджень, у яких представлено дані 5984 осіб [31]. Згідно з цим метааналізом, критерій Peguero-Lo Presti має кращу діагностичну ефективність, ніж критерій Корнелла і Соколова-Лайона, і може бути кориснішим у повсякденній клінічній практиці як інструмент скринінгу ГЛШ.

Підвищену чутливість критерію Peguero-Lo Presti в ЕКГ-діагностиці ГЛШ порівняно з критеріями Соколова-Лайона та вольтажним індексом Корнелла відзначають також інші автори [32-35].

За даними, критерій Peguero-Lo Presti та критерій Корнелла можуть забезпечити найвищий рівень діагностичної точності і їх слід враховувати під час скринінгу пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями на ГЛШ [36].

Однак Liu D, et al. доводять, що критерій Peguero-Lo Presti (SD+SV4) не покращує загальної точності діагностики ГЛШ, оскільки на їх точність впливає фракція викиду ЛШ, фактор, який не був ретельно вивчений щодо існуючих ЕКГ-критеріїв ГЛШ [37].

Список літератури

1. Singh A, Baruah B, Baruah C. Electrocardiographic and echocardiographic evaluation of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients – a hospital-based study. *J Evolution Med Dent Sci*. 2018;7(10):1189-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.14260/jemds/2018/272>.
2. Borghi C, Rossi F. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and its pharmacological inhibitors in cardiovascular diseases: complex and critical issues. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(4):429-44. DOI: 10.1007/s40292-015-0120-5.
3. Cramariuc D, Gerdts E. Epidemiology of left ventricular hypertrophy in hypertension: implications for the clinic. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(8):915-26. DOI: 10.1080/14779072.2016.1186542.
4. Meyer ML, Soliman EZ, Drager D, Heiss G. Short-Term Repeatability of Electrocardiographic Criteria of Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation*. 2019;139(1):AP286. DOI: 10.1161/circ.139.suppl_1.P286.
5. Ryu JS, Lee SL, Chu Y, Ahn MS, Park YJ, Yang S. CoAt-Mixer: Self-attention deep learning framework for left ventricular hypertrophy using electrocardiography. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286916. DOI: 10.1371/journal.pone.0286916.
6. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Devereux RB. Combining ECG Criteria for Left Ventricular Hypertrophy Improves Risk Prediction in Patients With Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e007564. DOI: 10.1161/JAHA.117.007564.
7. Sharma A, Chatterjee S, Shetty VS, Lichstein E. Sensitivity and specificity of commonly used EKG criterion to assess left ventricular hypertrophy in centenarians. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):3102-3.
8. Вережнікова ГП, Куць ВО, Жарінов ОЙ. Електрокардіографічна діагностика гіпертрофії міокарда. *Мистецтво лікування*. 2015;5-6:4-14.
9. Бутко ОО. Електрокардіограма при гіпертрофії відділів серця. *Ліки України*. 2023;3:38-42.
10. Courand PY, Lantelme P, Gosse P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Time to forget the Sokolow-Lyon index? *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(5):277-80. DOI: 10.1016/j.acvd.2015.03.003.
11. Pai MU, Kamana VK, Shetty R. A Non-Invasive Comparative Study of Left Ventricular Hypertrophy by Electrocardiography and Echocardiography. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*. 2016;7(5):2224-32.
12. Attar R, Thompson D, Kenneth G, Jue J, Nair P, Michael T, et al. Electrocardiographic Criteria for Left Ventricular Hypertrophy: An ECG-Echo Study of 27,564 Patients. *Circulation*. 2018;138(1):A15091.
13. Bahulekar AR, Patil V, Patil S. Diagnostic Utility of Electrocardiography and Transthoracic Echocardiography in the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Known Hypertension. *Iranian Heart Journal*. 2021;22(1):74-83.
14. Nomsawadi V, Krittayaphong R. Diagnostic performance of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy among various body mass index groups compared to diagnosis by cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24(4):e12635. DOI: 10.1111/anec.12635.
15. Snelder SM, van de Poll SWE, de Groot-de Laat LE, Kardys I, Zijlstra F, van Dalen BM. Optimized electrocardiographic criteria for the detection of left ventricular hypertrophy in obesity patient. *Clin Cardiol*. 2020;43(5):483-90. DOI: 10.1002/clc.23333.

16. Mlynarczyk J, Gac P, Mazur G, Sobieszczanska M. Sensitivity and specificity of ECG-LVH indexes in the group of patients above 60 years old with arterial hypertension. *Family Medicine Primary Care Review*. 2016;18(1):29-32. DOI: 10.5114/fmPCR/58849.
17. Rider OJ, Ntusi N, Bull SC, Nethononda R, Ferreira V, Holloway CJ, et al. Improvements in ECG accuracy for diagnosis of left ventricular hypertrophy in obesity. *Heart*. 2016;102(19):1566-72. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309201.
18. De la Garza-Salazar F, Romero-Ibarguengoitia ME, Rodriguez-Diaz EA, Azpiri-Lopez JR, González-Cantu A. Improvement of electrocardiographic diagnostic accuracy of left ventricular hypertrophy using a Machine Learning approach. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232657. DOI: 10.1371/journal.pone.0232657.
19. Bressman M, Mazori AY, Shulman E, Chudow JJ, Goldberg Y, Fisher JD, et al. Determination of Sensitivity and Specificity of Electrocardiography for Left Ventricular Hypertrophy in a Large, Diverse Patient Population. *Am J Med*. 2020;133(9):e495-e500. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.01.042.
20. Рекомендації Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) і Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension, ESH) з лікування артеріальної гіпертензії 2018 р. Артеріальна гіпертензія. 2018;5:58-172.
21. Hannu Parikka. Настанова 00049. ЕКГ-оцінка гіпертрофії шлуночків. DUODECIM Medical Publications, LTD. 2017.
22. Rodrigues SL, Angelo LCS, Baldo MP, Dantas EM, Barcelos AM, Pereira AC, et al. Detection of left ventricular hypertrophy by the R-wave voltage in lead aVL: population-based study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(9):653-9. DOI: 10.1007/s00392-013-0578-x.
23. Ivanko OG, Tovma AV, Kamenshchuk AV, Patsera MV. Prognostic role of Sokolow-Lyon criterion in further development of the left ventricular concentric hypertrophy in adolescents with arterial hypertension. *Zaporozhye Medical Journal*. 2017;19(1):14-19. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91605.
24. Ricciardi D, Vetta G, Nenna A, Picarelli F, Creta A, Segreti A, et al. Current diagnostic ECG criteria for left ventricular hypertrophy: is it time to change paradigm in the analysis of data? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020;21(2):128-33. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000907.
25. Rodrigues JCL, McIntyre B, Dastidar AG, Lyen SM, Ratcliffe LE, Burchell AE, et al. The effect of obesity on electrocardiographic detection of hypertensive left ventricular hypertrophy: recalibration against cardiac magnetic resonance. *J Human Hypertension*. 2016;30(3):197-203.
26. Oikonomou E, Theofilis P, Mpahara A, Lazaros G, Niarchou P, Vogiatzi G, et al. Diagnostic performance of electrocardiographic criteria in echocardiographic diagnosis of different patterns of left ventricular hypertrophy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25(3):e12728. DOI: 10.1111/anec.12728.
27. Djordjevic DB, Tasic IS, Kostic ST, Stamenkovic BN, Lovic MB, Djordjevic ND, et al. Electrocardiographic criteria which have the best prognostic significance in hypertensive patients with echocardiographic hypertrophy of left ventricle: 15-year prospective study. *Clin Cardiol*. 2020;43(9):1017-23. DOI: 10.1002/clc.23402.
28. You Z, He T, Ding Y, Yang L, Jiang X, Huang L. Predictive value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the general population: A meta-analysis. *J Electrocardiol*. 2020;62:14-9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.07.001.
29. Peguero JG, Lo Presti S, Perez J, Issa O, Brenes JC, Tolentino A. Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1694-1703. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.037.
30. Yu ZY, Song J, Cheng L, Li S, Lu Q, Zhang Y, et al. Peguero-Lo Presti criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(1):e0246305. DOI: 10.1371/journal.pone.0246305.
31. Noubiap JJ, Agbaedeng TA, Nyaga UF, Nkoke C, Jingi AM. A meta-analytic evaluation of the diagnostic accuracy electrocardiographic Peguero-Lo Presti criterion for left ventricular hypertrophy. *J Clin Hypertens*. 2020;22(7):1145-53. DOI: 10.1111/jch.13923.
32. Patted SV, Porwal SC, Ambar SS, Prasad MR, Chincholi AS, Hesarur V, et al. Assessment of Peguero Lo-Presti criteria for electrocardiographic diagnosis of LVH in Indian subjects. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2018;2(3):65-73. DOI: 10.26502/fccm.92920037.
33. Keskin K, Ser OS, Dogan GM, Cetinkal G, Yildiz SS, Sigirci S, et al. Assessment of a new electrocardiographic criterion for the diagnosis of left ventricle hypertrophy: a validation study. *North Clin Istanbul*. 2019;7(3):231-36. DOI: 10.14744/nci.2019.00907.
34. Narita M, Yamada M, Tsushima M, Kudo N, Kato T, Yokono Y, et al. Novel electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in the Japanese general population. *Int Heart J*. 2019;60(3):679-87. DOI: 10.1536/ihj.18-511.
35. Shao Q, Meng L, Tse G, Sawant AC, Zhuo Yi Chan C, Bazoukis G, et al. Newly proposed electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in a Chinese population. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24(2):e12602. DOI: 10.1111/anec.12602.
36. Matusik PS, Bryll A, Matusik PT, Pac A, Popiela TJ. Electrocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the detection of left ventricular hypertrophy: the impact of indexing methods. *Kardiologia i Pol*. 2020;78(9):889-98. DOI: 10.33963/KP.15464.
37. Liu D, Su H, Wu B, Zhu D, Gu G, Xie D, et al. SD + SV4 diagnosis of left ventricular hypertrophy, a reevaluation of ECG criterion by cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021;26(4):e12832. DOI: 10.1111/anec.12832.

References

1. Singh A, Baruah B, Baruah C. Electrocardiographic and echocardiographic evaluation of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients - a hospital-based study. *J Evolution Med Dent Sci*. 2018;7(10):1189-93. <http://dx.doi.org/10.14260/jemds/2018/272>.
2. Borghi C, Rossi F. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and its pharmacological inhibitors in cardiovascular diseases: complex and critical issues. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(4):429-44. DOI: 10.1007/s40292-015-0120-5.
3. Cramariuc D, Gerds E. Epidemiology of left ventricular hypertrophy in hypertension: implications for the clinic. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(8):915-26. DOI: 10.1080/14779072.2016.1186542.
4. Meyer ML, Soliman EZ, Drager D, Heiss G. Short-Term Repeatability of Electrocardiographic Criteria of Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation*. 2019;139(1):AP286. https://doi.org/10.1161/circ.139.suppl_1.P286.
5. Ryu JS, Lee SL, Chu Y, Ahn MS, Park YJ, Yang S. CoAt-Mixer: Self-attention deep learning framework for left ventricular hypertrophy using electrocardiography. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286916. DOI: 10.1371/journal.pone.0286916.

Наукові огляди

6. Okin PM, Hille DA, Kjeldsen SE, Devereux RB. Combining ECG Criteria for left ventricular hypertrophy improves risk prediction in patients with hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e007564. DOI: 10.1161/JAHA.117.007564.
7. Sharma A, Chatterjee S, Shetty VS, Lichstein E. Sensitivity and specificity of commonly used EKG criterion to assess left ventricular hypertrophy in centenarians. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):3102-3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.04.075.
8. Vieriezhnikova HP, Kuts' VO, Zharinov OI. Elektrokardiografichna diahnozyka hipertrofii miokarda [Electrocardiographic diagnosis of myocardial hypertrophy]. *Mystetstvo likuvannia.* 2015;5-6:4-14. (in Ukrainian).
9. Butko OO. Elektrokardiograma pry hipertrofii viddiliv sertsia [Electrocardiogram in hypertrophy of the heart]. *Liky Ukrainy.* 2023;3:38-42. (in Ukrainian).
10. Courand PY, Lantelme P, Gosse P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy: Time to forget the Sokolow-Lyon index? *Arch Cardiovasc Dis.* 2015;108(5):277-80. DOI: 10.1016/j.acvd.2015.03.003.
11. Pai MU, Kamana VK, Shetty R. A Non-Invasive Comparative Study of Left Ventricular Hypertrophy by Electrocardiography and Echocardiography. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences.* 2016;7(5):2224-32.
12. Attar R, Thompson D, Kenneth G, Jue J, Nair P, Michael T, et al. Electrocardiographic Criteria for Left Ventricular Hypertrophy: An ECG-Echo Study of 27,564 Patients. *Circulation.* 2018;138(1):A15091.
13. Bahulekar AR, Patil V, Patil S. Diagnostic Utility of Electrocardiography and Transthoracic Echocardiography in the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Known Hypertension. *Iranian Heart Journal.* 2021;22(1):74-83.
14. Nomsawadi V, Krittayaphong R. Diagnostic performance of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy among various body mass index groups compared to diagnosis by cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24(4):e12635. DOI: 10.1111/anec.12635.
15. Snelder SM, van de Poll SWE, de Groot-de Laat LE, Kardys I, Zijlstra F, van Dalen BM. Optimized electrocardiographic criteria for the detection of left ventricular hypertrophy in obesity patient. *Clin Cardiol.* 2020;43(5):483-90. DOI: 10.1002/clc.23333.
16. Mlynarczyk J, Gac P, Mazur G, Sobieszczanska M. Sensitivity and specificity of ECG-LVH indexes in the group of patients above 60 years old with arterial hypertension. *Family Medicine Primary Care Review.* 2016;18(1):29-32. DOI: 10.5114/fmpcr/58849.
17. Rider OJ, Ntusi N, Bull SC, Nethononda R, Ferreira V, Holloway CJ, et al. Improvements in ECG accuracy for diagnosis of left ventricular hypertrophy in obesity. *Heart.* 2016;102(19):1566-72. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309201.
18. De la Garza-Salazar F, Romero-Ibarguengoitia ME, Rodriguez-Diaz EA, Azpiri-Lopez JR, González-Cantu A. Improvement of electrocardiographic diagnostic accuracy of left ventricular hypertrophy using a Machine Learning approach. *PLoS One.* 2020;15(5):e0232657. DOI: 10.1371/journal.pone.0232657.
19. Bressman M, Mazori AY, Shulman E, Chudow JJ, Goldberg Y, Fisher JD, et al. Determination of Sensitivity and Specificity of Electrocardiography for Left Ventricular Hypertrophy in a Large, Diverse Patient Population. *Am J Med.* 2020;133(9):e495-e500. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.01.042.
20. Rekomendatsii Yevropeis'koho tovarystva kardiologiv (European Society of Cardiology, ESC) i Yevropeis'koho tovarystva hipertenzii (European Society of Hypertension, ESH) z likuvannia arterial'noi hipertenzii 2018 r [Recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) on the treatment of arterial hypertension in 2018]. *Arterial'na hipertenziiia.* 2018;5:58-172. (in Ukrainian).
21. Hannu Parikka. Nastanova 00049. EKH-otsinka hipertrofii shlunochkiv [Guideline 00049. ECG assessment of ventricular hypertrophy]. *DUODECIM Medical Publications, LTD.* 2017.
22. Rodrigues SL, Angelo LCS, Baldo MP, Dantas EM, Barcelos AM, Pereira AC, et al. Detection of left ventricular hypertrophy by the R-wave voltage in lead aVL: population-based study. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(9):653-9. DOI: 10.1007/s00392-013-0578-x.
23. Ivanko OG, Tovma AV, Kamenshchuk AV, Patsera MV. Prognostic role of Sokolow-Lyon criterion in further development of the left ventricular concentric hypertrophy in adolescents with arterial hypertension. *Zaporozhye Medical Journal.* 2017;19(1):14-9. DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91605.
24. Ricciardi D, Vetta G, Nenna A, Picarelli F, Creta A, Segreti A, et al. Current diagnostic ECG criteria for left ventricular hypertrophy: is it time to change paradigm in the analysis of data? *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020;21(2):128-33. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000907.
25. Rodrigues JC, McIntyre B, Dastidar AG, Lyen SM, Ratcliffe LE, Burchell AE, et al. The effect of obesity on electrocardiographic detection of hypertensive left ventricular hypertrophy: recalibration against cardiac magnetic resonance. *J Hum Hypertens.* 2016;30(3):197-203. DOI: 10.1038/jhh.2015.58.
26. Oikonomou E, Theofilis P, Mpahara A, Lazaros G, Niarchou P, Vogiatzi G, et al. Diagnostic performance of electrocardiographic criteria in echocardiographic diagnosis of different patterns of left ventricular hypertrophy. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25(3):e12728. DOI: 10.1111/anec.12728.
27. Djordjevic DB, Tasic IS, Kostic ST, Stamenkovic BN, Lovic MB, Djordjevic ND, et al. Electrocardiographic criteria which have the best prognostic significance in hypertensive patients with echocardiographic hypertrophy of left ventricle: 15-year prospective study. *Clin Cardiol.* 2020;43(9):1017-23. DOI: 10.1002/clc.23402.
28. You Z, He T, Ding Y, Yang L, Jiang X, Huang L. Predictive value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the general population: A meta-analysis. *J electrocardiol.* 2020;62:14-9. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.07.001.
29. Peguero JG, Lo Presti S, Perez J, Issa O, Brenes JC, Tolentino A. Electrocardiographic Criteria for the Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(13):1694-703. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.037.
30. Yu ZY, Song J, Cheng L, Li S, Lu Q, Zhang Y, et al. Peguero-Lo Presti criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(1):e0246305. DOI: 10.1371/journal.pone.0246305.
31. Noubiap JJ, Agbaedeng TA, Nyaga UF, Nkoke C, Jingi AM. A meta-analytic evaluation of the diagnostic accuracy electrocardiographic Peguero-Lo Presti criterion for left ventricular hypertrophy. *J Clin Hypertens.* 2020;22(7):1145-53. DOI: 10.1111/jch.13923.
32. Patted SV, Porwal SC, Ambar SS, Prasad MR, Chincholi AS, Hesarur V, et al. Assessment of Peguero Lo-Presti criteria for electrocardiographic diagnosis of LVH in Indian subjects. *Cardiology and Cardiovascular Medicine.* 2018;2(3):65-73. DOI: 10.26502/fcm.92920037.

33. Keskin K, Ser OS, Dogan GM, Cetinkal G, Yildiz SS, Sigirci S, et al. Assessment of a new electrocardiographic criterion for the diagnosis of left ventricle hypertrophy: a validation study. *North Clin Istanb.* 2019;7(3):231-36. DOI: 10.14744/nci.2019.00907.
34. Narita M, Yamada M, Tsushima M, Kudo N, Kato T, Yokono Y, et al. Novel electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in the Japanese general population. *Int Heart J.* 2019;60(3):679-87. DOI: 10.1536/ihj.18-511.
35. Shao Q, Meng L, Tse G, Sawant AC, Zhuo Yi Chan C, Bazoukis G, et al. Newly proposed electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in a Chinese population. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24(2):e12602. DOI: 10.1111/anec.12602.
36. Matusik PS, Bryll A, Matusik PT, Pac A, Popiela TJ. Electrocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the detection of left ventricular hypertrophy: the impact of indexing methods. *Kardiol Pol.* 2020;78(9):889-98. DOI: 10.33963/KP.15464.
37. Liu D, Su H, Wu B, Zhu D, Gu G, Xie D, et al. SD + SV4 diagnosis of left ventricular hypertrophy, a reevaluation of ECG criterion by cardiac magnetic resonance imaging. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2021;26(4):e12832. DOI: 10.1111/anec.12832.

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.

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.

Надійшла до редакції 08.01.24

Рецензент – проф. Пlesh І.А.

© С.В. Білецький, Л.П. Сидорчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева, 2024

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ДИЗУРІЇ У ЧОЛОВІКІВ ПРИ ДОБРОЯКІСНІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

В.І. Зайцев, О.С. Федорук, І.І. Люк, К.А. Владиченко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: розлади сечовипускання, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, лікування.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 138-143.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.22

E-mail: vzaytsev@meta.ua

Резюме. Мета роботи – провести огляд літератури та проаналізувати практичні аспекти медикаментозного лікування розладів сечовипускання у чоловіків з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ).

Результати. Останнім часом все більше частина пацієнтів із ДГПЗ лікується консервативно за рахунок збільшення можливості медикаментозної терапії. Традиційні α -адреноблокатори (АБ) не завжди мають достатній ефект у зменшенні дизурії в таких пацієнтів. Останніми роками в протоколи Європейської асоціації урологів (ЕАУ) щодо діагностики та лікування нейрогенних розладів сечовипускання (НРС) було введено цілу низку нових варіантів лікування – до холінолітиків (ХЛ) додані інгібітори фосфодіестерази-5 (ІФДЕ) та β -3 адреноміметики (БАМ). Дані групи препаратів мають різний механізм дії, а частина з рекомендованих препаратів (як ХЛ) сприяє розслабленню стінки сечового міхура і вони традиційно використовувались у жінок із симптомами гіперактивного сечового міхура (ГСМ). ХЛ добре вивчені у цієї категорії пацієнтів як в аспекті безпечності, так і ефективності. У той же час, при використанні в чоловіків із ДГПЗ, особливо за наявності доброякісної простатичної обструкції (ДПО), залишається питання безпечності їх використання в аспекті погіршення сечовипускання. Хоча більшість сучасних досліджень не демонструють збільшення ризику гострої затримки сечі як стороннього ефекту в таких пацієнтів, при їх застосуванні необхідно дотримуватись низки рекомендацій для безпечного лікування. Використовувати ХЛ рекомендовано в пацієнтів із вираженими та помірними розладами сечовипускання при переважанні симптомів подразнення. Однак розмір простатичної залози не є критерієм для застосування ХЛ. Проведення уродинамічних досліджень також не рекомендується для визначення необхідності чи безпечності того чи іншого варіанта лікування, вони резервуються тільки для складних випадків чи при підозрі на нейрогенні порушення сечовипускання.

Висновки. Складні уродинамічні дослідження стандартно не використовуються, у той час урофлоуметрія повинна використовуватись як метод загальної оцінки ефективності сечовипускання, діагностики ДПО та ефективності лікування пацієнта. Слід визначати залишкову сечу до початку прийому препаратів (рекомендовано щоб вона не перевищувала 150 мл) та через тиждень їх прийому.

PECULIARITIES OF DYSURIA TREATMENT IN MEN WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

V.I. Zaitsev, O.S. Fedoruk, I.I. Piiuk, K.A. Vladychenko

Key words: voiding disorders, benign prostatic hyperplasia, treatment.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 1 (109). P. 138-143.

Resume. Objective of the work is to analyze the practical aspects of medical treatment of urination disorders in men with benign prostatic hyperplasia (BPH).

Results. Recently, more and more patients with BPH are being treated conservatively due to the increased availability of drug therapy. Traditional alpha-blockers (AB) do not always have a sufficient effect in reducing dysuria in such patients. In recent years, a number of new treatment options have been introduced into the Guidelines of the European Association of Urology (EAU) for the diagnosis and treatment of non-neurogenic voiding disorders - phosphodiesterase 5 inhibitors and beta-3 adrenomimetics have been added to cholinolytics (CL). These groups of drugs have different mechanisms of action, and some of the recommended drugs (such as CL) help relax the bladder wall and have traditionally been used in women with

symptoms of overactive bladder (OAB). CL has been well studied in this category of patients both in terms of safety and efficacy. At the same time, when used in men with BPH, especially in the presence of benign prostatic obstruction (BPO), there remains the question of safety in terms of worsening urination. Although most current studies do not demonstrate an increased risk of acute urinary retention as a side effect, a number of recommendations should be followed for safe treatment of such patients. It is recommended to use CL in patients with severe and moderate urinary disorders with a predominance of irritative symptoms. However, the size of the prostate gland is not a criterion for the use of CL. Conducting urodynamic studies is also not recommended to determine the necessity or safety of one or another treatment option, they are reserved only for complicated cases or when neurogenic urination disorders are suspected.

Conclusions. *Complex urodynamic studies are not routinely used, while uroflowmetry should be used as a method of general evaluation of urination efficiency, diagnosis of BPO and effectiveness of patient treatment. Residual urine should be determined before taking the drugs (it is recommended that it not exceed 150 ml) and after a week of treatment.*

Вступ. Порушення сечовипускання в чоловіків старшого віку є важливою соціально-економічною проблемою, яка далека від свого вирішення. Це зумовлено тим, що в них дизурія накладається на вікове збільшення простати – ДГПЗ. Для лікування ДГПЗ використовуються різноманітні методики – від спостереження до оперативного лікування, але в частини пацієнтів навіть операція не приносить бажаного результату. Особливо це стосується пацієнтів із симптомами накопичення (як полакіурія, ніктурія, імперативні позиви тощо) [1]. При симптомах обструкції внаслідок ДГПЗ використовуються АБ або, у більш важких випадках, резекція простати, яку можуть виконувати різними оперативними методиками. Така тактика достатньо ефективна і застосовується вже багато років, але це не стосується пацієнтів із симптомами накопичення, у яких власне збільшення простати не є першопричиною дизурії. Це і призвело до вираженої зміни протоколів лікування ЄАУ, появи поняття нейрогенних розладів сечовипускання (НРС) і до виділення синдрому гіперактивного сечового міхура (ГСМ) у чоловіків, хоча традиційно він виокремлювався тільки у жінок.

Як вказувалось, лікування чоловіків з обструктивними симптомами достатньо зрозуміло і тут, перш за все, використовуються різноманітні оперативні методи, то при переважанні симптомів накопичення (за типом ГСМ) лікування значно менш ефективне і дискусабельне. Таким пацієнтам приділялась непропорційно мала увага, що зумовлено як власне медичними причинами (адже дизурія не призводить до смертельних випадків), так і психологічними проблемами цих пацієнтів, які часто воліли не афішувати свої «незручні» проблеми. Проблема ще полягала в тому, що і лікарі у своїй більшості не розуміли танення цієї проблеми, а також методи її лікування, особливо в чоловіків [2, 3].

Мета роботи - провести аналіз сучасної літератури щодо аспектів діагностики та консервативного лікування чоловіків із ГСМ із урахуванням клініки захворювання та можливих сторонніх ефектів різних груп препаратів.

Основна частина. Слід зазначити, що проблема дизурії як у чоловіків, так і в жінок почала підніматись тільки останні 15-20 років, коли накопичені дані дозволили оцінити важливість проблеми і були проведені фундаментальні дослідження стосовно регуляції функції сечового міхура в нормі та патології. Широке використання М-холінолітичних препаратів (які були першими дієвими ліками проти ГСМ) та поява інших напрямків лікування значно розкрила можливості лікаря при терапії дизурії у жінок. Комбінація ХЛІ з абреноблокаторами, які традиційно призначались у чоловіків з дизурією, виявилась ефективною у таких пацієнтів [4].

Класично виникнення дизурії у чоловіків пояснювалось захворюваннями простати, перш за все ДГПЗ та інфравезикальною обструкцією, проте все більше досліджень показують, що дизурія часто не пов'язана зі збільшенням простати [5, 6]. Досі при підозрі на ДГПЗ α -блокатори використовуються як первинна терапія. Але нездатність визначити, до якої міри патологія передміхурової залози, дисфункція сечового міхура або обидві сприяють появі дизурії в чоловіків, значно впливає на вибір тактики лікування пацієнта та отриманий результат терапії. Крім того, цілеспрямоване лікування дизурії проводиться значно рідше, ніж лікування ДГПЗ – лише у 19% чоловіків порівняно з 60% чоловіків із ДГПЗ [7].

Реальна практика, підкріплена широкими популяційними та іншими дослідженнями, показала, що НРС часто можуть бути пов'язані з іншою патологією, у т.ч. неврологічною [8, 9, 10].

Раніше вважалось, що основну частину хворих із дизурією, особливо ГСМ, становлять жінки. Однак популяційне дослідження серед приблизно 22 мільйонів європейців різного віку із ГСМ виявило, що він типовий не тільки для жінок, а і для чоловіків – 13,2% проти 12,2% відповідно [9]. Створення та використання спеціалізованих анкет та опитувальників для пацієнтів із ГСМ виявило значний негативний вплив дизурії на якість життя пацієнтів, що стосувалось різних її складових – як соціальної, так і сімейної, фізичної та ін. Також показано,

Наукові огляди

що дизурія в чоловіків та жінок, особливо за типом ГСМ, має багато спільного [9, 10, 11]. Різні дослідження виявили, що серед людей віком старше 40 років поширеність ГСМ між 12% і 22% зростає з віком, сягаючи 31-42% у віці старше 75 років [12]. Виявлено, що ця патологія не становить життєвої загрози, але має значний негативний вплив на повсякденне життя пацієнта. З'ясувалось, що інформованість не тільки пацієнтів, а й лікарів, відносно методів лікування цього захворювання значно нижче необхідного. Це призводить до відсутності адекватного лікування даного захворювання. Іншим аспектом проблеми було те, що дизурія (особливо ГСМ) виявилась незалежним фактором появи сексуальної дисфункції як у чоловіків, так і в жінок, а в чоловіків із помірно чи вираженою дизурією існує підвищений ризик серйозних серцевих подій.

Симптоми накопичення при ДГПЗ практично повністю відповідають означенню ГСМ, для якого типові наступні ознаки:

імперативні позиви до сечовипускання (ургентність) - раптовий позив до сечовипускання, який неможливо відкласти – є обов'язковим для синдрому ГСМ, але часто поєднується з іншими проявами;

нетримання сечі (НС) - будь-яке мимовільне виділення сечі;

полакіурія (почащене сечовипускання) - сечовипускання більше 7 разів за добу;

ніктурія (чи ноктурія) – якщо пацієнт більше одного разу прокидається вночі для випорожнення міхура [1].

Якщо такого типу дизурія наявна в чоловіка, незалежно від існування патології простати, йому можна виставляти діагноз «гіперактивний сечовий міхур» (паралельно, за необхідності, із вказанням патології простати) [7, 8]. Необхідно зазначити, що дизурія є суб'єктивним феноменом, тому опитування щодо проявів дизурії є важливим елементом правильної діагностики. У той же час, ми вважаємо, що за наявності вираженої дизурії за типом симптомів накопичення навіть без явної ургентності слід підозрювати наявність ГСМ із відповідним подальшим діагностичним обстеженням.

Обов'язковим інструментом для цього є адекватне заповнення добового графіка сечовипускання протягом 48 чи 72 год [1, 7, 9]. Аналіз літератури та особиста практика свідчать, що його оцінка є важливим елементом встановлення типу дизурічних розладів, дозволяючи відокремити іншу патологію (як поліурію, нецукровий діабет тощо). Дослідження та власний досвід довели, що такий графік значно більш об'єктивний, ніж просто опитування хворого.

Окремим питанням є використання уродинамічних досліджень у таких пацієнтів. Урофлоуметрія як головний та неінвазивний метод уродинаміки для діагностики ДГПЗ, наявний у всіх рекомендаціях, у той час як більш складні уродинамічні методи рекомендуються тільки для певної категорії пацієнтів [1, 13, 14]. Практика свідчить, що первинний захват від використання таких методів, як цистотометрія чи дослідження тиск-потік поступово пройшов і в реальній

практиці вони використовуються все менше [15, 16]. Певним чином вони можуть бути показом до оперативного лікування ДГПЗ у складних випадках чи за їх допомогою вирішується питання про інші варіанти лікування, як правило, при поєднанні з нейрогенними розладами функції сечового міхура. У той же час, їх застосування обмежується тривалістю, інвазивністю, дискомфортом для пацієнта та обмеженнями щодо інтерпретації результатів. У зв'язку з цим вони поступово замінюються неінвазивними методиками, які за іншими параметрами оцінюють наявність інфравезикальної обструкції та визначають покази для оперативного лікування пацієнтів [15, 16]. Але слід зазначити, що за наявності виражених симптомів ГСМ, ДГПЗ, навіть оперативне лікування далеко не завжди приносить бажаний ефект – за різними оцінками у близько 10% пацієнтів операція є неефективною [17].

Слід зауважити, що поява дизурії в чоловіків не завжди спричиняється саме ДГПЗ – такі захворювання, як інфекція сечових шляхів, камені та пухлини також можуть бути її причиною. Окрім того, дизурія може бути викликана чи посилена іншими неврологічними захворюваннями, медикаментозними причинами, а також способом життя (надмірне вживання продуктів з кофеїном, алкоголю або режимом вживання рідини тощо) [2, 5].

Лікування чоловіків із симптомами ГСМ слід починати з корекції способу життя, який може мати великий вплив на симптоми (чому далеко не завжди приділяється достатньо уваги). До головних рекомендацій відноситься:

- зменшення споживання рідини в певний час, спрямоване на зменшення частоти сечовипускання (наприклад, ввечері або перед виходом у громадські місця);
- обмеження продуктів з кофеїном та алкоголю.
- опанування техніки розслаблення та подвійного сечовипускання;
- тренування сечового міхура – відтермінування сечовипускання при позивах, щоби збільшити сміність сечового міхура та час між сечовипусканнями;
- корекція прийому медикаментів чи заміна препаратів на інші, що мають менший вплив на сечовиділення (ці рекомендації стосуються особливо діуретиків);
- лікування запорів [1, 13, 18].

Власна практика показує, що більше половини пацієнтів мають щонайменше один із перелічених факторів, що сприяє НРС і його корекція дає додатковий ефект при лікуванні.

Реальне зрушення проблеми медикаментозної терапії порушень функції сечового міхура в чоловіків відбулось при запровадженні аденоблокаторів. Вони дозволили отримати покращання в більшості чоловіків із НРС та значно зменшити кількість оперативних втручань. У той же час, накопичений досвід показав, що не завжди результат їх використання задовольняв пацієнта, особливо коли переважали симптоми ГСМ.

ХЛ вперше були використані та показали свою

ефективність у лікуванні жінок із ГСМ, але згодом з'явилось багато інформації по їх ефективності у чоловіків із схожими симптомами і це вперше продемонструвало на практиці, що патологія простати далеко не завжди є причиною дизурії в чоловіків [19, 20]. При використанні ХЛ слід дотримуватись певних правил. Їх призначають на тривалий період (щонайменше 3 міс.), адже вони не діють одразу і протягом цього часу покращується результат лікування (однак до 80% зменшення дизурії спостерігається вже після 4 тижнів лікування), про що пацієнт повинен бути проінформований. У більшості досліджень ХЛ при НРС бал IPSS зменшився майже наполовину, епізоди ургентності - на 57% та нетримання сечі - на 78% [19, 20].

Хоча за більшістю досліджень, ХЛ не сприяють появі гострої затримки сечі, але було показано, що є незначне збільшення залишкової в чоловіків: при використанні фезотеродину 8 мг вона збільшилась на +20,2 мл, а 4 мг – на +9,6 мл. Дослідження також показали, що ризик затримки сечі не відрізнявся від плацебо і не перевищував 1,4% в обох групах. Хоча певне утруднення сечовипускання частина пацієнтів відзначала протягом перших двох тижнів і найчастіше у старших пацієнтів [1, 19, 20, 21].

У частини пацієнтів більш ефективним буде комбінація АБ+ХЛ, яка вивчається достатньо давно. Вона рекомендована пацієнтам із переважанням ознак ГСМ та невеликій залозі, особливо при неефективності АБ [21, 22]. Низка досліджень показала, що така комбінована терапія пов'язана зі значним покращенням симптомів ГСМ, IPSS та індексу якості життя порівняно з монотерапією тамсулозином [22, 23]. Практика свідчить про те, що ще одним позитивним моментом даної комбінації є зменшення такого стороннього ефекту ХЛ, як затримка сечі. Тому з накопиченням практичного досвіду часто лікування починається одразу з призначення обох препаратів (АБ+ХЛ) [1, 21].

Натепер рекомендованою практикою в чоловіків є застосування ХЛ при наявності помірних та тяжких дизуричних розладів, з переважанням симптомів накопичення [1]. Рекомендується не призначати ХЛ, якщо залишкова сеча перевищує 150 мл, а практика свідчить про бажане її визначення через 7-10 днів від початку терапії.

Ще одним варіантом лікування таких пацієнтів є β -3 адреноміметики (БАМ), принцип дії яких інший від ХЛ, що дозволяє їх комбінувати [24]. β -адренорецептори детрузора відповідають за його розслаблення, хоча механізм дії БАМ до кінця не з'ясований [19]. Перший препарат з БАМ (мірабегрон) показав свою ефективність для лікування ГСМ. Особливо цінним є те, що він може бути препаратом другої лінії, якщо лікування ХЛ не дало очікуваних результатів [25].

Враховуючи різний механізм дії препаратів, у пацієнтів із резистентними симптомами ГСМ

рекомендовано комбінувати ХЛ та БАМ, ефективність та безпечність чого було підтверджено клінічними дослідженнями [26, 27]. В одному з найбільших (понад 1000 учасників, близько 30% з них чоловіки), така комбінація вірогідно зменшувала дизурію та покращувала якість життя при порівнянні із соліфенацином 5 мг і плацебо; однак автори не розділили вплив на чоловіків і жінок [28]. Найпоширенішими побічними явищами, пов'язаними з лікуванням, у групах мірабегрону були гіпертензія, інфекції, головний біль і назофарингіт [29, 30].

Натепер з'явився ще один БАМ – вібегрон, який показав у дослідженні III фази статистично значуще зниження частоти сечовипускань, епізодів невідкладних позивів [31].

Принципово іншим, відносно новим варіантом лікування ГСМ є використання інгібіторів фосфодіестерази-5 (ІФДЕ). Вони знижують тонус гладкої мускулатури детрузора, простати та уретри, та певним чином впливають на передачу нервових імпульсів в уретрі, простаті та сечовому міхурі [32]. Досі з існуючих ІФДЕ тільки тадалафіл у дозі 5 мг ліцензований для лікування НРС у чоловіків. Недавній огляд існуючих досліджень ІФДЕ порівняно з плацебо та іншими стандартними препаратами (α 1-блокаторами та 5-ARI) у чоловіків із НРС показав невелике зниження IPSS на рівні із АБ, однак це не вплинуло на швидкість сечовипускання [33]. Додатковий аналіз показав, що чим молодше пацієнт, менше його індекс маси тіла, а також якщо дизурія більш виражена, тим ефект використання ІФДЕ краще [34]. У той же час, така стороння дія ІФДЕ як покращання ерекції, також є корисним додатком до загального задоволення результатом лікування.

Деякі публікації стосуються найбільш нової комбінації лікування таких пацієнтів, як АБ+ІФДЕ, яка показала перевагу перед монотерапією АБ у покращенні частоти сечовипускань, IPSS та Q_{max} . Головними побічними ефектами були припливи, гастроєзофагеальний рефлюкс, головний біль та диспепсія [35, 36].

Висновки. Таким чином, проблема діагностики та лікування ГСМ у чоловіків залишається актуальною, незважаючи на значне розширення можливостей його медикаментозної терапії. Окрім добре знайомих адреноблокаторів та холінолітиків, додалися інгібітори фосфодіестерази 5 та β -3 адреноміметики, які показали свою ефективність та безпечність як у чоловіків, так і в жінок. У частини пацієнтів більш ефективним варіантом лікування буде комбінована терапія, можливості якої також розширилися. Головним практичним моментом є відбір тої категорії пацієнтів, які можуть отримати кращий ефект від монотерапії чи комбінації препаратів, враховуючи усі особливості клінічної картини та можливі небажані ефекти лікування.

References

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan March 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
2. Millman AL, Cheung DC, Hackett C, Elterman D. Overactive bladder in men: a practical approach. Br J Gen Pract. 2018 Jun;68(671):298-99. DOI: 10.3399/bjgp18X696593. PMID: 29853598; PMCID: PMC6001992.

Наукові огляди

3. Wagg A. Male Overactive Bladder: Underappreciated, Under-researched. More Please? *European Urology*. 2021;79(4):505-506. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.01.004.
4. Lenfant L, Pinar U, Roupert M, Mozer P, Chartier-Kastler E, Seisen T. Role of Antimuscarinics Combined with Alpha-blockers in the Management of Urinary Storage Symptoms in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Urol*. 2023;210(1):34-5. DOI: 10.1097/JU.0000000000003485.
5. Gacci M, Sebastianelli A, Spatafora P, Corona G, Serni S, De Ridder D, et al. Best practice in the management of storage symptoms in male lower urinary tract symptoms: a review of the evidence base. *Ther Adv Urol*. 2018;10(2):79-92. DOI: 10.1177/1756287217742837. PMID: 29434675; PMCID: PMC5805010.
6. Anger JT, Goldman HB, Luo X, Carlsson MO, Chapman D, Zou KH, et al. Patterns of medical management of overactive bladder (OAB) and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the United States. *Neurourol Urodyn*. 2018 Jan;37(1):213-22. DOI: 10.1002/nau.23276. PMID: 28455944.
7. Burnett AL, Walker DR, Feng Q, Johnston KM, Lozano-Ortega G, Nimke D, et al. Undertreatment of overactive bladder among men with lower urinary tract symptoms in the United States: A retrospective observational study. *Neurourol Urodyn*. 2020 Jun;39(5):1378-86. DOI: 10.1002/nau.24348. PMID: 32383533; PMCID: PMC7384148.
8. He Q, Wang Z, Liu G, Daneshgari F, MacLennan GT, Gupta S. Metabolic syndrome, inflammation and lower urinary tract symptoms: possible translational links. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(1):7-13. DOI: 10.1038/pcan.2015.43.
9. Irwin DE, Milson I, Reilly K, Hunskaar S, Kopp Z, Herschorn S, et al. Prevalence of overactive bladder syndrome: European results from the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;5(2):115.
10. Cardozo L, Staskin D, editors. *Textbook of Female Urology and Urogynecology: Clinical Perspectives*. 5th ed. CRC Press; 2023. 778 p. <https://doi.org/10.1201/9781003144236>.
11. Gacci M, Corona G, Sebastianelli A, Serni S, De Nunzio C, Maggi M, et al. Male Lower Urinary Tract Symptoms and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(5):788-96. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.007.
12. Liu AB, Liu Q, Yang CC, Griffith JW, Smith AR, Helmuth ME, et al. Patient Characteristics Associated with More Bother from Lower Urinary Tract Symptoms. *J Urol*. 2019 Sep;202(3):585-91. DOI: 10.1097/JU.000000000000324. PMID: 31063049; PMCID: PMC6697227.
13. Sze C, Zhang TR, Dreyfuss L, Dreyfuss L, DeMeo G, Thorogood SL, et al. US patterns of care for urodynamic evaluation for BPH. *Neurourol Urodyn*. 2023;42(7):1563-68. DOI: 10.1002/nau.25239.
14. Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, Bixler BR, Dahm P, Das AK, et al. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART II-Surgical Evaluation and Treatment. *J Urol*. 2021 Oct;206(4):818-26. DOI: 10.1097/JU.0000000000002184. Erratum in: *J Urol*. 2022 Mar;207(3):743. Erratum in: *J Urol*. 2022 Oct;208(4):939. PMID: 34384236.
15. Drake MJ, Lewis AL, Young GJ, Abrams P, Blair PS, Chapple C, et al. Diagnostic Assessment of Lower Urinary Tract Symptoms in Men Considering Prostate Surgery: A Noninferiority Randomised Controlled Trial of Urodynamics in 26 Hospitals. *Eur Urol*. 2020 Nov;78(5):701-10. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.06.004. PMID: 32616406.
16. Kim M, Jeong CW, Oh SJ. Effect of urodynamic preoperative detrusor overactivity on the outcomes of transurethral surgery in patients with male bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol*. 2019 Mar;37(3):529-38. DOI: 10.1007/s00345-018-2402-8. PMID: 30006907.
17. Yang J, Song H, Zhan H, Ding M, Luan T, Chen J, et al. The influence of preoperative urodynamic parameters on clinical results in patients with benign prostatic hyperplasia after transurethral resection of the prostate. *World J Urol*. 2023;41(12):3679-85. DOI: 10.1007/s00345-023-04656-w.
18. Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM, Markland AD, Vaughan CP, Li P, et al. Effectiveness of Combined Behavioral and Drug Therapy for Overactive Bladder Symptoms in Men: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180(3):411-19. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.6398.
19. Hofner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2007;25(6):627-33. DOI: 10.1007/s00345-007-0212-5.
20. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2006;175(7):999-1004. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00483-0.
21. Lee HN, Lee K-S, Kim JC, Chung BH, Kim C-S, Lee JG, et al. Rate and associated factors of solifenacin add-on after tamsulosin monotherapy in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms. *Int J Clin Pract*. 2015;69(4):444-53. DOI: 10.1111/ijcp.12581.
22. Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, et al. Long-term Safety and Efficacy of Single-tablet Combinations of Solifenacin and Tamsulosin Oral Controlled Absorption System in Men with Storage and Voiding Lower Urinary Tract Symptoms: Results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II Open-label Extension. *Eur Urol*. 2015;67(2):262-70. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.013.
23. Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T, Iwasawa A, Tanaka Y. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol*. 2015;193(3):921-6. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.091.
24. Andersson KE. On the Site and Mechanism of Action of beta3-Adrenoceptor Agonists in the Bladder. *Int Neurourol J*. 2017;21(1):6-11.
25. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroner J, Mitcheson D, et al. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). *Eur Urol*. 2016;70(1):136-45. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.030.
26. Lee YK, Kuo HC. Safety and therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg in older patients with overactive bladder and multiple comorbidities. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(9):1330-33. DOI: 10.1111/ggi.13465.

27. Wagg A, Staskin D, Engel E, Herschorn S, Kristy RM, Schermer CR. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged ≥ 65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR). *Eur Urol*. 2020;77(2):211-20. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.002.
28. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Kay R, Martan A, Mincik I, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). *World J Urol*. 2017;35(5):827-38. DOI: 10.1007/s00345-016-1908-1.
29. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048.
30. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013;63(2):283-95. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.10.016.
31. Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN Jr. International phase III, randomized, double-blind, placebo and active controlled study to evaluate the safety and efficacy of vibegron in patients with symptoms of overactive bladder: EMPOWUR. *J Urol*. 2020;204(2):316-24. DOI: 10.1097/JU.0000000000000807.
32. Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The mechanism of action of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2013;63(3):506-16. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.006.
33. Nagasubramanian S, John NT, Antonisamy B, Mukha RP, Jeyachandra Berry CS, Kumar S, et al. Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. *BJU Int*. 2020;125(5):718-24. DOI: 10.1111/bju.15027.
34. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with alpha-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2012;61(5):994-1003. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.033.
35. Pattanaik S, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. Phosphodiesterase inhibitors for lower urinary tract symptoms consistent with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018: CD010060.
36. Chen P-C, Wang C-C, Tu Y-K. Combination alpha blocker and phosphodiesterase 5 inhibitor versus alpha-blocker monotherapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostate hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Urol Sci*. 2020;31(3):99-107.

Відомості про авторів

Зайцев В.І. – д-р мед.наук, професор, професор кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID: 0000-0001-6847-1835.

Федорук О.С. – д-р мед.наук, професор кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8816-3418>.

Глюк І.І. – канд. мед. наук, доцент кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0270-8294>. Web of Science ResearcherID: C-9878-2017.

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>. Web of Science ResearcherID: AIA-5103-2022.

Information about the authors

Zaitsev V.I. – MD, PhD, Professor of the Department of General Surgery, Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID: 0000-0001-6847-1835.

Fedoruk O.S. – PhD, Professor of the Department of General Surgery, Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8816-3418>.

Iiuk I.I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General surgery, Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0270-8294>. Web of Science ResearcherID: C-9878-2017.

Vladychenko K.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of General Surgery, Urology and Neurosurgery, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5523-8735>. Web of Science ResearcherID: AIA-5103-2022.

Надійшла до редакції 08.01.24

Рецензент – проф. Федів О.І.

© В.І. Зайцев, О.С. Федорук, І.І. Глюк, К.А. Владиченко, 2024

НОБЕЛЬ І НОБЕЛІАНТИ – ВИХІДЦІ З УКРАЇНИ**П.М. Ляшук, Р.П. Ляшук***Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна*

Ключові слова: Нобелівська премія, кошти фонду, нобеліанти – вихідці з України.

Резюме. Подано інформацію про історію створення винаходу та присудження Нобелівської премії. Географія народження лауреатів. Коротко наведені дані про 16 нобеліантів – вихідців із нашої землі. Це наша історія, наша гордість.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 144-147.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.23

E-mail:

Liashuk.Ruslana@bsmu.edu.ua

NOBEL AND NOBEL WINNERS ARE NATIVES OF UKRAINE**P.M. Liashuk, R.P. Liashuk**

Key words: Nobel Prize, foundation funds, Nobel laureates – natives of Ukraine.

Resume. Information on the history of the invention and the awarding of the Nobel Prize is presented. The geography of the laureates' birthplace is highlighted. Brief information about 16 Nobel Prize winners who are natives of our land is specified. It is our history, our pride.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 1 (109). P. 144-147.

Вступ. «Речі, котрими я займаюсь, жахливі, але вони такі цікаві!» - так говорив молодий хімік Альфред Нобель рідним і знайомим. У 1867 р. він отримав у Швеції патент на виготовлення динаміту, основною складовою якого був нітрогліцерин. Початкова назва винаходу – «Вибуховий порошок Нобеля».

В останні роки життя тяжкохворий винахідник динаміту (за іронією долі він сам страждав від ішемічної хвороби серця і був приречений приймати нітрогліцерин як лікувальний засіб) у 1895 р. пише заповіт, де всі свої кошти переказує на користь жителів планети. Згідно з його заповітом створено спеціальний фонд, котрим щороку нагороджуються особи, чії заслуги сприяли розвитку людства. Прибутки з його коштів розділяються на 5 частин, які призначаються: перша – тому, хто зробив найважливіше відкриття в галузі фізики, друга – у галузі хімії, третя – тому, хто досяг найбільших успіхів у вивченні фізіології та медицини, четверта – творцеві найважливішого літературного твору, п'ята – тому, хто зробив найістотніший внесок у зближення народів, у зміцнення миру. У 1969 р. була заснована премія з економіки в пам'ять А.Нобеля банком Швеції [1;2, с. 3-8].

Формула присудження Нобелівської премії проста – кожен лауреат офіційно відноситься до тієї країни,

громадянином якої він є на момент присудження премії. Перші премії були присуджені в 1901 р. Зараз у списку вже близько тисячі нобеліантів. Наша молода держава ще не має жодного свого лауреата, але серед відзначених премією громадян інших країн є 15 вихідців із нашої землі [1]. Не рідко чужина ставала для них другою домівкою, там вони знаходили умови для праці та визнання. На жаль, їх український родовід часто свідомо заперечується або приховується. Розмаїтна географія народження Нобелівських лауреатів. Тема не просто цікава, це – наша історія, духовне надбання, наша гордість.

Основна частина**Нобелівськими лауреатами Франції стали:**

ІЛЛЯ ІЛЛІЧ МЕЧНИКОВ (1845 – 1916 рр.) – «фізіологія і медицина». Народився в с. Іванівка на Харківщині. Його батько з волоського боярського роду Спетару. У 1864 р. закінчив Харківський університет. Вимушено покинувши Російську імперію, він надіслав до влади гнівного листа з поясненням причини від'їзду. Працював у Франції. Нобелівська премія 1908 р. (спільно з німцем Ерліхом) «за роботи з імунізацією». Урна з прахом І.Мечнікова зберігається в бібліотеці Інституту Пастера в Парижі [2, с.17; 3, с.55]. Його іменем у колишньому

Сторінки історії

Союзи названі вулиці багатьох міст, університети, заснована золота медаль за відкриття в галузі біології і медицини [4].

ЖОРЖ ШАРПАК (1924 – 2010 рр.) – «фізика». Народився у м. Дубровиця на Рівненщині (тоді - Польща); здобув освіту в Парижі. Наукова його кар'єра пов'язана з Європейською організацією з ядерних досліджень у Женеві, зокрема, розроблення систем камер та електронно-обчислювальних машин, яка дозволяє швидко обробляти отримані дані, у т.ч. у медицині та біології. 1992 р. Ж.Шарпаку присуджена Нобелівська премія «за винахід та вдосконалення детекторів частинок, особливо багатопровідної пропорційної камери» [3, с. 630].

Нобелівські лауреати СРСР:

ІГОР ЄВГЕНОВИЧ ТАММ (1904 – 1971 рр.) – «фізика». Його родина 1901 р. переїхала з Росії в Україну (нині - м. Кропивницький), де він народився і в 1913 р. закінчив класичну гімназію. Навчався на фізичному факультеті Московського університету. Працював у Сімферополі, Одесі, Москві. 1936 – 1937 рр. І.Тамм та І.Франк запропонували теорію, що пояснювала природу випромінювання Вавилова-Черенкова і в 1958 р. за це відкриття їм разом з Черенковим і Вавиловим присуджена Нобелівська премія «за відкриття і тлумачення ефекту Черенкова». Після цього професор разом із А.Сахаровим керував розробкою водневої бомби [3, с. 318].

ПЕТРО ЛЕОНІДОВИЧ КАПИЦЯ (1894 – 1984 рр.) – «фізика». Його батько з Бесарабії, а мати – з українських волинських дворян. Закінчив гімназію у Кронштадті і Петербурзький політехнічний інститут, працював в Англії. 1935 р. П.Капицю запропонована посада директора Інституту фізичних проблем Академії наук СРСР. Удостоєний Нобелівської премії 1978 р. «за фундаментальні винаходи і відкриття в галузі фізики низьких температур» [3, с. 494].

ЛЕВ ДАВИДОВИЧ ЛАНДАУ (1908 – 1968 рр.) – «фізика». Народився в Баку, батьки з Білорусі. Закінчив фізичний факультет Ленінградського університету. У 1934 – 1937 рр. створив у Харкові центр теоретичної фізики СРСР. Заарештований за доносом у 1938 р., після звільнення був запрошений П. Капицею очолити відділ теоретичної фізики в Інституті фізичних проблем у Москві. 1962 р. «за дослідження з теорії конденсованих середовищ і рідкого гелію» Л.Ландау було присуджено Нобелівську премію [3, с. 344].

БОРИС ЛЕОНІДОВИЧ ПАСТЕРНАК (1890 – 1960 рр.) – «література». Батьки виїхали з Одеси в Москву за рік до його народження. Навчався в гімназії, консерваторії та історико-філософському факультеті Московського факультету. З 1913 р. друкувався в альманасі «Лірика», входив до кола символістів і футуристів. Основні твори: «Висока хвороба», «Дев'ятсот п'ятий рік», «Лейтенант Шмідт», «Смерті не буде» та «Доктор Живаго», який завершений у 1955 р. і вперше опублікований в Італії, згодом перекладений на 18 мов світу. Тодішня влада звинувачувала його у «хибному світогляді». У 1958 р. Б.Пастернак удостоєний Нобелівської премії «за видатні досягнення в сучасній ліричній поезії, а також за продовження традицій

великого російського епічного роману» [5].

МИХАЙЛО СЕРГІЙОВИЧ ГОРБАЧОВ (1931 – 2022 рр.) – «премія миру». Народився в с. Привольне Ставропольського краю в селянській сім'ї. Батько росіянин, мати – українка, не знала грамоти, працювала ланковою в колгоспі. М.Горбачов – останній Генеральний секретар ЦККПРС, останній голова Президії Верховної ради, перший голова Верховної ради, перший та єдиний Президент СРСР. Закінчив юридичний факультет МДУ ім. М.В.Ломоносова. Проводив ліберальні реформи в середині країни, які були названі перебудовою і призвели до появи багатопартійності, до ринкової економіки, знищення монополії влади КПРС і розпаду СРСР, сприяв закінченню холодної війни, об'єднанню Німеччини, розпаду Варшавського договору. У 1990 р. М.С.Горбачов був удостоєний Нобелівської премії миру [6].

Нобеліанти Ізраїлю:

ШМУЕЛЬ (ЙОСИФ ХАЛЕВІ) АГНАН (1888 – 1970 рр.) – «література». Народився в містечку Бучач на Галичині (нині – Тернопільська обл.). Свої перші твори опублікував у місцевій пресі. У 1908 р. переїздить в Єрусалим. 1966 р. Ш. Агнан став лауреатом Нобелівської премії (спільно з Неллі Закс) «за глибоко оригінальну й майстерну прозу за мотивами життя єврейського народу». Нобелівським комітетом особливо відзначені такі його твори: «Весільний балахін» і «Нічний гість». Останніми роками життя він став свого роду національним героєм [3, с. 384].

МЕНАХЕМ ВУЛЬФОВИЧ БЕГІН (1913 – 1992 рр.) – «премія миру». Народився в Брест-Литовську – найстарішому місті Волині (нині - Білорусь). Навчався на юридичному відділенні Варшавського університету. З 16 років він був членом воєнізованого молодіжного формування «Бетар». Протягом 30 років був Членом ізраїльського парламенту, а 1977 р. став шостим прем'єр-міністром Ізраїлю. В ознаменування спільних заслуг у справі миру на Близькому Сході М. Бегіну та А. Садагу присуджено Нобелівську премію за 1978 р. [3, с. 502].

Нобелівськими лауреатами США стали:

РОАЛД ГОФФМАНН (1937 р.н.) – «хімія». Народився в Злочові в Польщі (нині Золочів на Львівщині). Після перебування в німецькому гетто він з матір'ю переїжджає до Кракова, а в 1949 р. – емігрує до США, де закінчив Колумбійський університет, а потім «за обміном» навчався в Московському університеті. Працює в Корнелльському університеті. 1981 р. Р. Гоффманна разом з К. Фукції було нагороджено Нобелівською премією «за розробку теорії хімічних реакцій, створених ними незалежно один від одного». Крім того, він одержав низку премій за заслуги в розвитку неорганічної хімії. У 2015 р. професор відвідав Україну [3, с. 530].

ІСИДОР АЙЗЕК РАБІ (1898 – 1988 рр.) – «фізика». Народився в Римануві, містечку Галичини, що було під Австро-Угорщиною (нині – під Польщею), це – Лемківщина. Разом з батьками емігрував до США, навчався в Корнелльському, працював у Колумбійському університеті. У 1944 р. І.Рабі присуджено Нобелівську премію «за резонансний метод вимірювання магнітних

властивостей атомних ядер». Серед його заслуг і поява лазерів та годинників, побудованих на випромінюванні атомів [3, с. 221].

ГЕРБЕРТ ЧАРЛЬС БРАУН (1912 – 2004 рр.) – «хімія». Батьки його з Житомира; українські євреї, що емігрували до Лондона, згодом переїхали до Чикаго. 1936 р. він закінчив коледж, а через рік у Чиказькому університеті став бакалавром природничих наук. Згодом здобув докторський ступінь, працював в університеті Пардю (штат Індіана). 1979 р. Г.Брауну разом з Г.Віттігом присуджено Нобелівську премію «за розробку нових методів органічного синтезу складних бор- і фосфоровмісних сполук» [3, с. 507].

САЙМОН СМІТ КУЗНЕЦЬ (1901 – 1985 рр.) – «економіка». Народився в Пінську, що на Прип'яті (нині Білорусь). Певний час сім'я жила в Києві, потім у Рівному, де закінчив реальне училище. Навчався в Харківському і Колумбійському університетах (після переїзду в 1922 р. до США). 1971 р. С. Кузнецю присуджено Нобелівську премію «за емпіричне обґрунтування тлумачення економічного зростання». Він був президентом Американської економічної асоціації, мав почесні учені ступені багатьох університетів, у т.ч. Гарвардського, Колумбійського, Принстонського, Пенсільванського [3, с. 423].

ЕРІК РІЧАРД КАНДЕЛ (1929 р.н.) – «фізіологія і медицина». Мати його з Коломиї, а батько з Львівщини. Народився у Відні. Родина була змушена емігрувати до США, рятуючись від німецького фашизму. Закінчив медичний факультет Нью-Йоркського університету, працював психіатром, пізніше пов'язав свою роботу з Колумбійським університетом, де очолив одну з провідних лабораторій світу з вивчення механізму пам'яті. Нобелівська премія присуджена Е.Канделу разом з А.Карлсоном та П.Грінчардом «за дослідження механізму передачі сигналів у нервовій системі» [2, с. 180; 3, с. 724].

ЗЕЛЬМАН (САЛОМОН) ЯКОВИЧ ВАКСМАН (1888 - 1973 рр.) – «фізіологія і медицина». Народився в містечку Нові Прилуки у Вінницькій губернії (нині – Чернігівська обл.). Навчався в гімназіях Вінниці та Одеси. У 1910 р. емігрував до США, закінчив Каліфорнійський університет. Нобелівська премія 1992 р. присуджена З.Ваксману «за відкриття стрептоміцину – першого антибіотика, ефективного проти туберкульозу». У 1924 р. учений побував на малій батьківщині (Прилуки, Вінниця), зустрічався з відомими науковцями Києва. На його могильній плиті кладовища Вудс-Холла вирізьблений пророчий надпис із Екклесиаста: «Земля розкриється і принесе спасіння» [2, с. 69; 7].

Нобеліантка Білорусі

СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА АЛЕКСІЄВИЧ (1948 р.н.) – «література». Народилася в Івано-Франківську в родині сільських учителів, батько – білорус, мати – українка. Згодом родина перебралася до Білорусі. 1967 р. закінчила факультет журналістики Білоруського державного університету. Працювала в газетах, журналі «Нёман». Книги Алексієвич стали відкриттям для читачів і одночасно викликом критики з боку радянського режиму. Письменницю звинувачували,

зокрема, в «пацифізмі, натуралізмі». Вона перебуває в опозиції до режиму президента О.Лукашенка. Серед низки опублікованих книг (2013 р.) – «Чорнобильська молитва» і «Час second-hand (кінець червоної людини)». У цих романах авторка визначила як «діагноз нам, діагноз тому, що ми зробили за 20 років», остаточно викристалізувався тип «homo soveticus». 2015 р. стала лауреатом Нобелівської премії «за багатоголосу творчість, яка є пам'ятником стражданню та мужності у наш час» [8,9].

У Дніпрі, біля університету імені Альфреда Нобеля в 2008 р. встановлено пам'ятник нобелівським лауреатам – «Планета Альфреда Нобеля». Символічна земна куля діаметром три метри прикрашена барельєфами 802 нобелівських лауреатів.

Пишаємося нашими земляками, які належать до інтелектуальної еліти світу!



Університет імені Альфреда Нобеля у Дніпрі

Прикра історія трапилася ще з кількома українцями [10].

Іван Пулюй, родом з Галичини (нині – Тернопільська обл.) вперше у світі, на 14 років раніше, ніж це зробив В.Рентген, відкрив і описав Х-промені та зробив знімок скелета людини. За іронією долі, за «відкриття», скопійоване з дослідження Пулюя, Рентген здобув Нобелівську премію в галузі фізики (1901 р.). Пізніше А.Ейнштейн, який був знайомий з Пулюєм, сказав, що за німцем Рентгеном стояла Німеччина і вся Європа, а слов'янина Пулюя нікому було підтримати.

Сергій Корольов, родом з Житомира, найвідоміший українець, який міг би отримати Нобелівську премію двічі (у 1957 р. після вдалого запуску першого штучного супутника Землі і в 1961 р. – після польоту Юрія Гагаріна в космос). Нобелівський комітет звернувся до М. Хрущова з проханням висунути головного конструктора космічних кораблів на здобуття Нобелівської премії. У відповідь Хрущов відрубав: «Одну людину назвати не можна творцем нової техніки, у нас є весь радянський народ».

Василь Стус, родом з Вінниччини, Герой України «за жертвоне служіння Україні й національній ідеї, високі гуманістичні ідеали творчості» [11]. У 1985 р. Генріх Бюлль висунув творчість поета-дисидента на здобуття Нобелівської премії. За брехливим доносом наглядча В.Стуса кинули до карцеру табору. Існує версія про навмисне його вбивство. Оскільки Премія посмертно не

Сторінки історії

призначається, то це позбавляло владу від її ганебного прецеденту – Нобелівський лауреат – політв'язень [12].

Свого часу на здобуття Нобелівської премії висували таких відомих українських письменників, як Іван Франко, Олесь Гончар, Тодось Осьмачка, Іван Багряний.

Висновок. Наша молода держава ще не має жодного

свого лауреата, але серед відзначених Нобелівською премією громадян інших країн є 16 винахідників з нашої землі. Нерідко на чужині вони знаходили умови для праці та визнання. Тема просто цікава, це наша історія, духовне надбання, наша гордість.

Список літератури

1. Пугач О. Репер Нобеля. Культура і життя. 2018;4:15.
2. Пішак ВП, Бачок СС, Кушнір БС. Медицина ХХ століття в постатях: Біографічний довідник. Чернівці: Медакадемія; 2001. 192 с.
3. Довгий ОС, Литвин ВМ, Слоіденко ВБ. Лауреати Нобелівської премії, 1901-2001. Київ: ДІА; 2001. 768 с.
4. Рогальчук Л. З безмежною вірою в силу науки: до 170-річчя від дня народження І. Мечникова (1845-1916). Дати і події: перше півріччя 2015: календар знаменних дат. 2014;1(5):130-33.
5. Михальська Н, Шавурський Б. Пастернак Борис Леонідович. Зарубіжні письменники: енциклопед. довід. 2006;2:317-22.
6. Шаповал ЮІ. Горбачов Михайло Сергійович: енциклопедія історії України. Інститут історії України НАН України. Київ: Наукова думка; 2004. Т.2. с. 159-518.
7. Мостовой ЮМ, Кучер ВА. Жизнь, вдохновение и слава Зельмана Ваксмана. Здоров'я України. 2010;17:71.
8. Алексієвич С. Час second-hand – «кінець червоної людини». 2-ге вид. Київ: Дух і літера; 2016. 464 с.
9. Белорусская писательница Светлана Алексиевич стала лауреатом Нобелевской премии по литературе за 2015. Новости Беларуси. 2015. с. 8-10.
10. Фещенко ЮІ, Мельник ВП, Ільницький ІГ, редактори. Пульмонологія та фізіотрія. Київ-Львів: Атлас; 2011. 1363 с.
11. Преварська МІ. Українські поети: Довідник. Київ: Велес; 2015. с. 187-91.
12. Дорошенко О. Василь Стус. Харків: Антілогія; 2015. 128 с.

Reference

1. Puhach O. Reper Nobelia [Rapper Nobel]. Kul'tura i zhyttia. 2018;4:15. (in Ukrainian).
2. Pishak VP, Bachok SS, Kushnir BS. Medytsyna XX stolittia v postatiakh: Biohrafichnyi dovidnyk [Medicine of the 20th century in figures: Biographical guide]. Chernivtsi: Medakademii; 2001. 192 p. (in Ukrainian).
3. Dovhyi OS, Lytvyn VM, Sloidenko VB. Laureaty Nobelivs'koi premii, 1901-2001 [Nobel Prize Laureates, 1901-2001]. Kyiv: DIA; 2001. 768 p. (in Ukrainian).
4. Rohal'chuk L. Z bezmeznoiu viroiu v sylu nauky: do 170-richchia vid dnia narodzhennia I. Mechnykova (1845-1916) [With boundless faith in the power of science: to the 170th anniversary of the birth of I. Mechnikov (1845-1916) Daty i podii: pershe pivrichchia 2015: kalendar znamennykh dat. 2014;1(5):130-33. (in Ukrainian).
5. Mykhal's'ka N, Schavurs'kyi B. Pasternak Borys Leonidovych [Boris Leonidovych Pasternak]. Zarubizhni pys'mennyky: entsykloped. dovid. 2006;2:317-22. (in Ukrainian).
6. Shapoval YuI. Horbachov Mykhailo Serhiiiovych: entsyklopediia istorii Ukrainy [Mykhailo Serhiiiovych Gorbachev: encyclopedia of the history of Ukraine]. Institute of History of Ukraine, National Academy of Sciences of Ukraine. Kyiv: Naukova dumka; 2004. V.2. p. 159-518. (in Ukrainian).
7. Mostovoi YuM, Kucher VA. Zhyzn', vdokhnovenye i slava Zel'mana Vaksmana [The life, inspiration and glory of Zelman Waxman]. Zdorov'ia Ukrainy. 2010;17:71. (in Ukrainian).
8. Aleksiiievych S. Chas second-hand – «kinets' chervonoii liudyny» [Second-hand time is "the end of the red man"]. 2nd ed. Kyiv: Dukh i litera; 2016. 464 p. (in Ukrainian).
9. Belorusskaya pisatel'nitsa Svetlana Aleksievich stala laureatom Nobelevskoy premii po literature za 2015 [Belarusian writer Svetlana Alexievich won the Nobel Prize in Literature for 2015]. Novosti Belarusi. 2015. p. 8-10. (in Ukrainian).
10. Feschenko YuI, Mel'nyk VP, Il'nyts'kyi IH, editors. Pul'monolohiia ta ftyziatriia [Pulmonology and phthisiology]. Kyiv-Lviv: Atlas; 2011. 1363 p. (in Ukrainian).
11. Prevars'ka MI. Ukrain's'ki poety: Dovidnyk [Ukrainian poets: Handbook]. Kyiv: Veles; 2015. p. 187-91. (in Ukrainian).
12. Doroshenko O. Vasyil' Stus [Vasyl Stus]. Kharkiv: Antylohiia; 2015. 128 p. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Ляшук Петро Мефодійович — канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Ляшук Руслана Петрівна — канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Information about the authors

Liashuk Petro — PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Liashuk Ruslana — PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 18.01.24
Рецензент – проф. Мойсей А.А.
© П.М. Ляшук, Р.П. Ляшук, 2024*

**РАДЗИХОВСЬКИЙ БОРИС ЛЕОНІДОВИЧ – НАУКОВЕЦЬ, ПЕДАГОГ, ЛІКАР,
ОСОБИСТІТЬ, ФУНДАТОР ОФТАЛЬМОЛОГІЇ НА БУКОВИНІ****О.П. Кучук, Я.І. Пенішкевич***Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна***РАДЗИХОВСЬКИЙ
Борис Леонідович**

Завідувач кафедри очних хвороб у 1945-1975 рр., професор

Вступ. Цього року офтальмологи України будуть відзначати 115 років від дня народження професора Б.Л. Радзіховського.

Заслужений діяч науки, професор, талановитий вчений, засновник і завідувач кафедри очних хвороб (1945 - 1975), досвідчений організатор, відомий офтальмолог і раціоналізатор, Борис Леонідович Радзіховський зробив вагомий внесок у розвиток вітчизняної офтальмології, фундатор офтальмології на Буковині.

Народився Б.Л. Радзіховський 4 серпня 1909 року у селі Ново-Олексіївка Генічеського району Херсонської області в сім'ї селянина.

Після закінчення Дніпропетровського медичного інституту в 1932-1934 роках працював лікарем-окулістом поліклініки заводу "Комунар" (м. Запоріжжя) і одночасно викладав фізичну хімію у Запорізькому виробничому медінституті. У 1935-1937 роках Борис Леонідович навчався в клінічній ординатурі очної клініки Дніпропетровського медичного інституту, після закінчення якої був направлений на роботу лікарем-офтальмологом у Молочаївську районну лікарню, де завідував очним відділенням з 1937 року до початку Великої Вітчизняної війни.

Поряд із практичною роботою він наполегливо займався науковими дослідженнями, які були присвячені лікуванню розповсюдженого на той час інфекційного захворювання очей - трахоми, розробляє оригінальний метод її лікування та профілактики ускладнень. Власні наукові дослідження, під керівництвом В.П. Філатова, вилилися в кандидатську

дисертацію «Лечение трахома отсасыванием», яку в 1940 році успішно захищає в Українському інституті експериментальної офтальмології (м. Одеса).

У роки Великої Вітчизняної війни Б.Л. Радзіховський служить у лавах Радянської Армії провідним офтальмологом спеціалізованого евакуаційного шпиталю.

Під час роботи в шпиталі Борису Леонідовичу доводилося мати справу з великою кількістю комбінованих та сукупних травм органа зору та з тяжкими проникними пораненнями ока, що були ускладнені внутрішньоочними сторонніми тілами. Там він розробив свою нову прогресивну методику їх локалізації всередині ока, сконструював оригінальний протез-індикатор, за допомогою якого рентгенолокалізація внутрішньоочних сторонніх тіл стала значно інформативнішою та більш точною.

У ті буремні роки війни Борис Леонідович аналізує та науково обробляє величезний клінічний матеріал, який вилився в докторську дисертацію «Рентгенолокалізація инородных тел глаза», яку успішно захистив у червні 1945 року в Центральному інституті удосконалення лікарів.

У жовтні 1944 року, за рішенням уряду України, у Чернівцях відкривається медичний інститут.

За направленням Міністерства охорони здоров'я України, з 8 грудня 1945 року Б.Л. Радзіховський приступив до роботи завідувача кафедри очних хвороб, клінічною базою якої було очне відділення обласної лікарні, розгорнуте на 34 ліжка.

У перші повоєнні роки Борису Леонідовичу

Сторінки історії

доводилося працювати в надзвичайно складних умовах - не було кваліфікованих кадрів, матеріально-технічної бази та наочного приладдя для проведення навчального процесу, науково-дослідної та лікувальної роботи.

Офтальмологічна служба в області знаходилася на вкрай низькому рівні і практично була недосяжна для сільського населення. На Буковині було всього 9 окулістів, які працювали тільки у Чернівцях. Очна захворюваність в області була дуже поширеною (гонобленорея, трахома, туберкульоз і сифіліс та інші очні захворювання).

У перші роки роботи в Чернівцях Б.Л.Радзіховському доводилося створювати матеріально-технічну базу кафедри, готувати кваліфіковані кадри - викладачів для навчального процесу та практичних лікарів для боротьби з очною захворюваністю в області, проводити велику методичну роботу, щоб забезпечити навчальний процес на належному рівні, створювати напрямки наукових досліджень на кафедрі. Напруженою працею, високою організованістю, великою наполегливістю та відданістю своїй улюбленій справі доводилося долати труднощі перших повоєнних років.

У 1947 році очне відділення було розширене до 50 ліжок, створено операційний блок, перев'язувальні кімнати, оглядові, навчальні кімнати, лабораторію та лекційну аудиторію на 150 місць.

Очне відділення і кафедра, незважаючи на матеріальні труднощі в повоєнні роки, поступово обладнувалися необхідним для діагностично-лікувального процесу та наукових досліджень устаткуванням.

Про Радзіховського Б.Л. не так вже й багато написано, проте про нього, як про лікаря від Бога, згадується на перших сторінках книги Михайла Івасюка «Монолог перед обличчям сина». Ця історія про людину, яка врятувала зір відомого українського співака і композитора - Володимира Івасюка (тоді немовляти). В далекому березні 1949 року медики із Кіцманя, які через свою недбалість переплутали концентрацію офтальмологічного розчину, що призвело до хімічного опіку рогівок обох очей та могло призвести до втрати зору щойно народженого Володимира Івасюка. Попри велику зайнятість, професор Радзіховський відгукнувся на прохання батька хлопчика про допомогу, поїхав з ним кіньми взаметіль до райцентра, проконсультував, дав лікувальні рекомендації та заспокоїв батьків постраждалої дитини. Мине два десятиліття, і професор Радзіховський викладатиме у студента медінституту Володимира Івасюка.

Лекції студентам він зазвичай читав особисто, творчо підходив до їх створення, наводив чисельні приклади, тому кожного разу в цих лекціях було щось нове та цікаве для слухачів, часто відвідував практичні заняття, вимагав, щоб вони були спрямовані на практичну роботу студентів із хворими.

Борис Леонідович проводив семінарські заняття з субординаторами, на яких, зазвичай, були присутні клінічні ординатори, аспіранти та молоді асистенти, а також лікарі, що знаходилися на курсах підвищення кваліфікації. Це була школа не тільки поглиблення

офтальмологічних знань, а й підвищення педагогічної майстерності.

Професор Радзіховський створив перший вітчизняний офтальмоскопічний атлас, яким і донині користуються медики. Він гарно креслив та малював. Усі рисунки у своїх працях робив власноруч.

У себе вдома мав невеличку майстерню, де полюбляв конструювати різні офтальмологічні інструменти та прилади.

Борис Леонідович був всебічно розвинутою особистістю, любив читати книги, ходити в театр, слухати музику. Він регулярно займався оздоровчою гімнастикою на свіжому повітрі, вів здоровий спосіб життя. Серед професорів інституту вирізнявся статною зовнішністю.

Борис Леонідович був зразком для колективу кафедри і очного відділення високої дисциплінованості, чіткості і організованості в роботі, відповідальності до виконання будь-якої справи. Цього він вимагав від членів колективу, з якими працював.

Науково-дослідницька робота на кафедрі була спрямована на проблеми глаукоми, рефракції й акомодатції, розробку нових офтальмологічних приладів, методів діагностики та обстеження очних хворих.

Під керівництвом Б.Л. Радзіховського виконали і захистили дисертаційні роботи: Авербух С.Л., Водовозов А.М., Титенко К.С., Курченко С.И., Кондрацький В.Ф., Ловля Г.Д., Лучик В.І., Воронова Т.Б., Телегіна Г.М..

Б.Л. Радзіховський автор 5 монографій: "Офтальмоскопическая диагностика (с офтальмоскопическим атласом)" (1957), "Близорукость" (1963), "Старческая дальнозоркость" (1965), "Астигматизм человеческого глаза" (1969), "Чувствительность роговицы и её диагностическое значение в патологии глаза и организма" (1974); 150 наукових статей, 10 винаходів та чисельних раціоналізаторських пропозицій.

Лікувальна робота у Б. Л. Радзіховського була чітко регламентована: щоденний огляд оперованих, тяжких та хворих, що поступили в клініку. Щотижневі обходи хворих, консультації в поліклініках міста та районів області були школою поглиблення професійних знань для всіх офтальмологів області.

Оперував професор з високою майстерністю. Молодим лікарям оперувати хворих довіряв тільки після набуття потрібної хірургічної техніки.

Напружена робота професора Б.Л. Радзіховського разом з колективом кафедри проявилася покращанням офтальмологічної служби області: збільшилась кількість ліжок до 240, лікарів-офтальмологів до 70, зменшилась очна захворюваність. Проведена велика робота, спрямована на збереження зору у дитячому віці, з раннього виявлення хворих на глаукому, та зменшення очного травматизму. Висококваліфікована офтальмологічна допомога стала широкодоступною для населення Буковини, незалежно від місця мешкання.

Професор Б.Л. Радзіховський успішно поєднував педагогічну, науково-дослідницьку та лікувальну роботу з громадською діяльністю - неодноразово обирався депутатом міської ради м. Чернівці, багато років

очолював місцевий комітет інституту. На громадських засадах працював позаштатним офтальмологом області, беззмінно впродовж 30 років очолював обласне наукове товариство офтальмологів, був членом правління Всесоюзного та Всеукраїнського наукових товариств офтальмологів, та редакційної ради "Офтальмологічного журналу".

У 1964 році Борису Леонідовичу присвоєно звання заслуженого діяча науки України, він нагороджений орденом Трудового Червоного Прапора, п'ятьма медалями, знаком "Відмінник охорони здоров'я" та численними грамотами. З нагоди 50-річчя Чернівецького медичного Інституту його портрет занесено до Галереї фундаторів наукових шкіл академії.

У 1994 році засновано студентську стипендію імені професора Б.Л. Радзіховського та премію Чернівецької міської ради його імені.

З нагоди проведення в Чернівцях XII Міжнародного офтальмологічного симпозиуму (Одеса-Генуя), 1 липня 2001 року, на будинку де мешкав Борис Леонідович, встановлено меморіальну дошку.

23 жовтня 2009 року проведена науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з дня народження Б.Л. Радзіховського з участю офтальмологів України.

У 2011 році кафедру офтальмології БДМУ було названо на честь Б.Л. Радзіховського.

Професор Б. Л. Радзіховський був талановитим педагогом, блискучим офтальмохірургом, чуйним і безкорисливим лікарем, кмітливим винахідником і раціоналізатором, високоосвіченою і всебічно розвинутою людиною, завдяки чому заслужив велику повагу серед пацієнтів, лікарів, викладачів, студентів, громадськості міста, області та офтальмологів України.

Список літератури

1. Пішак ВП, редактор. Буковинська державна медична академія. Сторінки історії: Бібліографічний довідник завідувачів кафедр та професорів Буковинської державної медичної академії (1944-1998). Чернівці; 1999. 138 с.
2. Пішак ВП, Лучик ВІ, Ловля ГД, Кучук ОП. Радзіховський Борис Леонідович. Життя і творчість. Чернівці: Медакадемія; 2004. 180 с.
3. Кучук О, Ловля Г, Пенішкевич Я. Радзіховський Борис Леонідович – вчений, педагог, фундатор офтальмології на Буковині. Клінічна та експериментальна патологія. 2009;8(4):142-44.
4. <https://wz.lviv.ua/far-and-near/141334-likar-iakyi-vriatuvav-zir-ivasiuku>
5. Державний архів Чернівецької області: Довідник «Особові фонди і колекції Державного архіву Чернівецької області». Чернівці; 2017. 156 с. (https://cv.archives.gov.ua/pdf/nashi_vidannya/osob_fondy_i_kol.pdf).
6. Івасюк МГ. Монолог перед обличчям сина. Чернівці: Золоті литаври; 2000. 205 с.
7. http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/9208/1/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D0%BF%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%B6%D1%87%D0%B8%D0%BA_12.pdf

References

1. Pishak VP, editor. Bukovyns'ka derzhavna medychna akademiia. Storinky istorii: Bibliografichniy dovidnyk zaviduvachiv kafedr ta profesoriv Bukovyns'koi derzhavnoi medychnoi akademii (1944-1998) [Bukovyna State Medical Academy. Pages of history: Bibliographic directory of heads of departments and professors of the Bukovyna State Medical Academy (1944-1998)]. Chernivtsi; 1999. 138 p. (in Ukrainian).
2. Pishak VP, Luchyk VI, Lovlia HD, Kuchuk OP. Radzikhovskiy Borys Leonidovych. Zhyttia i tvorchist' [Boris Leonidovych Radzikhovskiy. Life and creativity]. Chernivtsi: Medakademiia; 2004. 180 p. (in Ukrainian).
3. Kuchuk O, Lovlia H, Penishkevych Ya. Radzikhovskiy Borys Leonidovych – vchenyi, pedahoh, fundator oftal'molohii na Bukovyni [Borys Leonidovych Radzihovskiy is a scientist, teacher, founder of ophthalmology in Bukovina]. Klinichna ta eksperymental'na patolohiia. 2009;8(4):142-44. (in Ukrainian).
4. <https://wz.lviv.ua/far-and-near/141334-likar-iakyi-vriatuvav-zir-ivasiuku>
5. Derzhavnyi arkhiv Chernivets'koi oblasti: Dovidnyk «Osobovi fondy i kolekcii Derzhavnogo arkhivu Chernivets'koi oblasti» [State Archive of Chernivtsi Region: Directory "Personal Funds and Collections of the State Archive of Chernivtsi Region"]. Chernivtsi; 2017. 156 p. Available from: https://cv.archives.gov.ua/pdf/nashi_vidannya/osob_fondy_i_kol.pdf.
6. Ivasiuk MH. Monoloh pered oblychchiam syna [A monologue in front of his son]. Chernivtsi: Zoloti lytavry; 2000. 205 p.
7. http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/9208/1/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%B1%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%B3%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D0%BF%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D0%B6%D1%87%D0%B8%D0%BA_12.pdf

Надійшла до редакції 03.01.24
© О.П. Кучук, Я.І. Пенішкевич, 2024

HISTORICAL ASPECTS OF SCIENTIFIC RELATIONS BETWEEN MORPHOLOGISTS OF UKRAINE AND THE CZECH REPUBLIC IN DIFFERENT TIMES

Nataliia Melnyk

Masaryk University, Department of Histology and Embryology Brno, Czech Republic

Key words: history, scientists, Ukraine, Czech republic. Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 1 (109). P. 144-147.

Resume. Scientific morphological schools in Ukraine and the Czech Republic formed strong junctions along more years. In addition, great scientists were involved in establishing morphological science in the two countries..

DOI: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.24

E-mail: melnyknata0311@ukr.net

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ НАУКОВИХ ВЗАЄМОДІЙ МОРФОЛОГІВ УКРАЇНИ ТА ЧЕХІЇ В РІЗНІ ЧАСИ

Н. Мельник

Ключові слова: історія, науковці, Україна, Чехія

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 1 (109). С. 144-147.

Резюме. Наукові морфологічні школи в Україні та Чехії протягом багатьох років утворювали міцні вузли. Крім того, великі вчені брали участь у становленні морфологічної науки в двох країнах.

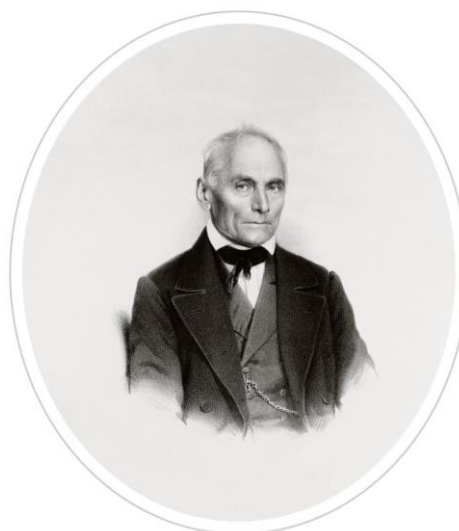
Scientific relations between morphological scientists of Ukraine and the Czech Republic have different interesting facts. In addition, the development and supply of scientific relations in morphology provided the formation of new morphological schools in the XIX century and new departments in the universities of Ukraine, which stayed in part of the Russian Imperia.

Scientific morphological schools in Ukraine and the Czech Republic formed strong junctions along more years. In addition, great scientists were involved in establishing morphological science in the two countries.

Jan Evangelista Purkyně was born 17 December 1787 in Czech small city Libochovice. The great morphologists, Jan Evangelista Purkyně investigated neurons in cerebellum, cells in myocardium (since 1839, cells bear the name Purkyně), in 1825 formed knowledge about nucleus in oocytes and "protoplasm".

In 1818, he graduated from the Karlova University in Prague and started work in 1823 as a professor at the University of Breslau (Wroclaw). In 1850 he began working at the University of Prague. He was the organizer of the world's first Institute of Physiology in Breslau (Wroclaw) (1839), and the Institute of Physiology in Prague in 1851. He was the author of great discoveries in histology, cytology, and physiology.

Jan Evangelista Purkyně was a public figure. He was a corresponding member of the St. Petersburg Academy of Sciences (since 1836) and an honorary member of the St. Petersburg Medical and Surgical Academy - in its period,



JAN PURKYŇE

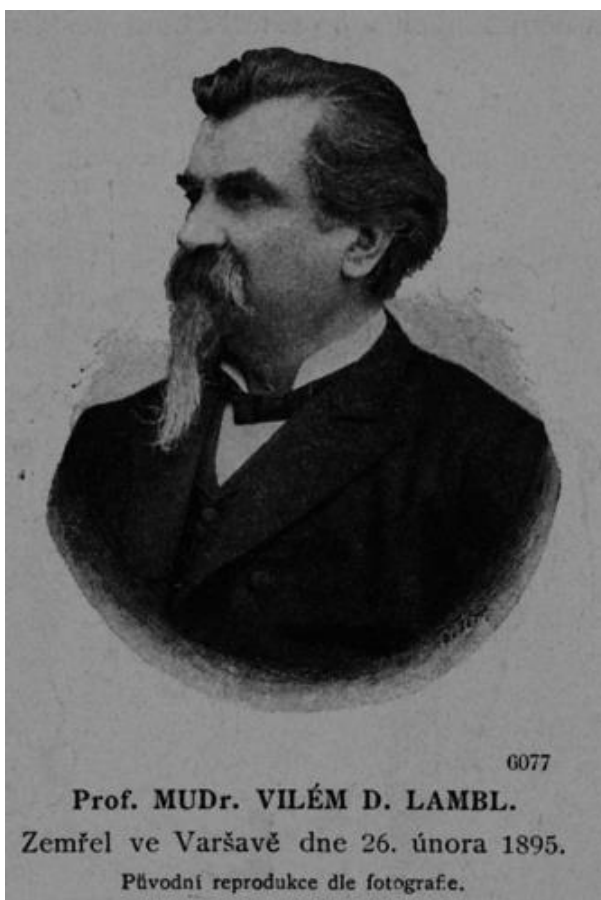
<https://www.payne.cz/3xS43787/PurkyneJan.htm>

Ukraine occupied the Russian Imperia. (<https://ziva.avcr.cz/jan-evangelista-purkyne.html>).

In Ústí nad Labem, Univerzita Jana Evangelisty Purkyně (UJEP) was founded in 1954. More than 12 thousand students currently study at UJEP, in 65 programs and 192 courses. (<https://antra.study/universitet-yana-evangelista-purkyne-univerzita-jana-evangelisty-purkyne-ujep-usti-nad-labem/>).

Сторінки історії

Vilém Dušan Lambl, Czech histopathologist, was born on December 5, 1824 in the Kingdom of Bohemia (then the Austrian Empire) in the town of Letiny near the city of Plzeň. In 1843, D. Lambl entered the medical faculty of the University of Prague. While studying at the university in 1848, D. Lambl joined the student revolutionary movement, which was called the "Spring of Nations". After graduating from the university in 1849, D. Lambl worked at the Franz Josef Children's Hospital under the direction of Josef von Löschner and as assistant to Václav Treitz at the Institute of Pathological Anatomy of the Univerzita Karlova in Prague.



<https://prabook.com/web/vilem.lambl/1770993>

In 1856, D. Lambl was promoted to associate professor and began teaching histopathology and pathology to students in different languages - English, German, French, Russian, and Polish.

In 1859, professor Treitz resigned, and associate professor D. Lambl should have taken his place, but the administration found information in the archives about his participation in revolutionary movements ten years earlier. D. Lambl was leave Austria - Hungary and suspended from teaching. The scientist submitted his candidacy for the competition and elected to the position of professor of anatomy at Kharkiv University on January 12, 1861. It was then that he changed his middle name Vilem to Fedorovych and became Dušan Fedorovych Lambl.

In 1861-1867, Dušan Fedorovych was the head of the Department of Anatomy at the Medical Faculty of Kharkiv University. In 1867, a new department of pathological anatomy opened at the Medical Faculty of Kharkiv University, and D. Lambl became its first head.

On November 13, 1871, Professor Lambl transferred to the University of Warsaw as a professor at the Department of Therapeutic Faculty Clinic, where he worked until the end of his life (Protsenko OS, Kyrychenko MI, Remnyova NO., 2020). D.F. Lambl's discovery: he was the first to describe the fibers of the ciliary muscle, Giarbl's villi on the aortic valve, he was the first to describe a microorganism in excrement, which he called "Cercomonas intestinalis", and in 1888 the French parasitologist Raphaël Blanchard, renamed this organism in honor of D. Lambla – *Lamblia intestinalis* (intestinal giardia).

Scientific junctions between the development and integration of the Czech Republic and Ukraine have formed a new stage of cooperation.

Until 27.09.2023 to start to work on a new organization - Czech-Ukrainian Scientific Society. The main function of the Czech-Ukrainian Scientific Society - "unite all Ukrainian scientific forces in the Czech Republic, coordinate and support various scientific centers, initiatives, projects, ideas, individual scientists, and develop collaboration between Czech and Ukrainian scientists" (<http://czuss.cz/>). Cooperation, integration, and development can ensure the rebuilding of science in Ukraine and the formation of new paths for scientific research.

References

1. Protsenko OS, Kyrychenko MI, Remnyova NO. [Dušan Lambl: the fate of scientific discoveries and the professional ethics of the great pathologist]. *Morphologia*.2020;14(3):192-200.

Надійшла до редакції 03.01.24
© Nataliia Melnyk, 2024

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", "Ювілеї", "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 Ig 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. Е-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.

Е-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

Вимоги

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, статі 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 використовованого 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 ; 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 —

розишифровка 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 ЛІ. Синдром гіперандрогенії у жінок репродуктивного віку: клініка, диференціальний діагноз: навч.-метод. посіб. Мінськ: БелМАПО; 2011. 34 с.

Бойчук ТМ, Роговий ЮЄ, Арійчук 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 українських 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 Yule, Ariichuk OI. Patofiziologhiia nyrok za nefrolitiazu [Pathophysiology of the kidneys in nephrolithiasis]. Chernivtsi: Bukovyna druk; 2018. 195 p. (in Ukrainian).

Або

Dudchuk MV. Prynitsyru 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 старіше" 10 років.

11. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць — СІ. Не варто використовувати абрєвіатури 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.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

Вимоги

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

Оригінальні дослідження

Original research

- | | | |
|--|-----------|--|
| В.О. Галицька, Г.Я. Ступницька ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТРИГЛЦЕРИДНО-ГЛЮКОЗНОГО ІНДЕКСУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ, БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА ЇХ ПОЄДНАННЯМ | 3- 6 | V.O. Halytska, H.Ya. Stupnytska PROGNOSTIC VALUE OF THE TRIGLYCERIDE-GLUCOSE INDEX IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, ASTHMA AND THEIR OVERLAP |
| Н.М. Кулаєць ПАРАМЕТРИ ГЕМОДИНАМІКИ ТА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА ФІБРИЛЯЦІЮ ПЕРЕДСЕРДЬ: РОЛЬ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ, NT-PRO BNP, ГАЛЕКТИНУ-3 ТА sST-2 | 7- 12 | N.M. Kulaiets HEMODYNAMIC PARAMETERS AND STRUCTURAL CHANGES OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION: THE ROLE OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE, NT-PRO BNP, GALECTIN-3 AND sST-2 |
| О.О. Мигаль, Р.З. Огоновський, З.М. Гонта, О.М. Немеш, І.В. Шилівський, У.О. Стадник ПОШИРЕНІСТЬ ТА ДІАГНОСТИЧНА СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА ПРИ ХРОНІЧНІЙ РЕВМАТИЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ | 13- 18 | O.O. Myhal, R.Z. Ogonovskyi, Z.M. Honta, O.M. Nemesh, I.V. Shylivskiyi, U.O. Stadnyk PREVALENCE AND DIAGNOSTIC STRUCTURE OF PERIODONTAL DISEASES IN CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE |
| І.Г. Купновицька, Н.М. Романишин, С.М. Калугіна, В.І. Клименко, С.З. Краснопольський, І.П. Фітковська, Н.В. Губіна, М.П. Вівчаренко ІНФОРМАТИВНІСТЬ ХОЛТЕРІВСЬКОГО МОНІТОРУВАННЯ ТА РІВНЯ СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, ПОЄДНАНОЮ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ, ЗАЛЕЖНО ВІД КІЛЬКОСТІ УРАЖЕНИХ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ | 19- 27 | I. Kupnovytska, N. Romanyshyn, S. Kalugina, V. Klymenko, S. Krasnopolskyi, I. Fitkovska, N. Gubina, M. Vivcharenko THE VALUE OF HOLTER MONITORING AND THE LEVEL OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH TYPE 2 DIABETES, DEPENDING ON THE NUMBER OF AFFECTED CORONARY ARTERIES |
| О.С. Аврамчук, Н.В. Гринько, Ю.В. Герман КЛІНІКО-ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИСТРЕСУ ОСІБ, ЯКІ БУЛИ ВИМУШЕНІ ПЕРЕЙХАТИ ЧЕРЕЗ ВІЙНУ | 28- 34 | O.S. Avramchuk, N.V. Grynko, Yu.V. Herman CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL FEATURES OF DISTRESS IN PERSONS WHO WERE FORCED TO MOVE DUE TO THE WAR |
| Ю.В. Козлова РУХОВА АКТИВНІСТЬ ЩУРІВ ІЗ ВИБУХО- ІНДУКОВАНОЮ ТРАВМОЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В Ж-ПОДІБНОМУ ЛАБІРИНТІ | 35- 40 | Yu.V. Kozlova LOCOMOTOR ACTIVITY OF RATS WITH BLAST-INDUCED TRAUMATIC BRAIN INJURY IN A COMPLEX MAZE |

Зміст

О.В. Бакун

ВИЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА *mRNK IL-1 β* ТА ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА *mRNK HMGB-1* У ЖІНОК ІЗ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ, АСОЦІЙОВАНИМ ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ЕТАПІ ПІДГОТОВКИ ДО ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ 41-45

С.О. Вовк-Шульга^{1,2}, С.В. Хміль

АСОЦІАЦІЯ I/D ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ACE З НАЯВНІСТЮ/ВІДСУТНІСТЮ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ ТА ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЛЕЙОМІОМАТОЗНИХ ВУЗЛІВ У ПАЦІЄНТОК ІЗ КОМОРБІДНИМ ПЕРЕБІГОМ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ТА ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ 46-55

І.В. Марчук

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МЕТАБОЛІЧНИХ ДИЗРЕГУЛЯЦІЙ, ОЖИРІННЯ, ПАТОЛОГІЙ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ, ОРГАНІВ ДИХАННЯ, СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ТА ХРОНІЧНИХ ПОРУШЕНЬ НИРОК ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ У КОНТЕКСТІ ПАЛІАТИВНОЇ МЕДИЧНОЇ ПРАКТИКИ 56-60

О.Є. Москалик, Х.І. Рудницька, О.М. Проніна, С.М. Білаш, І.-В.Т. Чалий, Р.М. Онисько
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІНФЕКЦІЙНОГО РИНОСИНУСИТУ В ОСІБ ГОЛОСОМОВНИХ ПРОФЕСІЙ 61-65

Є.В. Пальтов

ПОКАЗНИКИ ДІАМЕТРА КАПІЛЯРНОЇ ЛАНКИ СІТКІВКИ В НОРМІ НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ ТА В СУБХРОНІЧНИЙ ТА ХРОНІЧНИЙ ПЕРІОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ 66-74

Б.О. Пастернак, К.М. Лісова

ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ПІСЛЯПОЛОГОВИМИ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ 75-79

O.V. Bakun

DETERMINATION OF IL-1 β mRNA GENE EXPRESSION AND HMGB-1 mRNA GENE EXPRESSION IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY AT THE STAGE OF PREPARATION FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

S. Vovk-Shulha, S. Khmil

ASSOCIATION OF I/D POLYMORPHISM OF THE ACE GENE WITH THE PRESENCE/ABSENCE OF UTERINE BLEEDING AND THE CHARACTERISTICS OF LEIOMYOMATOUS NODES IN PATIENTS WITH A COMORBID COURSE OF UTERINE LEIOMYOMA AND GENITAL ENDOMETRIOSIS

I. Marchuk

INTERPLAY OF METABOLIC DYSREGULATIONS, OBESITY, PATHOLOGIES OF ABDOMINAL ORGANS, RESPIRATORY ORGANS, CARDIOVASCULAR SYSTEM, AND CHRONIC KIDNEY DISORDERS AS POTENTIAL RISK FACTORS FOR MALIGNANT NEOPLASMS IN THE CONTEXT OF PALLIATIVE MEDICAL PRACTICE

O.E. Moskalyk, Kh.I. Rudnytska, O.M. Pronina, S.M. Bilash, I.-V.T. Chalyy, R.M. Onysko
PECULIARITIES OF THE COURSE AND TREATMENT OF ACUTE INFECTIOUS RHINOSINUSITIS IN VOICE-SPEAKING PROFESSIONALS

Ye.V. Paltov

INDICES OF THE CAPILLARY DIAMETER IN NORMAL RETINA AT DIFFERENT TERMS OF EXPERIMENTAL OPIOID INFLUENCE AND IN THE SUBCHRONIC AND CHRONIC PERIODS OF THEIR CORRECTION

B.O. Pasternak, K.M. Lisova

FEATURES OF THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH POSTPARTUM PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS

| | | |
|---|-------------|---|
| П.Ю. Токар МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ЗРІЛОСТІ ХОРИАЛЬНИХ ВОРСИНОК ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ | 80- 87 | P.Yu. Tokar MORPHOMETRIC PARAMETERS OF MATURITY OF PLACENTAL CHORINAL VILLI IN PREMATURE LABOR |
| В.К. Тащук, О.В. Маліневська-Білійчук ДІДЖИТАЛІЗАЦІЯ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ В ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМІВ ЗА ЗАСТОСУВАННЯ РАНОЛАЗИНУ | 88- 94 | V.K. Tashchuk, O.V. Malinevska-Biliichuk DIGITALIZATION OF THE ELECTROCARDIOGRAM IN THE OPTIMIZATION OF THE TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC CORONARY SYNDROMES WITH THE USE OF RANOLAZINE |
| О.О. Ханюков, О.В. Бучарський ВПЛИВ АНДРОГЕННОГО СТАТУСУ НА РИЗИК ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ З ПРИВОДУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЧОЛОВІКІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ | 95- 100 | O.O. Khaniukov, O.V. Bucharskyi INFLUENCE OF ANDROGEN STATUS ON THE RISK OF HOSPITALIZATION FOR CARDIOVASCULAR DISEASES IN MEN WITH CORONARY HEART DISEASE |
| О.С. Хіміч МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ІНФІКОВАНОЮ РАНОЮ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТИСЕПТИКА ТА ІМУНОМОДУЛЯТОРА | 101- 105 | O.S. Khimich MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF RATS WITH AN EXPERIMENTAL INFECTED WOUND USING AN ANTISEPTIC AND AN IMMUNOMODULATOR |
| Л.О. Зуб, Б.В. Горбан, І.О. Буздуган МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ЯК МАРКЕР ПРОГРЕСУВАННЯ УРАЖЕНЬ НИРОК У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ХВОРОБУ | 106- 111 | L.O. Zub, B.V. Horban, I.O. Buzdugan MORPHO-FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES AS A MARKER OF THE PROGRESS OF KIDNEY INJURIES IN PATIENTS WHO HAD CORONAVIRUS DISEASE |
| Випадок з практики | | Clinical case |
| Г.О. Литвин, О.Б. Надрага, О.М. Зінчук, Л.Я. Дубей, Т.В. Покровська БОРЕЛІОЗНА ЛІМФОЦИТОМА У ДИТИНИ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК | 112- 116 | H. Lytvyn, A. Nadraga, A. Zinchuk, L. Dubey, T. Pokrovska BORRELIAL LYMPHOCYTOMA IN A CHILD. CLINICAL CASE |
| М.Д. Процайло, Ю.А. Леонтьєва, Н.Я. Слюсар, В.Г. Дживак, І.О. Крицький, І.М. Горішний СИНДРОМ ПОЛАНДА: ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ | 117- 122 | M.D. Protsailo, N.Ya. Slyusar, Yu.A. Leontieva, V.H. Dzhyvak, I.O. Krycky, I.M. Horishniy POLAND SYNDROME: A CASE REPORT |
| Наукові огляди | | Scientific reviews |
| Р.Р. Дмитренко, О.В. Цигикало, І.С. Макаrchuk ЕМБРІОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ВАД РОЗВИТКУ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ | 123- 131 | R.R. Dmytrenko, O.V. Tsyhykalo, I.S. Makarchuk EMBRYOLOGICAL PREREQUISITES FOR HUMAN CRANIAL DEVELOPMENTAL DEFECTS |

Зміст

| | | |
|---|-------------|--|
| С.В. Білецький, Л.П. Сидорчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНА ДІАГНОСТИКА ГІПЕРТРОФІЇ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 132- 137 | S.V. Biletskyi, L.P. Sydorochuk, O.A. Petrynych, T.V. Kazantseva ELECTROCARDIOGRAPHIC DIAGNOSIS OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL HYPERTROPHY (LITERATURE REVIEW) |
| В.І. Зайцев, О.С. Федорук, І.І. Ілюк, К.А. Владиченко ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ДИЗУРІЇ У ЧОЛОВІКІВ ПРИ ДОБРОЯКІСНІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ | 138- 143 | V.I. Zaitsev, O.S. Fedoruk, I.I. Iliuk, K.A. Vladychenko PECULIARITIES OF DYSURIA TREATMENT IN MEN WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA |
| Сторінки історії | | Pages of history |
| П.М. Ляшук, Р.П. Ляшук НОБЕЛЬ І НОБЕЛІАНТИ – ВИХІДЦІ З УКРАЇНИ | 144- 147 | P.M. Liashuk, R.P. Liashuk NOBEL AND NOBEL WINNERS ARE NATIVES OF UKRAINE |
| О.П. Кучук, Я.І. Пенішкевич РАДЗИХОВСЬКИЙ БОРИС ЛЕОНІДОВИЧ – НАУКОВЕЦЬ, ПЕДАГОГ, ЛІКАР, ОСОБИСТІТЬ, ФУНДАТОР ОФТАЛЬМОЛОГІЇ НА БУКОВИНІ | 148- 150 | O.P. Kuchuk, Ya.I. Penishkevich BORIS LEONIDOVYCH RADZIHOVSKY – SCIENTIST, TEACHER, PHYSICIAN, PERSONALITY, FOUNDER OF OPHTHALMOLOGY IN BUKOVINA |
| N. Melnyk HISTORICAL ASPECTS OF SCIENTIFIC RELATIONS BETWEEN MORPHOLOGISTS OF UKRAINE AND THE CZECH REPUBLIC IN DIFFERENT TIMES | 151- 152 | Н. Мельник ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ НАУКОВИХ ВЗАЄМОДІЙ МОРФОЛОГІВ УКРАЇНИ ТА ЧЕХІЇ В РІЗНІ ЧАСИ |
| Вимоги | 153- 156 | Requirements |
| Зміст | 157- 160 | Contents |

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