

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинський державний медичний університет

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4

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, № 4 (112)

2024

Редакційна колегія:

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

Чернівці: БДМУ, 2024

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

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради
Буковинського державного медичного університету
(протокол № 4 від 03.12.2024 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 ЕДРОПУ 02010971.
Ідентифікатор медіа R30-03255. Назва
медіа «Буковинський медичний вісник»
«Bukovinian Medical Herald». Рішення
Національної ради України з питань
телебачення і радіомовлення про
реєстрацію від 28.03.2024 № 1037.
Адреса редакції: 58002, м. Чернівці,
пл. Театральна, 2
Тел.: (0372) 55-37-54, 52-39-63
Факс: (0372) 55-37-54
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua
Адреса електронної версії журналу в
Internet: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/>

ПОРІВНЯННЯ СИМЕТРИЧНОСТІ СТРУКТУР ЛИЦЯ У ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК ЗРІЛОГО ВІКУ

О. Адамович¹, Р. Сохуйко¹, А.С. Головацький³, Н. Сопнієва², М. Габа¹, О. Масна-Чала¹, З. Масна¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²ВНКЗ ЛОР Львівська медична академія імені Андрея Крупинського

³Ужгородський національний університет

Ключові слова:
симетрія/асиметрія, лице,
зрілий вік.

Буковинський медичний
вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112).
С. 3-7.

DOI: 10.24061/2413-
0737.28.4.112.2024.1

E-mail: masnazz@gmail.com



Резюме. Вступ. Однією з характерних особливостей людського організму є його асиметрія. Асиметрія лиця, за даними наукової літератури, посідає чільні місця в рейтингах частоти зустрічальності і є однією з найчастіших причин звернень пацієнтів для проведення хірургічної корекції.

Мета дослідження - з'ясування частоти зустрічальності фізіологічної асиметрії різних структур та ділянок лиця у чоловіків та жінок зрілого віку.

Матеріал і методи. Робоча група, сформована методом рандомізації, включала 40 осіб, у тому числі 20 чоловіків та 20 жінок по 10 осіб першого та другого періодів зрілого віку (чоловіки 22-35 та 36-60 років і жінки 21-35 та 36-55 років відповідно), які звертались за стоматологічною чи косметологічною допомогою. Визначали симетрію ширини обличчя, величини і форми очей, брів, повік, носо-губних складок, кутів рота, усмішки, положення носа та величини і форми ніздрів, величини, форми та положення вух, а також збіг середньої лінії між центральними різцями верхньої та нижньої щелеп.

Результати дослідження. У результаті проведеного обстеження в рандомізованій вибірці не виявлено жодної особи без візуальних ознак асиметрії окремих структур чи ділянок лиця. Прояви асиметрії визначались за одним чи кількома показниками в різноманітних комбінаціях – асиметрію за одним показником виявлено в 15 осіб, що становило 37,5% від загальної кількості обстежених, асиметрію за кількома показниками – у 25 осіб (62,5%). Найчастіше ізольовано спостерігали асиметрію носо-губних складок та незбіг середньої лінії між центральними різцями (по 7,5%), рідше – асиметрію брів, повік та усмішки (по 5%), асиметрію ширини лиця, величини і форми очей (по 2,5%). Найчастіше спостерігали два варіанти поєднань: комбінацію показників асиметрії брів, повік та величини і форми очей або комбінацію показників асиметрії носо-губних складок, кутів рота, усмішки і незбіг середньої лінії між центральними різцями верхньої та нижньої щелеп.

Найбільшу кількість показників асиметрії – вісім, виявлено в одного чоловіка першого періоду зрілого віку та в однієї жінки другого періоду зрілого віку.

Висновки. 1. У зрілому віці ознаки асиметрії виявлено у всіх обстежуваних чоловіків та жінок. 2. З віком відсоток осіб з асиметрією за кількома показниками зростає. 3. Асиметрія усмішки мала найбільшу частоту серед усіх досліджуваних показників у всіх групах обстеження, за винятком жінок першої вікової групи. Найменшу частоту мала асиметрія положення носа та ніздрів. 4. Кількість показників асиметрії та її випадків у чоловіків з віком зменшувалась, а у жінок – зростала. При цьому найбільшу кількість показників асиметрії виявлено в чоловіків першого періоду зрілого віку, а найбільшу частоту їх зустрічальності – у жінок другого періоду зрілого віку.

COMPARISON OF FACIAL STRUCTURE SYMMETRY IN MATURE MEN AND WOMEN

O. Adamovych, R. Sohuyko, A.S. Holovatskyi, N. Sopnieva, M. Haba, O. Masna-Chala, Z. Masna

Key words:
symmetry/asymmetry, face,
mature age.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 4 (112). P. 3-
7.

Resume. Introduction. One of the distinctive features of the human body is its asymmetry. Facial asymmetry ranks among the most common occurrences according to scientific literature and is a frequent reason for patients seeking surgical correction.

The aim of our study was to determine the frequency of physiological asymmetry in various facial structures and regions in mature men and women.

Material and Methods. The study group, formed by randomization, included 40

Оригінальні дослідження

individuals—20 men and 20 women, with 10 participants from each of the two periods of maturity (men aged 22–35 and 36–60 years, and women aged 21–35 and 36–55 years, respectively). All participants sought dental or cosmetic services. We evaluated the symmetry of facial width, eye size and shape, eyebrows, eyelids, nasolabial folds, mouth corners, smiles, nasal position, nostril size and shape, ear size, shape, and position, as well as the alignment of the midline between the central incisors of the upper and lower jaws.

Results. *The examination revealed that none of the individuals in the randomized sample showed a complete absence of visual signs of asymmetry in facial structures or regions. Asymmetry was identified in one or more parameters in various combinations: asymmetry in a single parameter was observed in 15 individuals (37.5%), while multiple parameters were noted in 25 individuals (62.5%). Isolated asymmetry was most commonly observed in the nasolabial folds and the misalignment of the midline between the central incisors (7.5% each). Less frequently, asymmetry of the eyebrows, eyelids, and smile was noted (5% each), followed by facial width and eye size and shape (2.5% each).*

The most common combinations involved asymmetry in the eyebrows, eyelids, and eye size and shape or in the nasolabial folds, mouth corners, smile, and midline alignment between the central incisors of the upper and lower jaws. The highest number of asymmetry indicators – eight – was found in one man from the first period of maturity and one woman from the second period of maturity.

Conclusions. *1. Signs of asymmetry were observed in all examined men and women of mature age. 2. With age, the percentage of individuals with asymmetry in multiple parameters increased. 3. Smile asymmetry was the most frequent among all parameters studied, except for women in the first age group. Nasal and nostril asymmetry was the least common. 4. The number of asymmetry indicators and cases decreased with age in men but increased in women. The highest number of asymmetry indicators was found in men in the first period of maturity, while the highest frequency of asymmetry was observed in women in the second period of maturity.*

Вступ.

Однією з характерних особливостей людського організму є його асиметрія. Виражена (патологічна) асиметрія є не лише естетичною проблемою, але й часто має негативний вплив на загальний стан здоров'я пацієнтів, оскільки може стати причиною численних функціональних порушень [1-4]. Найчастіше серед причин патологічної асиметрії називають травми, неврологічні хвороби, захворювання опорно-рухового апарату, а також нерівномірне та неадекватне фізичне навантаження на різні групи м'язів [1, 2, 4-6].

Асиметрія лица, за даними наукової літератури, посідає чільне місце в рейтингах частоти зустрічальності і є однією з найчастіших причин звернень пацієнтів для проведення хірургічної корекції [7, 8]. При цьому, незважаючи на поширеність асиметрії структур і ділянок обличчя та велику кількість наукових публікацій, присвячених причинам розвитку її патологічних форм і методам та способам їх корекції, поза увагою дослідників залишаються епідеміологічні, конституційні та гендерні аспекти проблеми, а також генетичні дослідження, результати яких сприятимуть з'ясуванню причин походження структурної та функціональної асиметрії лица та зможуть лягти в основу розробки методів її корекції [7-9].

Мета дослідження – з'ясування частоти зустрічальності фізіологічної асиметрії різних структур та ділянок лица у чоловіків та жінок зрілого

віку.

Матеріал і методи. Дослідження виконане в рамках планової наукової роботи кафедри нормальної анатомії і кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операцій та ожирінні” (номер державної реєстрації 0120U002129).

Для проведення дослідження робочу групу формували методом рандомізації. Вона включала 40 осіб, у тому числі 20 чоловіків та 20 жінок по 10 осіб першого та другого періодів зрілого віку (чоловіки 22-35 років та 36-60 років і жінки 21-35 років та 36-55 років відповідно), які звертались за стоматологічною чи косметологічною допомогою. У всіх обстежуваних візуально визначали симетрію ширини обличчя, величини і форми очей, брів, повік, носо-губних складок, кутів рота, усмішки, положення носа та величини і форми ніздрів, величини, форми та положення вух, а також збіг середньої лінії між центральними різцями верхньої та нижньої щелеп. Критеріями виключення були травми лица, уроджені чи набуті вади, гострі запальні процеси (флегмони, лімфаденіти), хірургічні втручання та естетична корекція структур лица в анамнезі.

Проведені дослідження не порушують і не

суперечать основним біоетичним нормам Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), законам України та відповідним положенням ВООЗ.

Результати дослідження та їх обговорення У результаті проведеного обстеження в рандомізованій вибірці чоловіків та жінок зрілого віку не виявлено жодної особи без візуальних ознак асиметрії окремих структур чи ділянок лица. Натомість прояви асиметрії визначались за одним чи кількома показниками в різноманітних комбінаціях – асиметрію за одним показником виявлено в 15 осіб, що становило 37,5% від загальної кількості обстежених, асиметрію за кількома показниками – у 25 осіб (62,5%). Проведений аналіз частоти візуалізації варіантів виявлення показників симетричності структур і ділянок лица у чоловіків та жінок різних періодів зрілого віку дозволив з'ясувати, що серед осіб першого періоду зрілого віку асиметрію за одним показником спостерігали у 4 чоловіків (40%) та 5 жінок (50%), за кількома показниками – у 6 чоловіків (60%) та 5 жінок (50%). У групі осіб другого періоду зрілого віку асиметрію за одним показником мали 3 чоловіки та 3 жінки (по 30%), за кількома показниками – 7 чоловіків та 7 жінок (по 70%).

Найчастіше ізолювано спостерігали асиметрію носо-губних складок та незбіг середньої лінії між центральними різцями (по 7,5%), рідше – асиметрію брів, повік та усмішки (по 5%), асиметрію ширини лица, величини і форми очей (по 2,5%). У 13 осіб (32,5%) спостерігали поєднання двох показників асиметрії, у 6 осіб (15%) – поєднання трьох показників. Ще по 2 особи (5%) мали поєднання чотирьох і п'яти показників асиметрії лица відповідно. Найчастіше спостерігали два варіанти поєднань: комбінацію показників асиметрії брів, повік та величини і форми очей або комбінацію показників асиметрії носо-губних складок, кутів рота, усмішки і незбіг середньої лінії між центральними різцями верхньої та нижньої щелеп.

Найбільшу кількість показників асиметрії – вісім, виявлено в одного чоловіка першого періоду зрілого віку (ширини обличчя, брів, носо-губних складок, кутів рота, усмішки, положення носа та величини і форми ніздрів, величини, форми та положення вух, незбіг середньої лінії між центральними різцями верхньої та нижньої щелеп) та в однієї жінки другого періоду зрілого віку (величини і форми очей, брів, повік, носо-губних складок, кутів рота, усмішки, величини, форми та положення вух, незбіг середньої лінії між центральними різцями верхньої та нижньої щелеп).

Результати проведеного аналізу частоти виявлення кожного з досліджуваних показників асиметрії лица у чоловіків та жінок різних періодів зрілого віку засвідчили їх виразну вікову динаміку та дали змогу встановити їх гендерні особливості. Так, у чоловіків першої вікової групи з частотою 10% спостерігали асиметрію ширини лица, величини і форми очей, брів, повік, положення носа та ніздрів, а також величини,

форми та положення вух. У 30% чоловіків цієї групи спостерігали незбіг середньої лінії між центральними різцями, у 40% – асиметрію кутів рота, у 50% – асиметрію носо-губних складок та в 70% – асиметрію усмішки.

Серед жінок першої вікової групи по 20% обстежених мали асиметрію величини і форми очей, брів, повік, кутів рота та усмішки, 30% – незбіг середньої лінії між центральними різцями верхньої та нижньої щелеп і 40% – асиметрію носо-губних складок.

У другій віковій групі по 10% чоловіків мали візуальну асиметрію ширини лица, асиметрію величини та форми очей, величини, форми та положення вух. У 20% чоловіків даної вікової групи виявлено асиметрію брів, по 30% чоловіків мали асиметрію повік та незбіг середньої лінії між центральними різцями верхньої та нижньої щелеп. Ще по 40% чоловіків мали виявлену асиметрію носо-губних складок, кутів рота та усмішки.

У жінок другої вікової групи виявлено найбільше випадків асиметрії за найбільшою кількістю показників. У цій віковій групі по 10% обстежених осіб мали асиметрію форми та положення вух і незбіг середньої лінії між центральними різцями верхньої та нижньої щелеп, 20% – асиметрію величини та форми очей, 30% – асиметрію повік, 40% – асиметрію кутів рота, по 50% – асиметрію брів та носо-губних складок і 70% – асиметрію усмішки (рис. 1).

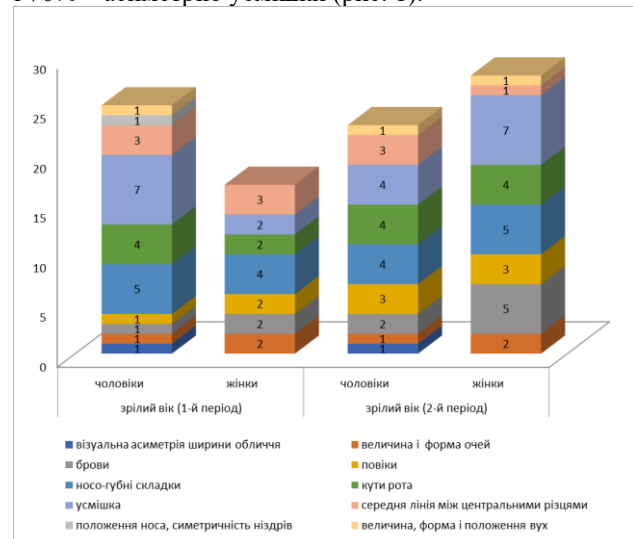


Рис. 1. Частота виявлення асиметрії різних ділянок та структур лица у чоловіків та жінок різних періодів зрілого віку

Вивчення частоти виявлення асиметрії різних ділянок лица в осіб зрілого віку дало змогу з'ясувати, що в осіб даної вікової групи найчастіше асиметричною є усмішка (50% обстежених), носо-губні складки (45%) та кути рота (35%). Найрідше спостерігали асиметрію положення носа та ніздрів (2,5%), ширини лица (50%) та величини форми і положення вух (7,5%).

Встановлено також, що з віком збільшується

Оригінальні дослідження

кількість випадків асиметрії усмішки, кутів рота, брів та повік, залишається без змін частота асиметрії носогубних складок, ширини лица та величини і форми очей, і зменшується кількість випадків незбігу середньої лінії між центральними різцями верхньої та нижньої щелеп.

Результати порівняння частоти виявлення асиметрії структур лица в осіб різної статі засвідчили більшу частоту асиметрії величини і форми очей (20% проти 10%), брів (35% проти 15%) та повік (25% проти 20%) у жінок, а кутів рота (40% проти 30%), усмішки (55% проти 45%), середньої лінії між центральними різцями (30% проти 20%) та положення, величини і форми вух (10% проти 5%) у чоловіків. Асиметрію ширини лица та положення носа і симетричності ніздрів спостерігали лише в чоловіків (10% і 5% відповідно від загальної кількості обстежених чоловіків). Асиметрію носогубних складок спостерігали з однаковою частотою (по 45%) у чоловіків та жінок.

Таким чином, аналіз результатів проведеного дослідження засвідчив найбільшу кількість показників асиметрії лица у чоловіків першого періоду зрілого віку, а їх частоти – у жінок другого періоду зрілого віку. При цьому як у чоловіків, так і в жінок найчастішими були прояви асиметрії, пов'язані з функцією м'язів (асиметрія усмішки, носогубних складок, кутів рота, брів, повік) або втратою зубів чи патологією прикусу (незбіг середньої лінії між центральними різцями верхньої і нижньої щелеп).

Отримані дані підтверджують результати досліджень інших авторів щодо позитивної вікової динаміки асиметрії лица, частота проявів якої має найвищий рівень серед осіб зрілого віку [8-11]. Оскільки серед основних їх причин є асиметрична

втрата зубів та нерівномірність м'язових навантажень, вважаємо, що пріоритетними профілактичними заходами повинні стати вчасне дентальне протезування, корекція прикусу та контроль м'язових навантажень і розпрацювання комплексу вправ для м'язів, які можуть стати дієвими факторами впливу на запобігання розвитку асиметрії та відновлення симетричності лица.

Висновки

1. У зрілому віці ознаки асиметрії виявлено у всіх обстежуваних чоловіків та жінок.

2. З віком відсоток осіб з асиметрією за кількома показниками зростає як серед обстежених чоловіків, так і серед жінок.

3. Асиметрія усмішки мала найбільшу частоту серед усіх досліджуваних показників у всіх групах обстеження, за винятком жінок першої вікової групи. Найменшу частоту мала асиметрія положення носа та ніздрів – її виявлено лише в одного чоловіка першої вікової групи.

4. Кількість показників асиметрії та її випадків у чоловіків з віком зменшувалась, а в жінок – зростала. При цьому найбільшу кількість показників асиметрії виявлено в чоловіків першого періоду зрілого віку, а найбільшу частоту їх зустрічальності – у жінок другого періоду зрілого віку.

Перспективи подальших досліджень. Результати подальшого вивчення гендерних особливостей фізіологічної симетрії/асиметрії лица в осіб різних вікових груп можуть стати теоретичним підґрунтям для оптимізації заходів профілактики розвитку вікових ознак асиметрії та підвищення ефективності їх корекції.

Список літератури

1. Ozener B. Biomechanical Pressures an Upper Extremity Asymmetry: a study on young laborers. Coll Antropol 2007;31(3):693-9.
2. Ozener B. Fluctuating and directional asymmetry in young human males: effect of heavy working condition and socioeconomic status. Am J Phys Anthropol. 2010;143(1):112-20.
3. Кашуба ВО, Попадюха ЮА. Біомеханіка просторової організації тіла людини: сучасні методи та засоби діагностики і відновлення порушень. Київ: ЦУЛ; 2018. 768 с.
4. Улан А, Шинкарук О. Функціональна асиметрія у спорті: особливості прояву та підходи до використання в процесі орієнтації підготовки фехтувальників. Наука в олімпійському спорті. 2019;1:24-35. DOI: 10.32652/Olympic.2019.1_4.
5. Цимбалюк ЯВ, Третяк ІБ, Цимбалюк ВІ, Третьякова АІ, Гацький ОО. Клініка і діагностика наслідків травматичних ушкоджень лицевого нерва. Міжнародний неврологічний журнал. 2019;5:12-8. DOI: 10.22141/2224-0713.5.107.2019.176701.
6. Lee Szu-Ping, Hsu Ya-Ting, Bair Betina, Toberman Marissa, Chien Lung-Chang. Gender and posture are significant risk factors to musculoskeletal symptoms during touchscreen tablet computer use. J Phys Ther Sci. 2018;30(6):855-61.
7. Cheong YW, Lo LJ. Facial asymmetry: etiology, evaluation, and management. Chang Gung Med J. 2011;34(4):341-51.
8. Kim JY, Jung HD, Jung YS, Hwang CJ, Park HS. A simple classification of facial asymmetry by TML system. J Craniomaxillofac Surg. 2014 Jun;42(4):313-20.
9. Silva NCF, Aquino ERB, Mello KCFR, Mattos JNR, Normando D. Orthodontists' and laypersons' perception of mandibular asymmetries. Dental Press J Orthod. 2011;16(4):38.e1-8.
10. Minich CM, Araújo EA, Behrens RG, Buschang PH, Tanaka OM, Kim KB. Evaluation of skeletal and dental asymmetries in Angle Class II subdivision malocclusions with cone-beam computed tomography. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2013 Jul;144(1):57-66.
11. Lee JK, Jung PK, Moon CH. Three-dimensional cone beam computed tomographic image reorientation using soft tissues as reference for facial asymmetry diagnosis. Angle Orthod. 2014 Jan;84(1):38-47.

References

1. Ozener B. Biomechanical Pressures and Upper Extremity Asymmetry: A study on young laborers. Coll Antropol. 2007;31(3):693-9.
2. Ozener B. Fluctuating and directional asymmetry in young human males: effect of heavy working conditions and socioeconomic status. Am J Phys Anthropol. 2010;143(1):112-20. DOI: 10.1002/ajpa.21300.
3. Kashuba VO, Popadiukha YuA. Biomechanika prostorovoi orhanizatsii tila liudyny: suchasni metody ta zasoby diahnostryky i vidnovlennia porushen' [Biomechanics of the spatial organization of the human body: modern methods and means of diagnosing and restoring disorders]. Kyiv: TsUL; 2018. 768 p. (in Ukrainian).
4. Ulan A, Shynkaruk O. Funktsional'na asymetriia u sporti: osoblyvosti proiavu ta pidkhody do vykorystannia v protsesi oriantatsii

- pidhotovky fekhtuval'nykiv [Functional asymmetry in sports: features of manifestation and approaches to use in the process of orientation of fencers' training]. *Nauka v olimpiis'komu sporti*. 2019;1:24-35. DOI: 10.32652/Olympic2019.1_4.
5. Tsymbaliuk YaV, Tretiak IB, Tsymbaliuk VI, Tretiakova AI, Hats'kyi OO. Klinika i diahnozyka naslidkiv travmatychnykh ushkodzen' lytsevoho nerva [Clinic and diagnosis of the consequences of traumatic injuries to the facial nerve]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2019;5:12-8. DOI: 10.22141/2224-0713.5.107.2019.176701.
6. Lee Szu-Ping, Hsu Ya-Ting, Bair Betina, Toberman Marissa, Chien Lung-Chang. Gender and posture are significant risk factors to musculoskeletal symptoms during touchscreen tablet computer use. *J Phys Ther Sci*. 2018;30(6):855-61. DOI: 10.1589/jpts.30.855.
7. Cheong YW, Lo LJ. Facial asymmetry: etiology, evaluation, and management. *Chang Gung Med J*. 2011;34(4):341-51.
8. Kim JY, Jung HD, Jung YS, Hwang CJ, Park HS. A simple classification of facial asymmetry by TML system. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Jun;42(4):313-20. DOI: 10.1016/j.jcms.2013.05.019.
9. Silva NCF, Aquino ERB, Mello KCFR, Mattos JNR, Normando D. Orthodontists' and laypersons' perception of mandibular asymmetries. *Dental Press J Orthod*. 2011;16(4):38.e1-8.
10. Minich CM, Araújo EA, Behrens RG, Buschang PH, Tanaka OM, Kim KB. Evaluation of skeletal and dental asymmetries in Angle Class II subdivision malocclusions with cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013 Jul;144(1):57-66. DOI: 10.1016/j.ajodo.2013.02.026.
11. Lee JK, Jung PK, Moon CH. Three-dimensional cone-beam computed tomographic image reorientation using soft tissues as reference for facial asymmetry diagnosis. *Angle Orthod*. 2014 Jan;84(1):38-47. DOI: 10.2319/112112-890.1.

Відомості про автора

Адамович О.О. – канд. мед. наук, доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-5729-1118>.

Согуйко Р.Р. – канд. мед. наук, асистент кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-9293-6321>.

Головацький А.С. – д-р мед. наук, професор, професор кафедри анатомії людини та гістології Ужгородського національного університету; м. Ужгород, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-9908-5790>.

Сопнієва Н.Б. – канд. педагог. наук, доцент, завідувач кафедри фундаментальних дисциплін Львівської медичної академії імені Андрея Крупинського, м. Львів, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-6640-1873>.

Габа М.Є. – канд. мед. наук, доцент кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-5261-0669>.

Масна-Чала О.З. – канд. мед. наук, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-8076-1322>.

Масна З.З. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; <https://orcid.org/0000-0003-2057-7061>.

Information about the authors

Adamovych O.O. – Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5729-1118>.

Sohuyko R.R. – Ph.D. in Medical Sciences, Assistant, Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9293-6321>.

Holovatskyi A.S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Human Anatomy and Histology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9908-5790>.

Sopnieva N.B. – Ph.D. in Pedagogical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Fundamental Disciplines, Andrey Krupinsky Lviv Medical Academy, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6640-1873>.

Haba M.Ye. – Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5261-0669>.

Masna Z.Z. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2057-7061>.

Masna-Chala O.Z. – Ph.D. in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8076-1322>.

Надійшла до редакції 12.10.24

*© О. Адамович, Р. Согуйко, А.С. Головацький,
Н. Сопнієва, М. Габа, О. Масна-Чала, З. Масна, 2024*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ СА-125, НЕ4 ТА РІВНЯ МЕЗОТЕЛІНУ ЯК ДІАГНОСТИКА ЕНДОМЕТРІОЗУ, АСОЦІЙОВАНОГО ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ**О.В. Бакун**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: мезотелін, безпліддя, діагностика, вагітність, ендометріоз, онкомаркер.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 8-13.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.2**E-mail:**bakun.oksana@bsmu.edu.ua,
kurchanko06@gmail.com**Резюме. Вступ.** Застосування СА-125 (cancer antigen) як біомаркера крові при ендометріозі широко вивчено. Однак СА-125 не є специфічним для ендометріозу, оскільки є пухлинним маркером, підвищеним при раку яєчників. Окрім цієї недостатньої специфічності, чутливість до виявлення всіх стадій ендометріозу низька. Тому нами вирішено провести визначення та порівняльний аналіз показників СА-125, НЕ-4 та рівня мезотеліну в периферичній крові у пацієнтів з ендометріозом з метою виявлення неінвазивного маркера діагностики.**Мета дослідження** – дослідити та провести порівняльний аналіз показників СА-125, НЕ-4 та рівня мезотеліну в периферичній крові і перитонеальній рідині у пацієнтів з ендометріозом з метою виявлення неінвазивного маркера діагностики.**Матеріал і методи.** Онкомаркери СА-125, НЕ-4 та мезотелін визначали в пацієнток з ендометріозом, асоційованим із безпліддям у сироватці крові та перитонеальній рідині.

Основну групу склали жінки з ендометріозом, асоційованим із безпліддям у кількості 455 осіб. Онкомаркери СА-125, НЕ-4 визначали в даній групі пацієнток у сироватці крові. Рівень мезотеліну ми визначали у 29 пацієнток у сироватці крові та перитонеальній рідині. Використовували набори Mslp Human ELISA для людини (SunRedBio, Шанхай, Китай, каталожний номер 201-12-1089) з чутливістю 0,135 нг/л і діапазоном аналізу 0,3-40 нг/л.

Результати дослідження. У жінок основної групи частіше виявлявся ендометріоз I та III стадії (37 %). Ендометріоз IV стадії був виявлений лише в 11 % випадків. Ендометріоз II стадії виявлений у 14 % випадків. У жінок основної групи достовірно переважало первинне безпліддя (82 %). Ендометріальні кісти яєчників виявлені у 59 % жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям. Рівень мезотеліну у плазмі крові жінок основної групи з первинним безпліддям був вірогідно вищим порівняно з жінками основної групи з вторинним безпліддям ($0,86 \pm 0,001$ нг/мл проти $0,69 \pm 0,001$ нг/мл), ($p < 0,01$). У 48% пацієнток із ендометріозом I стадії середнє значення онкомаркера СА-125 становить 28,8 Од/мл, у 23% жінок із ендометріозом II стадії – 33,6 Од/мл. Підвищення показників СА-125 вище норми спостерігалось у 25% жінок із III стадією ендометріозу, що становить 60,5% Од/мл. Та всього у 4% жінок із IV стадією показник СА-125 на рівні 58,6 Од/мл. Середнє значення онкомаркера НЕ-4 у пацієнток із ендометріозом I стадії (46 %) становить 37,2 пмоль/л, із ендометріозом II стадії – 48,6 пмоль/л (20 %), у жінок із ендометріозом III стадії – 56,3 пмоль/л (25 %) і лише у 9 % жінок із IV стадією ендометріозу показник НЕ-4 становить 52,2 пмоль/л.**Висновки.** 1. У крові жінок основної групи встановлено достовірне підвищення рівня мезотеліну залежно від стадій ендометріозу: прямо пропорційна залежність з прогресуванням захворювання.

2. Відзначається підвищення рівня мезотеліну у пацієнток із I стадією ендометріозу, де ще немає клінічної симптоматики, що вказує на неінвазивний маркер доклінічної діагностики ендометріозу.

3. Рівень мезотеліну у плазмі крові жінок основної групи з первинним безпліддям був вірогідно вищим порівняно з жінками основної групи з вторинним безпліддям ($0,86 \pm 0,001$ нг/мл та $0,69 \pm 0,001$ нг/мл) ($p < 0,01$). Відзначається вірогідно вищий рівень мезотеліну в перитонеальній рідині у жінок основної групи із первинним безпліддям порівняно із вторинним ($0,67 \pm 0,001$ нг/мл та $0,42 \pm 0,001$ нг/мл) ($p < 0,001$).

4. Підвищення рівня онкомаркера СА-125 спостерігається у жінок із ендометріозом III стадії, де відзначається виражена клінічна симптоматика,

тому онкомаркер CA-125 не можна вважати неінвазивним маркером ранньої діагностики ендометріозу.

5. Рівень онкомаркера HE-4 залишається в межах референтних значень у жінок з ендометріозом I-IV стадії, що також вказує на недоцільність його як маркера діагностики ендометріозу.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CA125, HE4 INDICATORS AND MESOTHELIN LEVEL AS DIAGNOSTICS FOR ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY

O.V. Bakun

Key words: mesothelin, infertility, diagnosis, pregnancy, endometriosis, tumor marker.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 4 (112). P. 8-13.

Resume. Introduction. The use of CA-125 (cancer antigen) as a blood biomarker in endometriosis has been widely studied. However, CA-125 is not specific for endometriosis, as it is a tumor marker elevated in ovarian cancer. In addition to this lack of specificity, the sensitivity to detect all stages of endometriosis is low. Therefore, we decided to determine and compare CA-125, HE4 and mesothelin levels in peripheral blood in patients with endometriosis in order to identify a non-invasive diagnostic marker.

The aim of the study. To investigate and conduct a comparative analysis of CA-125, HE4 and mesothelin levels in peripheral blood and peritoneal fluid in patients with endometriosis in order to identify a non-invasive diagnostic marker.

Material and methods. Oncomarkers CA-125, HE4 and mesothelin was determined in patients with endometriosis associated with infertility in blood serum and peritoneal fluid. The main group consisted of women with endometriosis associated with infertility in the number of 455 people. Oncomarkers CA-125, HE-4 were determined in this group of patients in blood serum. We determined the level of mesothelin in blood serum and peritoneal fluid in 29 patients. Msln Human ELISA kits for humans (SunRedBio, Shanghai, China, number 201-12-1089) with a sensitivity of 0,135 ng/L and an assay range of 0,3-40 ng/L were used.

Research results. Stage I and III endometriosis was more often detected in women of the main group (37%). IV stage endometriosis was found only in 11% of cases. Stage II endometriosis was detected in 14% of cases. Among the women of the main group, primary infertility prevailed reliably (82%). Endometrial ovarian cysts were found in 59% of women with endometriosis associated with infertility. The level of mesothelin in the blood plasma of women of the main group with primary infertility was significantly higher compared to women of the main group with secondary infertility (0,86±0,001 ng/ml vs. 0,69±0,001 ng/ml), ($p < 0,01$). In 48% of patients with stage I endometriosis, the average value of the tumor marker CA-125 is 28,8 Units/ml, in 23% of women with stage II endometriosis – 33,6 Units/ml. An increase in CA-125 indicators above the norm was observed in 25% of women with stage III endometriosis, which is 60,5% U/ml. And only 4% of women with IV stage have CA-125 at the level of 58,6 Units/ml. The average value of the tumor marker HE4 in patients with stage I endometriosis (46%) is 37,2 pmol/l, with stage II endometriosis – 48,6 pmol/l (20%), in women with stage III endometriosis – 56,3 pmol/l (25%) and only 9% of women with stage IV endometriosis have an HE-4 indicator of 52,2 pmol/l.

Conclusions. 1. In the blood of women of the main group, a reliable increase in the level of mesothelin was established, depending on the stages of endometriosis: dependence is directly proportional to the progression of the disease. 2. An increase in the level of mesothelin is noted in patients with stage I endometriosis who do not yet have clinical symptoms, which indicates a non-invasive marker of preclinical diagnosis of endometriosis. 3. The level of mesothelin in the blood plasma of women of the main group with primary infertility was significantly higher compared to women of the main group with secondary infertility (0,86±0,001 ng/ml and 0,69±0,001 ng/ml) ($p < 0,01$). A significantly higher level of mesothelin in peritoneal fluid was noted in women of the main group with primary infertility compared to secondary infertility (0,67±0,001 ng/ml and 0,42±0,001 ng/ml) ($p < 0,001$).

4. An increase in the level of the tumor marker CA-125 is observed in women with stage III endometriosis, where pronounced clinical symptoms are noted, therefore,

Оригінальні дослідження

the tumor marker CA-125 cannot be considered a non-invasive marker for early diagnosis of endometriosis.

5. The level of the tumor marker HE-4 remains within the reference values in women with stage I-IV endometriosis, which also indicates its impracticality as a marker for the diagnosis of endometriosis.

Вступ. За статистикою, ендометріоз уражає понад 10% жінок репродуктивного віку, що складає близько 176 млн.жінок у всьому світі [1]. Розповсюдженість ендометріозу у пацієток із безпліддям оцінюється за даними різних досліджень від 25 до 40 % [2]. Дане захворювання часто призводить не лише до структурних та функціональних змін у репродуктивній системі, спричиняючи безпліддя (35-40 %), також значно погіршує фізичне здоров'я в цілому, працездатність та може впливати на психоемоційний стан жінок [3]. Патогенез та механізми, що призводять до розвитку безпліддя, продовжують вивчатися у всьому світі, оскільки патогенетичні механізми, які призводять до розвитку безпліддя при ендометріозі, можуть стати причиною невдалих спроб у програмах ДРТ [4].

Патофізіологічно ендометріоз є хронічним асептичним запальним станом, який часто корелює із зниженням фертильності [5]. Відновлення репродуктивної функції у пацієток з ендометріоз-асоційованим безпліддям представляє серйозну проблему для гінекологів. Пов'язано це з багатофакторним та багатогранним впливом ендометріозу на фертильність. Останнім часом діагностика захворювання залишається важливим фокус-об'єктом у практиці, оскільки ендометріоз часто називають «пропущеною хворобою», а середній час між початком болю та встановленням діагнозом, до прикладу, в Сполученому Королівстві Великої Британії становить 8 років та 12 років – у Сполучених Штатах Америки.

Золотим стандартом для діагностики ендометріозу залишається пряма візуалізація уражень при операції, переважно в поєднанні з гістологічним підтвердженням ендометріїдної тканини [2, 4]. Хірургічна діагностика має численні недоліки та ризики, притаманні всім хірургічним процедурам із можливими ускладненнями [3]. Хірургічна тактика сприяє середній затримці діагностики, приблизно складає 8-12 років від появи симптомів до заключного діагнозу [5]. Ця затримка діагностики частково пов'язана з лікуванням болю пероральними комбінованими контрацептивами (КОК) та нестероїдними протизапальними препаратами, а також небажанням жінок протистояти болю через страх перед діагнозом раку [3], а також через думку, що дисменорея це «нормальна» подія [2, 4]. У зв'язку з цим, питання своєчасної діагностики залишається актуальним і потребує вирішення.

Мета дослідження. Дослідити та провести порівняльний аналіз показників CA125, HE4 та рівня мезотеліну в периферичній крові і перитонеальній рідині у пацієток з ендометріозом з метою виявлення неінвазивного маркера діагностики.

Матеріал і методи.

Онкомаркери CA-125, HE-4 та мезотелін визначали в пацієток з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, сироватці крові та перитонеальній рідині.

Основну групу склали жінки з ендометріозом асоційованим із безпліддям, у кількості 455 осіб. Онкомаркери CA-125, HE-4 визначали в даній групі пацієток у сироватці крові. Рівень мезотеліну ми визначали у 29 пацієток у сироватці крові та перитонеальній рідині. Використовували набори Msln Human ELISA для людини (SunRedBio, Шанхай, Китай, каталожний номер 201-12-1089) з чутливістю 0,135 нг/л і діапазоном аналізу 0,3-40 нг/л.

Мезотелін визначали в жінок з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, сироватці крові та перитонеальній рідині.

Основну групу склали жінки з ендометріозом, асоційованим із безпліддям, у кількості 29 осіб. Контрольну групу склали 11 здорових жінок, у яких в анамнезі трубний фактор безпліддя. Рівень мезотеліну ми визначали у даній групі пацієток у сироватці крові.

Фази циклу розраховували на основі дат попередніх менструацій і середньої тривалості менструального циклу. Кожна пацієтка була оцінена на основі переглянутої класифікації ендометріозу Американського товариства фертильності разом із гістологічним дослідженням біоптатів.

Пацієнти не споживали їжу від 6 до 12 годин перед операцією. Перед процедурою та перед індукцією анестезії зразки крові збирали в пробірки на 10 мл, щоб оцінити рівні мезотеліну у плазмі. Перитонеальну рідину аспірували голкою Вереша під прямим візуальним контролем на початку лапароскопії. Збір біологічного матеріалу не вплинув на лікування пацієнтів і був завершений відповідно до Гельсінкської декларації. Аспіровану перитонеальну рідину центрифугували при 1000 протягом 10 хвилин при 4°С. Супернатант переносили у свіжу пробірку на 10 мл. Проміжок часу між збором зразків (як перитонеальної рідини, так і плазми) та обробкою становив менше 45 хвилин. Зразки крові центрифугували при 2500 протягом 10 хвилин при 4°С. Усі зразки зберігали при -80°С. Для оцінки рівнів мезотеліну у зразках плазми та перитонеальної рідини було проведено імуноферментний аналіз із подвійними антитілами (ELISA).

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами лапароскопічного обстеження хворі були віднесені до відповідної підгрупи ендометріозу (I-IV). Пізніше ми також розділили пацієнтів з ендометріозом на дві окремі групи через подібність активності захворювання між стадіями в групах: (1) ендометріоз I або II ступеня та (2) ендометріоз III або IV ступеня.

Як видно з табл. 1, рівень мезотеліну у плазмі крові жінок основної групи з первинним безпліддям був вірогідно вищим порівняно з жінками основної групи з вторинним безпліддям ($0,86 \pm 0,001$ нг/мл проти $0,69 \pm 0,001$ нг/мл), ($p < 0,01$). Відзначається вірогідно вищий рівень мезотеліну в перитонеальній рідині у жінок основної групи із первинним безпліддям порівняно із вторинним ($0,67 \pm 0,001$ нг/мл проти $0,42 \pm 0,001$ нг/мл) ($p < 0,01$). У жінок контрольної групи рівень мезотеліну в перитонеальній рідині не визначався.

Таблиця 2 показує результати рівня мезотеліну пацієнток на різних стадіях ендометріозу та жінок контрольної групи.

Спостерігався статистично значуще вищий порівняно з контрольною групою середній рівень концентрації мезотеліну у плазмі в жінок основної групи як у групі в цілому, так і в підгрупах за стадіями ендометріозу та типом безпліддя. Також спостерігався достовірно вищий рівень концентрації мезотеліну у плазмі та в перитонеальній рідині в жінок основної групи з ендометріозом III та IV стадій порівняно з жінками основної групи з ендометріозом I та II стадій, а також у жінок основної групи з первинним безпліддям порівняно з жінками основної групи з вторинним безпліддям.

Спостерігався вірогідно вищий середній рівень концентрації мезотеліну у плазмі крові ($1,5 \pm 0,002$ та $0,49 \pm 0,001$ нг/мл) у пацієнток на стадії III та IV

порівняно з пацієнтками контрольної групи ($p < 0,001$). Показано вірогідно вищий рівень мезотеліну у плазмі крові пацієнток з III та IV стадією ендометріозу порівняно з пацієнтками I та II стадії ($1,5 \pm 0,002$ нг/мл та $0,86 \pm 0,003$ нг/мл) ($p < 0,001$). Відзначалось вірогідно вищий рівень мезотеліну у плазмі крові жінок основної групи з I та II стадією ендометріозу порівняно з пацієнтками контрольної групи ($0,86 \pm 0,003$ нг/мл та $0,49 \pm 0,001$ нг/мл). Аналізуючи показники мезотеліну основної групи в перитонеальній рідині, відзначається кореляція зі стадіями захворювання. Відзначено вірогідно вищий рівень мезотеліну в перитонеальній рідині жінок з ендометріозом III та IV стадії порівняно із I та II стадією захворювання ($0,97 \pm 0,003$ нг/мл та $0,62 \pm 0,001$ нг/мл).

У жінок контрольної групи рівень мезотеліну в перитонеальній рідині не визначався.

Рівні онкомаркерів СА-125 та HE4 у жінок основної групи наведено у таблиці 3.

Як видно із таблиці 3, у 48% пацієнток із ендометріозом I стадії середнє значення онкомаркера СА-125 становить 28,8 Од/мл, у 23% жінок із ендометріозом II стадії – 33,6 Од/мл. Підвищення показників СА-125 вище норми спостерігалось у 25% жінок із III стадією ендометріозу, що становить 60,5% Од/мл. Та всього у 4% жінок із IV стадією показник СА-125 на рівні 58,6 Од/мл. Середнє значення онкомаркера HE-4 у пацієнток із ендометріозом I стадії

Таблиця 1

Порівняння рівнів мезотеліну в плазмі та перитонеальній рідині залежно від виду безпліддя (M±m)

	Концентрації мезотеліну у плазмі (нг/мл)	p	Концентрації мезотеліну в перитонеальній рідині (нг/мл)	p
Основна група (n=29)	$0,73 \pm 0,001$	$p1 < 0,01$	$0,55 \pm 0,001$	-
Контрольна група (n=11)	$0,49 \pm 0,001$	-	-	-
Пацієнти основної групи з первинним безпліддям (n=24)	$0,86 \pm 0,001$	$p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$	$0,67 \pm 0,001$	$p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$
Пацієнти основної групи з вторинним безпліддям (n=5)	$0,69 \pm 0,001$	-	$0,42 \pm 0,001$	-

Примітки:

1. p1 – порівняно з контрольною групою
2. p2 – порівняно з пацієнтками основної групи з вторинним безпліддям

Таблиця 2

Порівняння рівнів мезотеліну в плазмі та перитонеальній рідині залежно від стадії ендометріозу (M±m)

	Концентрації мезотеліну у плазмі (нг/мл)	p	Концентрації мезотеліну в перитонеальній рідині (нг/мл)	p
Основна група (n=29)	$0,73 \pm 0,001$	$p1 < 0,01$	$0,55 \pm 0,001$	-
Контрольна група (n=11)	$0,49 \pm 0,001$	-	-	-
Пацієнтки основної групи з ендометріозом I та II стадій (n=15)	$0,86 \pm 0,003$	$p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$	$0,62 \pm 0,001$	$p1 < 0,01$ $p2 < 0,01$
Пацієнтки основної групи з ендометріозом III та IV стадій (n=14)	$1,5 \pm 0,002$	-	$0,97 \pm 0,003$	-

Примітки:

1. p1 – порівняно з контрольною групою
2. p2 – порівняно з пацієнтками основної групи з ендометріозом III та IV стадії

Визначення онкомаркерів СА-125 та HE-4 у жінок основної групи

Стадії	Середнє значення СА-125 (Од/мл) Абс./% кількості жінок	Середнє значення HE-4 (пмоль/л) Абс./% кількості жінок
I	28,8 218 (48%)	37,2 99 (46%)
II	33,6 105 (23%)	48,6 42 (20%)
III	60,5 113 (25%)	56,3 54 (25%)
IV	58,6 19 (4%)	52,2 19 (9%)
Всього:	455 (100%)	214 (100%)

(46 %) становить 37,2 пмоль/л, із ендометріозом II стадії – 48,6 пмоль/л (20 %), у жінок із ендометріозом III стадії – 56,3 пмоль/л (25 %) і лише у 9 % жінок із IV стадією ендометріозу показник HE-4 становить 52,2 пмоль/л.

Застосування СА-125 (cancer antigen) як біомаркера крові при ендометріозі широко вивчено [6]. Однак СА-125 не є специфічним для ендометріозу, оскільки є пухлинним маркером, підвищеним при раку яєчників [7]. Окрім цієї недостатньої специфічності, чутливість до виявлення всіх стадій ендометріозу низька [8, 9]. На сьогодні в багатьох дослідженнях представлено різні панелі біомаркерів [10-12], котрі в сукупності дають вищу чутливість та специфічність до ендометріозу [13]. СА-125 вимірювали одночасно з урорктином [14], цитокінами запалення [15] та іншими компонентами. Показано, що інший пухлинний маркер яєчника, СА-19, підвищений при ендометріозі, але має порівняно нижчу чутливість, ніж СА-125, для виявлення ендометріозу [16]. За даними літератури, у 95–97 % здорових жінок рівень СА-125 не перевищує 35 Од/мл. Високий рівень СА-125 у сироватці крові визначають при ендометріозі, а також при цирозі печінки, гострому панкреатиті, раку шлунка і міомі матки. За даними авторів [17, 18], у 49 % жінок із ендометріозом рівень СА-125 не досягає порогового значення. Тому діагностика ендометріозу за допомогою даного тесту без повного комплексу лабораторно-інструментальних досліджень не правомірна [19, 20]. Мезотелін людини (MSLN) – це глікопротеїн, пов'язаний з клітинною поверхнею в 40 кДа. Після синтезу як попередника 71 кДа і переміщення на клітинні поверхні попередник протеолітично обробляється, а амінокінець 31 кДа видаляється як потенціуючий фактор мегакаріоцитів. Карбоксильний кінець 40 кДа залишається пов'язаним з мембраною як зрілий мезотелін і в цьому ракурсі називається мезотеліном [18]. Мезотелін також взаємодіє з іншими білками, які можуть порушувати зв'язування та функцію антитіл. ERC/Мезотелін синтезується у формі білка попередника, який глікозилюється та розщеплюється на два фрагменти:

C-ERC/мезотелін залишається прикріпленим на поверхні клітин завдяки залишкам глікозилфосфатидилінозитолу (GPI); N-ERC/мезотелін секретується у кровотік. Як видно з нашого дослідження, рівень СА-125 вище референтних значень спостерігається лише у пацієток із ендометріозом III стадії, тому цей маркер не доцільно розглядати як неінвазивну ранню діагностику. Онкомаркер HE4 був в межах норми у жінок із ендометріозом I-IV стадії та не може слугувати як маркер діагностики ендометріозу, у той час як рівень мезотеліну зростає при I стадії ендометріозу у пацієток з відсутніми клінічними симптомами. Єдиною скаргою у таких пацієток є відсутність вагітності.

Висновки.

1. У крові жінок основної групи встановлено достовірне підвищення рівня мезотеліну залежно від стадій ендометріозу: прямо пропорційна залежність з прогресуванням захворювання.

2. Відзначається підвищення рівня мезотеліну у пацієток із I стадією ендометріозу, де ще немає клінічної симптоматики, що вказує на неінвазивний маркер доклінічної діагностики ендометріозу.

3. Рівень мезотеліну у плазмі крові жінок основної групи з первинним безпліддям був вірогідно вищим порівняно з жінками основної групи з вторинним безпліддям ($0,86 \pm 0,001$ нг/мл та $0,69 \pm 0,001$ нг/мл) ($p < 0,01$). Відзначається вірогідно вищий рівень мезотеліну в перитонеальній рідині у жінок основної групи із первинним безпліддям у порівняно із вторинним ($0,67 \pm 0,001$ нг/мл та $0,42 \pm 0,001$ нг/мл) ($p < 0,001$).

4. Підвищення рівня онкомаркера СА-125 спостерігається у жінок із ендометріозом III стадії, де відзначається виражена клінічна симптоматика, тому онкомаркер СА-125 не можна вважати неінвазивним маркером ранньої діагностики ендометріозу.

5. Рівень онкомаркера HE-4 залишається в межах референтних значень у жінок з ендометріозом I-IV стадії, що також вказує на недоцільність його як маркера діагностики ендометріозу.

References

1. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, d'Argent E, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive

- review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol.* 2021;85(3):e13384. DOI: 10.1111/aji.13384.
2. D'Alterio MN, Saponara S, D'Ancona G, Russo M, Laganà AS, Sorrentino F, et al. Role of surgical treatment in endometriosis. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(3):317-32. DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04737-7.
 3. Pašalić E, Tambuwala MM, Hromić-Jahjefendić A. Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options. *Pathol Res Pract.* 2023;251:154847. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154847.
 4. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* 2021;184(11):2807-24. DOI: 10.1016/j.cell.2021.04.041.
 5. Holdsworth-Carson SJ, Chung J, Machalek DA, Li R, Jun BK, Griffiths MJ, et al. Predicting disease recurrence in patients with endometriosis: an observational study. *BMC Med.* 2024;22(1):320. DOI: 10.1186/s12916-024-03508-7.
 6. Starodubtseva N, Chagovets V, Tokareva A, Dumanovskaya M, Kukaev E, Novoselova A, et al. Diagnostic Value of Menstrual Blood Lipidomics in Endometriosis: A Pilot Study. *Biomolecules.* 2024;14(8):899. DOI: 10.3390/biom14080899.
 7. Burghaus S, Drazic P, Wölfler M, Mechsner S, Zeppernick M, Meinhold-Heerlein I, et al. Multicenter evaluation of blood-based biomarkers for the detection of endometriosis and adenomyosis: A prospective non-interventional study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;164(1):305-14. DOI: 10.1002/ijgo.15062.
 8. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):1-29. DOI: 10.3390/ijms221910554.
 9. Vuković A, Kuna K, Lončar Brzak B, Vučićević Boras V, Šeparović R, Šekerija M, et al. The role of salivary and serum ca125 and routine blood tests in patients with ovarian malignancies. *Acta Clin Croat.* 2021;60(1):55-62. DOI: 10.20471/acc.2021.60.01.08.
 10. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesu N, Terry KL, Harris HR, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(2):393-420. DOI: 10.1093/humupd/dmaa045.
 11. Wang S, Gaskins AJ, Farland LV, Zhang D, Birmann BM, Rich-Edwards JW, et al. A prospective cohort study of infertility and cancer incidence. *Fertil Steril.* 2023;120(1):134-42. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.02.028.
 12. Liu Y, Zhang Z, Yang F, Wang H, Liang S, Wang H, et al. The role of endometrial stem cells in the pathogenesis of endometriosis and their application to its early diagnosis†. *Biol Reprod.* 2020;102(6):1153-59. DOI: 10.1093/biolre/ioaa011.
 13. Brulport A, Bourdon M, Vaiman D, Drouet C, Pocate-Cheriet K, Bouzid K, et al. An integrated multi-tissue approach for endometriosis candidate biomarkers: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024;22(1):1-26. DOI: 10.1186/s12958-023-01181-8.
 14. Scheck SM, Henry C, Bedford N, Abbott J, Wynn-Williams M, Yazdani A, et al. Non-invasive tests for endometriosis are here; how reliable are they, and what should we do with the results? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2024;64(2):168-70. DOI: 10.1111/ajo.13765.
 15. Herranz-Blanco B, Daoud E, Viganò P, García-Velasco JA, Colli E. Development and Validation of an Endometriosis Diagnostic Method Based on Serum Biomarkers and Clinical Variables. *Biomolecules.* 2023;13(7):1052. DOI: 10.3390/biom13071052.
 16. Tian Z, Chang XH, Zhao Y, Zhu HL. Current biomarkers for the detection of endometriosis. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(19):2346-52. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001063.
 17. Pils S, Paternostro C, Mayerhoefer ME, Reinthaller A, Feichtinger M. Heavy black tea consumption and elevated CA 19-9 and CA 125 levels. A case report on a patient with ovarian endometriotic cysts. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(6):478-80. DOI: 10.1080/09513590.2018.1564743.
 18. Fujihira H, Takakura D, Matsuda A, Abe M, Miyazaki M, Nakagawa T, et al. Bisecting-GlcNAc on Asn388 is characteristic to ERC/mesothelin expressed on epithelioid mesothelioma cells. *J Biochem.* 2021;170(3):317-26. DOI: 10.1093/jb/mvab044.
 19. Guralp O, Kaya B, Tüten N, Kucur M, Malik E, Tüten A. Non-invasive diagnosis of endometriosis and moderate-severe endometriosis with serum CA125, endocan, YKL-40, and copeptin quadruple panel. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(6):927-32. DOI: 10.1080/01443615.2020.1803245.
 20. Oală IE, Mitrănoveci MI, Chiorean DM, Irimia T, Crișan AI, Melinte IM, et al. Endometriosis and the Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Pathophysiology: A Narrative Review of the Literature. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(3):312. DOI: 10.3390/diagnostics14030312.

Відомості про автора

Бакун Оксана Валеріанівна – 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 Oksana Valerianivna – 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 12.10.24

© О.В. Бакун, 2024

ОЦІНКА ЛЕЙКОЦИТАРНИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ, ЗОКРЕМА СПІВВІДНОШЕННЯ НЕЙТРОФІЛІВ ДО ЛІМФОЦИТІВ, У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Р.А. Бота

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, запалення, хронічний коронарний синдром, стабільна стенокардія, лейкоцитарні маркери запалення, фракція викиду лівого шлуночка, серцева недостатність.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 14-19.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.3

E-mail:
romanasterovska@gmail.com



Резюме.

Мета дослідження – аналіз співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR) в оцінці активності системного запалення у пацієнтів із хронічною формою ішемічної хвороби серця (ІХС).

Матеріал і методи. Для досягнення поставленої мети обстежено 120 осіб із верифікованою стабільною стенокардією (СтСт) II-III функціонального класу (ФК), які розподілені на дві групи, відповідно до значень NLR. Група 1 включала 41 (34,17%) пацієнта із $NLR < 2,83$, а група 2 – 79 (65,83%) пацієнтів із $NLR \geq 2,83$. Усі хворі пройшли комплексне обстеження, до якого входили загальноклінічні, антропометричні та лабораторно-інструментальні методи дослідження. Вираженість синдрому системного запалення у досліджуваних групах хворих оцінювали за клітинним складом периферичної крові при госпіталізації. На основі отриманих даних розраховували лейкоцитарні маркери запалення: співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (NLR); співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів (PLR); співвідношення моноцитів/лімфоцитів (MLR); індекс системного імунного запалення (SII, кількість тромбоцитів \times кількість нейтрофілів/кількість лімфоцитів); індекс системної реакції запалення (SIRI, кількість нейтрофілів \times кількість моноцитів/лімфоцитів) та сукупний індекс системного запалення (AISI, нейтрофіли \times тромбоцити \times моноцити/лімфоцити).

Результати. У пацієнтів групи 2 порівняно з хворими із групи 1 частіше діагностували СтСт III ФК ($p < 0,001$), хронічну серцеву недостатність IIА стадії ($p = 0,001$), гіпертонічну хворобу III ($p = 0,001$), ожиріння ($p < 0,001$) та вищі середні значення систолічного артеріального тиску ($p = 0,011$) і частоти серцевих скорочень ($p = 0,006$). У них виявлено також вираженіші структурні зміни міокарда та гірший функціональний стан міокарда за фракцією викиду лівого шлуночка ($52,95 \pm 0,56$ проти $58,44 \pm 0,63\%$ відповідно; $p < 0,001$). У хворих з показником $NLR \geq 2,83$ порівняно з пацієнтами із $NLR < 2,83$ зареєстрували потовщення комплексу інтима-медіа у правій ($p < 0,001$), лівій ($p = 0,023$) загальній сонній артерії (СА) та правій внутрішній СА ($p = 0,014$). Пацієнти групи 2 мають значно вищі показники загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, коефіцієнта атерогенності. Хворі на СтСт II-III ФК із $NLR \geq 2,83$ характеризуються вираженішою активністю системного запалення низького ступеня, що виявили за збільшенням вмісту нейтрофілів ($p < 0,001$) та зменшенням кількості лімфоцитів ($p < 0,001$); а також істотнішим підвищенням рівня лейкоцитарних маркерів запалення, зокрема NLR ($4,03 [3,34; 4,97]$ проти $2,27 [1,72; 2,58]$; $p < 0,001$), PLR ($p < 0,001$), MLR ($p < 0,001$), SII ($p < 0,001$), SIRI ($p < 0,001$) та AISI ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів групи 1.

Висновок. Використання NLR та інших лейкоцитарних маркерів (PLR, MLR, SII, SIRI, AISI) може допомогти в оцінці активності системного запалення та прогнозуванні тяжкості перебігу ІХС, що має важливе клінічне значення для покращення діагностики та лікування даної патології.

EVALUATION OF LEUKOCYTE INFLAMMATORY MARKERS, SPECIFICALLY THE NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO, IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

R.A. Bota

Key words: ischemic heart disease, inflammation, chronic coronary syndrome, stable angina, leukocyte inflammation markers, left ventricular ejection fraction, heart failure.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 4 (112). P. 14-19.

Resume.

The aim of the study. To analyze the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in assessing the activity of systemic inflammation in patients with chronic ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. To achieve the study's aim, 120 individuals with verified stable angina of functional class II-III were examined and divided into two groups based on their NLR values. Group 1 included 41 (34.17%) patients with $NLR < 2.83$, while Group 2 consisted of 79 (65.83%) patients with $NLR \geq 2.83$. All patients underwent a comprehensive examination, which included general clinical, anthropometric, and laboratory-instrumental methods. The severity of systemic inflammatory syndrome in the studied patient groups was assessed based on the cellular composition of peripheral blood at the time of hospitalization. Inflammatory leukocyte markers were calculated from the obtained data: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR); platelet-to-lymphocyte ratio (PLR); monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR); systemic immune-inflammation index (SII, platelet \times neutrophil /lymphocyte); systemic inflammation response index (SIRI, neutrophil \times monocyte /lymphocyte); and aggregate systemic inflammation index (AISI, neutrophils \times platelets \times monocytes/lymphocytes).

Results. Compared to patients in Group 1, those in Group 2 were more frequently diagnosed with stable angina of functional class III ($p < 0.001$), chronic heart failure stage IIA ($p = 0.001$), stage III hypertension ($p = 0.001$), and obesity ($p < 0.001$). They also had higher mean systolic blood pressure values ($p = 0.011$) and heart rate ($p = 0.006$). Moreover, more pronounced structural changes in the myocardium and poorer myocardial function were observed in Group 2, as indicated by a lower left ventricular ejection fraction (52.95 ± 0.56 vs. $58.44 \pm 0.63\%$, respectively; $p < 0.001$). Patients with $NLR \geq 2.83$ compared to those with $NLR < 2.83$ showed increased intima-media thickness in the right ($p < 0.001$) and left ($p = 0.023$) common carotid arteries, as well as in the right internal carotid artery ($p = 0.014$). Group 2 patients also had significantly higher levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, and atherogenic index. Patients with stable angina of functional class II-III and $NLR \geq 2.83$ exhibited a more pronounced low-grade systemic inflammation, characterized by increased neutrophil count ($p < 0.001$) and decreased lymphocyte count ($p < 0.001$), as well as significantly higher levels of inflammatory leukocyte markers, including NLR (4.03 [$3.34; 4.97$] vs. 2.27 [$1.72; 2.58$]; $p < 0.001$), PLR ($p < 0.001$), MLR ($p < 0.001$), SII ($p < 0.001$), SIRI ($p < 0.001$), and AISI ($p < 0.001$), compared to patients in Group 1.

Conclusions. The use of NLR and other leukocyte markers (PLR, MLR, SII, SIRI, AISI) can aid in assessing the activity of systemic inflammation and predicting the severity of IHD, which is of significant clinical importance for improving the diagnosis and treatment of this condition.

Вступ. Незважаючи на значні терапевтичні досягнення, серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною смертності в усьому світі [1]. За даними Американської кардіологічної асоціації, у Сполучених Штатах Америки кожні 34 секунди від ССЗ помирає одна людина, а кожна п'ята смерть у 2020 році була спричинена серцевими хворобами. Найбільш поширеною формою серцево-судинної (СС) патології залишається ішемічна хвороба серця (ІХС), яка уражає 7,2% осіб старше 20 років [2].

Атеросклероз є основним фактором ризику розвитку ІХС. Запальний процес відіграє ключову роль в ініціації та прогресуванні атеросклерозу. Активація запальних шляхів і ендотелію, що супроводжується накопиченням ліпідів, фіброзної тканини та кальцифікатів, призводить до стенозу судин [1]. Запалення формується в результаті складної взаємодії між різними імунними клітинами, такими як

нейтрофіли, лімфоцити, моноцити та макрофаги. Дослідження виявили, що ступінь тяжкості хронічного запалення можна оцінити за кількістю і відсотковим співвідношенням клітин імунної системи. Недавні наукові роботи показали, що співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), тромбоцитів до лімфоцитів (PLR), моноцитів до лімфоцитів (MLR), індекс системного запалення (SII), індекс системної запальної відповіді (SIRI) та сукупний індекс системного запалення (AISI) є доступними та економічно ефективними маркерами, які відображають інтенсивність запалення [3,4]. Відомо, що ІХС характеризується високим запальним навантаженням, і багато досліджень підтвердили зв'язок цих гематологічних показників із тяжкістю та прогнозом захворювання.

Мета дослідження – проаналізувати співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів в оцінці активності системного запалення у пацієнтів із

Оригінальні дослідження

хронічною формою ІХС.

Матеріал і методи. Обстеження хворих проводили на базі ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр». Усі проведені методи дослідження за участю пацієнтів виконано відповідно до законодавчих норм України та Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 16.09.2021).

До групи дослідження входило 120 осіб із верифікованою стабільною стенокардією (СтСт) II-III функціонального класу (ФК); середній вік пацієнтів – (54,70 ± 1,13) років. Усі 120 хворих на СтСт II-III ФК були розподілені на дві групи відповідно до значень NLR. Група 1 включала 41 (34,17%) пацієнта із NLR < 2,83, а група 2 – 79 (65,83%) пацієнтів із NLR ≥ 2,83.

Критерії включення у дослідження: підписання добровільної письмової інформованої згоди, верифікований діагноз СтСт II-III ФК. Критерії виключення: відмова хворого від участі, діагностовані аутоімунні й інфекційні захворювання, вагітність, уроджені вади серця, онкологічні захворювання.

Усі пацієнти пройшли комплексне обстеження, яке включало загальноклінічні, антропометричні та лабораторно-інструментальні методи дослідження. Загальний аналіз крові проводився з використанням автоматизованого аналізатора «Diagon D-Cell-60» (Угорщина); біохімічні дослідження – за допомогою аналізатора «Mindray BS240» (Японія). Інструментальні методи включали офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) на 12-канальному електрокардіографі «Юкард-200», ехокардіографію (ЕхоКГ) за стандартною методикою [5] на ультразвуковому сканері «Vivid T8», а також кольорове дуплексне сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій шії в доплерівському режимі за допомогою системи «EnVisorHD» (Philips, США).

Вираженість синдрому системного запалення у досліджуваних групах хворих оцінювали за клітинним складом периферичної крові при госпіталізації. На основі отриманих даних розраховували лейкоцитарні маркери запалення: співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (Neutrophil-to-Lymphocyte ratio), NLR ≥ 2,83 – незалежний предиктор несприятливих СС подій; співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів (Platelet-to-Lymphocyte ratio), PLR ≥ 139,89 – імовірне збільшення ризику тромботичних подій [6]; співвідношення моноцитів/лімфоцитів (Monocyte-to-Lymphocyte ratio), MLR ≥ 0,24 – незалежний предиктор підвищеного ризику смерті від усіх причин та раптової серцевої смерті [7]; індекс системного імунного запалення (Systemic Immune Inflammation Index), що об'єднує три типи клітин (кількість тромбоцитів × кількість нейтрофілів/кількість лімфоцитів), SII ≥ 580,86 × 10⁹/Л – прогностичний показник великих СС подій після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) при ІХС

[8]; індекс системної реакції запалення (System Inflammation Response Index) – зведений індекс, що ґрунтується на абсолютній кількості трьох різних запальних клітинах (кількість нейтрофілів × кількість моноцитів/лімфоцитів), SIRI ≥ 1,02 корелює з прогресуванням захворювання [9]; сукупний індекс системного запалення (Aggregate Index of Systemic Inflammation; нейтрофіли × тромбоцити × моноцити / лімфоцити), AISI ≥ 434 пов'язаний із підвищеним ризиком смерті за ССЗ і є параметром раннього попередження про несприятливі наслідки [6].

Статистично результати опрацювали, застосувавши програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2019. Для перевірки нормальності розподілу кількісних показників застосовували тест Шапіро – Уїлка. Достовірність відмінностей середніх і кількісних ознак із нормальним розподілом визначали за критерієм Стьюдента (t); дані наведено як середнє арифметичне (M) та стандартна похибка середнього арифметичного (m). Для аналізу даних, що не підпорядковуються нормальному розподілу, був використаний критерій Манна-Уїтні (U) для незалежних вибірок. Дані представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q25; Q75). Порівняння відносних показників проводили із використанням критерію Хі-квадрат (χ²) Пірсона. Кореляційний аналіз проводили за допомогою непараметричного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Прогностичну значущість показників щодо виникнення несприятливих СС подій оцінювали шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Рівень значущості відмінностей – p < 0,05, тенденцію визначали, коли p < 0,1.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів із СтСт II-III ФК та NLR ≥ 2,83 порівняно з хворими на СтСт II-III ФК і NLR < 2,83 частіше діагностували обтяжену спадковість за ССЗ (p = 0,001), СтСт III ФК (p < 0,001), хронічну серцеву недостатність (ХСН) ІА стадії (p = 0,001) та гіпертонічну хворобу III (p = 0,001). За порівняння показників ІМТ за групами визначили достовірну різницю (30,43 ± 0,52 кг/м² проти 27,28 ± 0,6 кг/м²); p < 0,001. У пацієнтів групи 2 порівняно з групою 1 середні значення систолічного АТ становили (166,99 ± 3,11) та (154,85 ± 3,53) мм рт. ст. відповідно, і різниця була статистично значущою (p = 0,011). Показник ЧСС склав (82,46 ± 1,34) та (76,05 ± 1,85) за 1 хв, різниця також була достовірною (p = 0,006).

За даними ЕКГ, в осіб зі значенням NLR ≥ 2,83 проти хворих з NLR < 2,83 спостерігали статистично значуще переважання гіпертрофії лівого шлуночка (49,37 та 26,88% відповідно; p = 0,018), більш виражені ознаки ішемії за показником сумарної депресії сегмента ST (ΣST) (2,75 ± 0,11 проти 1,75 ± 0,11 мм; p < 0,001) та тенденцію до зростання кількості випадків фібриляції передсердь (15,19% проти 4,87%; p = 0,095).

За результатами ЕхоКГ (табл.1), у пацієнтів групи 2 порівняно з пацієнтами групи 1 відзначали збільшені розміри лівого передсердя (ЛП) (p = 0,008), правого

шлуночка (ПШ) ($p=0,02$), кінцево-діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР ЛШ) ($p=0,018$) та кінцево-систолічного розміру лівого шлуночка (КСР ЛШ) ($p=0,004$). Також, у них виявили збільшення товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) ($p=0,03$). У хворих на СтСт II-III ФК та $NLR \geq 2,83$ визначена достовірно нижча фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ($52,95 \pm 0,56$ проти $58,44 \pm 0,63\%$ відповідно; $p < 0,001$).

Таблиця 1

Аналіз показників ехокардіографії у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця із NLR менше 2,83 (група 1) і понад 2,83 (група 2)

Показник, одиниця виміру	Група 1 (Пацієнти із $NLR < 2,83$) (n=41)	Група 2 (Пацієнти із $NLR \geq 2,83$) (n=79)
ЛП, см	$4,24 \pm 0,08$	$4,51 \pm 0,05^*$
ПШ, см	$2,41 \pm 0,05$	$2,56 \pm 0,04^*$
ТМШП, см	$1,16 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,02^*$
КДР ЛШ, см	$5,08 \pm 0,07$	$5,31 \pm 0,06^*$
КСР ЛШ, см	$3,52 \pm 0,06$	$3,75 \pm 0,06^*$
КДО, мл	$124,1 \pm 4,56$	$135,03 \pm 3,9$
КСО, мл	$47,08 \pm 2,43$	$53,03 \pm 1,95$
ФВ ЛШ, %	$58,44 \pm 0,63$	$52,95 \pm 0,56^*$
ТЗСЛШ, см	$1,16 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,01$

Примітки: достовірність різниці між показниками - $*p < 0,05$.

Відношення шансів мати вищий показник ФВ ЛШ у пацієнтів із СтСт II-III ФК та $NLR < 2,83$ порівняно з пацієнтами із $NLR \geq 2,83$ становило (7,521 [95% ДІ: 2,966 - 19,070], $p < 0,001$).

Під час оцінювання кольорового дуплексного сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин у хворих групи 2 порівняно з пацієнтами групи 1 зафіксовано збільшення середніх значень товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) правої загальної сонної артерії (ЗСА) ($0,14 \pm 0,01$ проти $0,09 \pm 0,01$ см; $p < 0,001$), КІМ лівої ЗСА ($0,11 \pm 0,01$ проти $0,08 \pm 0,01$ см; $p = 0,023$) та КІМ правої внутрішньої СА ($0,13 \pm 0,01$ проти $0,10 \pm 0,01$ см; $p = 0,014$).

У результаті аналізу показників ліпидограми встановили, що рівень загального холестерину (ЗХС) у пацієнтів групи із $NLR \geq 2,83$ вищий, ніж у групі з $NLR < 2,83$ ($6,75$ [6,23;7,40] ммоль/л) проти ($4,80$ [4,20;5,80] ммоль/л); $p < 0,001$. Крім того, встановили статистично значущо вищий показник рівня тригліцеридів у осіб групи 2 ($2,33$ [1,39;3,81] ммоль/л) проти групи 1 ($1,71$ [1,07;2,61] ммоль/л); $p = 0,012$, а також у хворих групи 2 виявили підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) ($4,09$ [3,29;4,91] ммоль/л) проти ($3,25$ [2,96;3,89] ммоль/л); $p < 0,001$ та коефіцієнта атерогенності ($4,73$ [4,05;5,67] од) проти ($3,64$ [3,01;4,48] од) відповідно; $p < 0,001$.

Під час дослідження гемограми у хворих із $NLR \geq 2,83$ у зіставленні з $NLR < 2,83$ виявили збільшення кількості нейтрофілів ($6,09$ [4,63;7,79] $\times 10^9$ /л) проти ($4,02$ [3,10;5,00] $\times 10^9$ /л); $p < 0,001$ і

зниження кількості лімфоцитів ($1,37$ [1,15;1,80] $\times 10^9$ /л) проти ($1,97$ [1,70;2,34] $\times 10^9$ /л); $p < 0,001$. Достовірно значимих відмінностей між рівнем лейкоцитів, моноцитів, тромбоцитів не зафіксовано ($p > 0,05$).

Пацієнти зі СтСт II-III ФК і $NLR \geq 2,83$ порівняно з хворими на СтСт II-III ФК і $NLR < 2,83$ мали вищі рівні лейкоцитарних маркерів запалення. У хворих групи 2 спостерігали вище значення NLR ($4,03$ [3,34;4,97] проти $2,27$ [1,72;2,58]; $p < 0,001$), що показало статистичну значимість. Також виявили вищі показники PLR ($p < 0,001$), MLR ($p < 0,001$), SII ($p < 0,001$), SIRI ($p < 0,001$) та AISI ($p < 0,001$), ніж у хворих з $NLR < 2,83$ (табл. 2).

Таблиця 2

Лейкоцитарні маркери запалення в групах хворих на хронічну ішемічну хворобу серця із NLR менше 2,83 (група 1) і понад 2,83 (група 2)

Показник, одиниця виміру	Група 1 (Пацієнти із $NLR < 2,83$) (n=41)	Група 2 (Пацієнти із $NLR \geq 2,83$) (n=79)
NLR	$2,27$ [1,72;2,58]	$4,03$ [3,34;4,97]*
PLR	$121,26$ [105,77;150,58]	$168,03$ [134,34;210,35]*
MLR	$0,26$ [0,21;0,35]	$0,36$ [0,29;0,48]*
SII	$525,05$ [380,51;632,47]	$968,61$ [790,76;1184,41]*
SIRI	$1,06$ [0,88;1,35]	$2,09$ [1,62;3,16]*
AISI	$254,37$ [207,25;368,36]	$535,95$ [330,13;778,79]*

Примітки: достовірність різниці між показниками - $*p < 0,05$.

Виявлено статистично значущі кореляції між NLR та PLR ($r = +0,53$, $p < 0,001$), MLR ($r = +0,506$, $p < 0,001$), SIRI ($r = +0,691$, $p < 0,001$) та AISI ($r = +0,633$, $p < 0,001$). Крім того, NLR демонструє сильний позитивний зв'язок з SII ($r = +0,892$, $p < 0,001$).

Низкою дослідників запропоновано визначення показника NLR як додаткового маркера активності системного запалення та несприятливого прогнозу при ССЗ [10]. NLR надає інформацію про два патофізіологічних шляхи: нейтрофіли (пов'язані з швидкою імунологічною реакцією та підвищеним рівнем вільних радикалів, що відповідають за пошкодження тканин) та лімфоцити (пов'язані з хронічною адаптивною імунною відповіддю) [11].

Збільшення рівня NLR вказує на пошкодження та дисфункцію ендотелію в результаті зростання секреторної активності нейтрофілів, що може призвести до несприятливого прогнозу при атеросклеротичних ССЗ [12]. Згідно з даними літератури, у сучасній кардіології при проведенні досліджень вдалося встановити, що NLR є незалежним предиктором наслідків у пацієнтів із хронічною ІХС та предиктором коротко- та довгострокової смертності у пацієнтів із гострими коронарними синдромами

Оригінальні дослідження

(інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST) та трансплантацією серця [13]. Крім того, NLR також може бути використане для стратифікації ризику у пацієнтів як із ХСН, так і при гострій декомпенсації СН. Багатоцентрове дослідження, проведене С. Delcea, et al підтвердило, що NLR корелює з тяжкістю захворювання і є прогностичним маркером, пов'язаним з підвищеним ризиком смертності [14].

Отже, розуміння патофізіології атеросклеротичних ССЗ і ролі запальних маркерів може оптимізувати клінічне ведення пацієнтів із ІХС та зменшити несприятливі клінічні наслідки.

Висновки

1. У пацієнтів із СтСт II–III ФК і $NLR \geq 2,83$ частіше діагностували СтСт III ФК, ХСН ПА стадії, гіпертонічну хворобу III, ожиріння та вищі середні значення систолічного АТ і ЧСС. У них виявлено збільшення розмірів ЛП, ПШ, ТМШП, КСР ЛШ, КДР ЛШ та гірший функціональний стан міокарда за ФВ ЛШ ($52,95 \pm 0,56$ проти $58,44 \pm 0,63\%$ відповідно; $p < 0,001$). У хворих групи 2 порівняно з пацієнтами із

групи 1 зареєстровано збільшення середніх значень товщини КІМ у правій, лівій ЗСА та КІМ правої внутрішньої СА. Пацієнти із $NLR \geq 2,83$ мають значно вищі показники ЗХС, тригліцеридів, ЛПНЩ, коефіцієнта атерогенності.

2. Хворі на СтСт II–III ФК із $NLR \geq 2,83$ характеризуються вираженішою активністю системного запалення низького ступеня, що виявили за збільшенням вмісту нейтрофілів ($p < 0,001$) та зменшенням кількості лімфоцитів ($p < 0,001$); а також істотнішим підвищенням рівня лейкоцитарних маркерів запалення, зокрема NLR (4,03 [3,34;4,97] проти 2,27 [1,72;2,58]; $p < 0,001$), PLR ($p < 0,001$), MLR ($p < 0,001$), SII ($p < 0,001$), SIRI ($p < 0,001$) та AISI ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів групи 1.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження спрямовані на вивченні динаміки лейкоцитарних маркерів запалення та оцінки ролі колхцину як протизапальної терапії при хронічній ішемічній хворобі серця.

Список літератури

1. Venkataswamy Reddy P, Ahuja A, Asthana B, Singh K, Sagoo G. To Evaluate Platelet Indices, Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Risk Factors in Patients with Coronary Artery Disease. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2024;40(1):103-7. DOI: 10.1007/s12288-023-01664-z.
2. Tudurachi BS, Anghel L, Tudurachi A, Sascău RA, Stătescu C. Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 21;24(18):14378. DOI: 10.3390/ijms241814378.
3. Zengin A, Karaca M, Aruğaslan E, Yıldırım E, Karataş MB, Çanga Y, et al. Performance of neutrophil to lymphocyte ratio for the prediction of long-term morbidity and mortality in coronary slow flow phenomenon patients presented with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2021;13(2):125-30. DOI: 10.34172/jcvtr.2021.12.
4. Zhou H, Li X, Wang W, Zha Y, Gao G, Li S, et al. Immune-inflammatory biomarkers for the occurrence of MACE in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1367919. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1367919.
5. Коваленко ВМ, Долженко ММ, Поташев СВ. Настанови з клінічної ехокардіографії. Київ: Наукова думка; 2018. 327 с.
6. Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:811790. DOI: 10.3389/fcvm.2022.811790.
7. Dai K, Li Z, Luo Y, Xiong Q, Xiong Y, Song Z, et al. The Predictive Value of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Haematocrit Ratio for Cardiac Rupture Patients with Acute Myocardial Infarction: A Propensity Score Matching Analysis. *Risk Manag Healthc Policy.* 2022;15:37-44. DOI: 10.2147/RMHP.S348894.
8. Han K, Shi D, Yang L, Wang Z, Li Y, Gao F, et al. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Med.* 2022;54(1):1667-77. DOI: 10.1080/07853890.2022.2083671.
9. Urbanowicz T, Michalak M, Ołasińska-Wiśniewska A, Rodzki M, Witkowska A, Gąsecka A, et al. Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Cells.* 2022;11(7):1124. DOI: 10.3390/cells11071124.
10. Cho JH, Cho HJ, Lee HY, Ki YJ, Jeon ES, Hwang KK, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Heart Failure Predicts In-Hospital and Long-Term Mortality. *J Clin Med.* 2020;9(2):557. DOI: 10.3390/jcm9020557.
11. Sadeghi MT, Esgandarian I, Nouri-Vaskeh M, Golmohammadi A, Rahvar N, Teimourizad A. Role of circulatory leukocyte based indices in short-term mortality of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Med Pharm Rep.* 2020;93(4):351-56. DOI: 10.15386/mpr-1644.
12. Chen W, Chen K, Xu Z, Hu Y, Liu Y, Liu W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers Undergoing Amputations. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:821-29. DOI: 10.2147/DMSO.S284583.
13. Strassheim D, Dempsey EC, Gerasimovskaya E, Stenmark K, Karoor V. Role of Inflammatory Cell Subtypes in Heart Failure. *J Immunol Res.* 2019;2019:2164017. DOI: 10.1155/2019/2164017.
14. Delcea C, Buzea CA, Dan GA. The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Rom J Intern Med.* 2019;57(4):296-314. DOI: 10.2478/rjim-2019-0018.

References

1. Venkataswamy Reddy P, Ahuja A, Asthana B, Singh K, Sagoo G. To Evaluate Platelet Indices, Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Risk Factors in Patients with Coronary Artery Disease. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2024;40(1):103-7. DOI: 10.1007/s12288-023-01664-z.
2. Tudurachi BS, Anghel L, Tudurachi A, Sascău RA, Stătescu C. Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDL-Cholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 21;24(18):14378. DOI: 10.3390/ijms241814378.
3. Zengin A, Karaca M, Aruğaslan E, Yıldırım E, Karataş MB, Çanga Y, et al. Performance of neutrophil to lymphocyte ratio for the prediction of long-term morbidity and mortality in coronary slow flow phenomenon patients presented with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2021;13(2):125-30. DOI: 10.34172/jcvtr.2021.12.

4. Zhou H, Li X, Wang W, Zha Y, Gao G, Li S, et al. Immune-inflammatory biomarkers for the occurrence of MACE in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1367919. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1367919.
5. Kovalenko VM, Dolzhenko MM, Potashev SV. *Nastanovy z klinichnoi ekhokardiohrafii [Guidelines on clinical echocardiography]*. Kyiv: Naukova dumka; 2018. 327 p. (in Ukrainian).
6. Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:811790. DOI: 10.3389/fcvm.2022.811790.
7. Dai K, Li Z, Luo Y, Xiong Q, Xiong Y, Song Z, et al. The Predictive Value of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Haematocrit Ratio for Cardiac Rupture Patients with Acute Myocardial Infarction: A Propensity Score Matching Analysis. *Risk Manag Healthc Policy.* 2022;15:37-44. DOI: 10.2147/RMHP.S348894.
8. Han K, Shi D, Yang L, Wang Z, Li Y, Gao F, et al. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Med.* 2022;54(1):1667-77. DOI: 10.1080/07853890.2022.2083671.
9. Urbanowicz T, Michalak M, Ołasińska-Wiśniewska A, Rodzki M, Witkowska A, Gąsecka A, et al. Neutrophil Counts, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI) Predict Mortality after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *Cells.* 2022;11(7):1124. DOI: 10.3390/cells11071124.
10. Cho JH, Cho HJ, Lee HY, Ki YJ, Jeon ES, Hwang KK, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Heart Failure Predicts In-Hospital and Long-Term Mortality. *J Clin Med.* 2020;9(2):557. DOI: 10.3390/jcm9020557.
11. Sadeghi MT, Esgandarian I, Nouri-Vaskeh M, Golmohammadi A, Rahvar N, Teimourizad A. Role of circulatory leukocyte based indices in short-term mortality of patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Med Pharm Rep.* 2020;93(4):351-56. DOI: 10.15386/mpr-1644.
12. Chen W, Chen K, Xu Z, Hu Y, Liu Y, Liu W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers Undergoing Amputations. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:821-29. DOI: 10.2147/DMSO.S284583.
13. Strassheim D, Dempsey EC, Gerasimovskaya E, Stenmark K, Karoor V. Role of Inflammatory Cell Subtypes in Heart Failure. *J Immunol Res.* 2019;2019:2164017. DOI: 10.1155/2019/2164017.
14. Delcea C, Buzea CA, Dan GA. The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Rom J Intern Med.* 2019;57(4):296-314. DOI: 10.2478/rjim-2019-0018.

Відомості про автора

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

Information about the author

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

Надійшла до редакції 23.10.24

© Р.А. Бота, 2024

ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ТА ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ STEMI ПІСЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ

А.В. Бронюк

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

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, гострий коронарний синдром, швидкість клубочкової фільтрації, гостре пошкодження нирок, предиктори, креатинін.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 20-25.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.4

E-mail: RAnichka1995@gmail.com



Резюме.

Мета дослідження – оцінити функціональний стан нирок у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда і елевацією сегмента ST (STEMI), яким виконували ургентну реваскуляризацію через три доби та визначити незалежні предиктори гострого ураження нирок.

Матеріал і методи. Проспективне, одноцентрове дослідження із залученням 286 пацієнтів із STEMI, середнього віку ($62,8 \pm 9,8$) років, що були госпіталізовані до 12 годин від початку болю у Вінницький регіональний центр серцево-судинної патології. Серед обстежених - 202 (70,6%) чоловіки і 84 (29,4%) жінки.

Результати дослідження. Зниження величини креатиніну $> 10\%$ від вихідного рівня на 3-тю добу спостереження зареєстровано в 93 (36,0%) пацієнтів, які були об'єднані у групу I для подальшого аналізу, групу II становили 165 пацієнтів (64%) – без негативної динаміки рК. У I групі достовірно більше було чоловіків, 77,4% проти 66,1%, $p=0,06$, що в цілому суперечить існуючим даним про вплив жіночої статі на функціональний стан нирок. Пацієнти I групи були молодшими за осіб у II групі; достовірно більше осіб з ІМТ 20-25 $\text{кг}/\text{м}^2$ було саме в II групі ($p=0,05$). Серед осіб I групи статистична відмінність має місце щодо поширеності ЦД II типу, а саме 27 (29,0%) проти 26 (15,8%), $p=0,01$ та ФП (всі форми), а саме 16 (17,2%) проти 13 (7,9%), $p=0,02$.

Встановлено, що в I групі достовірно вищим був рівень тропоніну I, $p=0,01$. Також, цікавим виявились дані щодо частоти діагностики випадків гострої серцевої недостатності - Killip III та Killip IV серед пацієнтів I групи, що статистично достовірно проти пацієнтів II групи, $p=0,002$ та $p=0,008$. Як високоінформативні ($p<0,00001$) незалежні предиктори розвитку гострого ураження нирок у пацієнтів з ГКС після проведення ЧКВ слід розглядати величину ШКФ, розраховану за СКД-EPI Systatin C у 1-шу добу, розмір ЛП у мм, за даними ЕхоКГ, і рівень гемоглобіну крові в г/л у 1-шу добу ($F=42,43, 34,20$ і $32,39$ відповідно проти $32,31$ для моделі).

Висновки. Таким чином, зниження величини креатиніну $> 10\%$ від вихідного рівня на 3-тю добу спостереження зареєстровано в 93 (36,0%) пацієнтів. Зниження рК частіше спостерігалось серед чоловіків, молодшого віку, з нормальними вихідними показниками функції нирок. Зниження рК асоційовано з гострою серцевою недостатністю Killip III-IV, фібриляцією передсердь, ЦД II типу.

DYNAMICS OF RENAL FUNCTIONAL STATUS AND PREDICTORS OF ACUTE KIDNEY INJURY DEVELOPMENT IN STEMI PATIENTS AFTER REVASCULARIZATION

A.V. Broniuk

Key words: acute ST-segment elevation myocardial infarction, acute coronary syndrome, glomerular filtration rate, acute kidney injury, predictors, creatinine.

Resume.

The aim of the study is to assess the functional status of the kidneys in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent urgent revascularization within 3 days, and to identify independent predictors of acute kidney injury.

Material and methods. A prospective, single-center study involving 286 STEMI patients with a mean age of 62.8 ± 9.8 years, who were hospitalized within 12 hours of pain onset to Vinnytsia Regional Center for Cardiovascular Pathology. Among the examined patients, there were 202 men (70.6%) and 84 women (29.4%).

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 4 (112). P. 20-25.

Results. A decrease in creatinine levels of more than 10% from baseline on the 3rd day of observation was recorded in 93 patients (36.0%), who were distributed into Group I for further analysis. Group II consisted of 165 patients (64%) without negative creatinine dynamics. In Group I, there were significantly more men, 77.4% compared to 66.1%, $p=0.06$, which generally contradicts the existing data on the influence of female gender on renal functional status. Patients in Group I were younger than those in Group II; there were significantly more individuals with a BMI of 20-25 kg/m² in Group II ($p=0.05$). Among individuals in Group I, there was a statistically significant difference in the prevalence of type 2 diabetes, with 27 (29.0%) compared to 26 (15.8%), $p=0.01$, and atrial fibrillation (all forms), with 16 (17.2%) compared to 13 (7.9%), $p=0.02$.

It was found that the level of troponin I was significantly higher in Group I, $p=0.01$. Additionally, interesting data were observed regarding the frequency of diagnosed cases of acute heart failure – Killip III and Killip IV – among patients in Group I, which were statistically significant compared to patients in Group II, $p=0.002$ and $p=0.008$, respectively. Highly informative ($p<0.00001$) independent predictors of acute kidney injury development in patients with ACS after PCI should include the glomerular filtration rate (GFR) calculated by CKD-EPI Cystatin C on the 1st day, the left atrial size in mm according to echocardiography data, and the hemoglobin level in g/L on day 1 ($F=42.43, 34.20, \text{ and } 32.39$, respectively, compared to 32.31 for the model).

Conclusions. Thus, a decrease in creatinine levels of more than 10% from baseline on the 3rd day of observation was recorded in 93 patients (36.0%). A decrease in creatinine levels was more frequently observed among younger men with normal baseline renal function. The decrease in creatinine levels was associated with acute heart failure Killip III-IV, atrial fibrillation, and type 2 diabetes.

Вступ. Сучасні дані свідчать, що при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) сприяє високій частоті успішних реваскуляризацій, меншій кількості кардіальних ускладнень, більш ранній виписці зі стаціонару та доведеної ефективності, що послугувало впровадженням даного інтервенційного методу реваскуляризації в сучасні рекомендації [1].

Проведені дослідження демонструють, що зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) є сильним незалежним предиктором серцево-судинних госпіталізацій і смерті [2, 3].

На прогноз пацієнтів з інфарктом міокарда після реваскуляризації істотно впливає стан функції нирок [4, 5]. Panchal NB, Zheng S, Devani K, et al. у 2021 році визначили вплив ниркової дисфункції на коронарну реваскуляризацію та результати лікування пацієнтів із STEMI [6]. ЧКВ виконано у 77,4% пацієнтів без змін функціонального стану нирок, 56,2% пацієнтів - з ознаками ниркової дисфункції [6]. Внутрішньолікарняна смертність була значно вищою у пацієнтів із нирковою дисфункцією (16,5%) порівняно з групою порівняння (7,12%) ($p < 0,0001$) [6]. ЧКВ з приводу ГКС у пацієнтів із нирковою дисфункцією асоціювалася з нижчою смертністю порівняно з медикаментозним лікуванням [6].

Вивчення патофізіологічних механізмів кардіоренального синдрому продовжує залишатись однією з найактуальніших проблем медичної наукової спільноти.

Результати дослідження 2023 року, проведене

Murphy D, Firoozi S, Herzog CA, Banerjee D, et al. серед 2815 пацієнтів зі STEMI продемонстрували, що пацієнти з порушенням функції нирок і підвищеним рівнем тропоніну Т мали вищий ризик смерті від усіх причин, смерті від серцево-судинних захворювань, госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) та повторної госпіталізації з приводу інфаркту міокарда [8]. Отже, порушення функції нирок і підвищений рівень тропоніну Т є незалежними факторами ризику поганих клінічних результатів після STEMI у пацієнтів з нирковою дисфункцією [8].

Chiang CY, Huang SC, Chen M, et al. нещодавно опублікували результати п'ятирічного дослідження, в якому визначався вплив ниркової функції на структуру міокарда, міокардіальну функцію та результати лікування пацієнтів з інфарктом міокарда, яким проводилось ЧКВ [9]. Вчені визначили, що в осіб зі STEMI та нирковою дисфункцією під час госпіталізації значно вищі кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка (ЛШ), нижча скоротлива функція (оцінена за фракцією викиду (ФВ) ЛШ) порівняно з пацієнтами зі збереженою функцією нирок [9]. Через рік після STEMI зміни не відрізнялися достовірно між групами [9]. Також, протягом п'ятирічного періоду спостереження визначалось підвищення серцево-судинної смертності, госпіталізацій з приводу СН, рецидивів інфаркту та реваскуляризації у пацієнтів, прямо пропорційне ступеню ниркової недостатності [9].

Враховуючи високу поширеність ниркової дисфункції в популяції, її істотний вплив на перебіг та наслідки інфаркту міокарда, дослідження впливу реваскуляризації міокарда у даної когорти пацієнтів

Оригінальні дослідження

залишається одним із наріжних каменів сучасної інтервенційної кардіології та медичної практики загалом.

Мета дослідження – оцінити функціональний стан нирок у пацієнтів із STEMI, яким виконували ургентну ревазуляризацію через три доби, та визначити незалежні предиктори гострого ураження нирок.

Матеріал і методи

Проведено відкрите одноцентрове порівняльне рандомізоване дослідження із залученням 286 пацієнтів зі STEMI, які були ургентно госпіталізовані до КНП “Вінницький регіональний клінічний лікувально-діагностичний центр серцево-судинної патології” упродовж 2021-2023 років. Дослідження проведене згідно з основними положеннями Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2000) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Протокол дослідження схвалений комісією з біомедичної етики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол №6 від 08.12.2021). Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини 0121U108280 «Оптимізація курації хворих із розповсюдженими захворюваннями внутрішніх органів з урахуванням генетичних, функціональних, метаболічних чинників, психічного статусу, параметрів якості життя та фармакоеконімічних показників».

Критерії включення у дослідження: гострий коронарний синдром до 12 годин від початку больового синдрому, ургентна ревазуляризація, підписана інформована згода на участь у дослідженні; чоловіки та жінки віком 18-80 років. **Критерії виключення:** повторний інфаркт міокарда, повторна ревазуляризація, ознаки гострої серцевої недостатності на момент госпіталізації, цукровий діабет I типу, відомі дані щодо ХХН, вади серця, що потребували хірургічної корекції, хронічні захворювання внутрішніх органів у стадії декомпенсації. З 286 пацієнтів, включених у дослідження, 28 померли в гострому періоді інфаркту міокарда з різних причин, тому до аналізу динаміки функціонального стану нирок увійшли 258 пацієнтів із STEMI.

Середній вік включених пацієнтів становив (62,8±9,8) років. Серед обстежених 202 (70,6%) особи були чоловіки і 84 (29,4%) – жінки. Співвідношення чоловіків до жінок склало 2,4 до 1,0, що демонструвало суттєву перевагу чоловіків над жінками серед контингенту обстежених пацієнтів ($p < 0,0001$ за критерієм χ^2 для залежних вибірок). У 152 (53,1 %) пацієнтів діагностований STEMI передньої (елевація сегмента ST зареєстрована у I-II, aVL і V₁-V₆ відведеннях) і в 134 (46,9 %) – задньої локалізації (елевація сегмента ST визначена у II-III і aVF відведеннях) ($p = 0,32$ за критерієм χ^2 для різної топіки STEMI). У всіх пацієнтів діагноз STEMI підтверджений підвищенням рівня некрозоспецифічного маркеру TnI (референтні норми

показника 0,0-0,5 нг/мл). Середній рівень маркеру у обстежених пацієнтів склав 12,6±14,7 (математична похибка = 0,9), медіана показника – 5,4 і інтерквартильний розмах 1,1 і 22,0 нг/мл.

Усі лабораторні методи діагностики виконані на базі клінічної лабораторії КНП «ВРЦСП». Концентрація креатиніну плазми (pK) визначена за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатора BS-3000M (SINNOWA, Китай, 2018). Набір реактивів для визначення креатиніну HP 014.02 ТОВ «Філісит-Діагностика» (Україна, 2020, 2021) із референтним значенням (80–115) мкмоль/л для чоловіків віком 18-60 років, (53–97) мкмоль/л для жінок віком 18-60 років, (71–115) мкмоль/л для чоловіків віком 60-90 років, (53–106) мкмоль/л для жінок віком 60-90 років. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахована за формулою СКД-ЕПІ відповідно до рекомендацій KDIGO 2012 [198]. Рівень креатиніну визначали при госпіталізації до проведення ургентної ревазуляризації та через три доби після ревазуляризації. При цьому рівень показника на 3-тю добу спостереження порівнювався з рівнем показника в 1-шу добу до проведення пацієнтові ПКВ. Динаміку показника розраховували як $pK_{1\text{-ша доба}} - pK_{3\text{-тя доба}} / pK_{1\text{-ша доба}}$ у разі $pK_{1\text{-ша доба}} > pK_{3\text{-тя доба}}$ і як $pK_{3\text{-тя доба}} - pK_{1\text{-ша доба}} / pK_{3\text{-тя доба}}$ у разі $pK_{3\text{-тя доба}} > pK_{1\text{-ша доба}}$. Як критерії гострої нефропатії розглядали підвищення рівня креатиніну на 3-тю добу більше 10 % від вихідного рівня (pK в 1-шу добу). Зниження величини креатиніну > 10 % від вихідного рівня на 3-тю добу спостереження зареєстровано в 93 (36,0 %) пацієнтів, які були об'єднані у групу I для подальшого аналізу, групу II становили 165 пацієнтів (64%) – без негативної динаміки pK.

Статистичний аналіз отриманих результатів з використанням пакета статистичних програм STATISTICA 6.1 версія № BXXR901E246022FA та Microsoft Excel. Показники, що відображали частоту ознаки у вибірці, представлені в %, кількісні показники наведені як «середнє значення ± стандартна похибка середньої величини» ($M \pm m$) та інтерквартильний інтервал між 25-м та 75-м процентилями. Достовірними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки ($p < 0,05$). У разі ненормального розподілу значень використовували методи непараметричного аналізу (U-тест Манна-Уїтні для порівняння двох незалежних змінних (вибірок), тест Вілкоксона для порівняння двох залежних змінних (вибірок), тест Краскела-Уолліса для порівняння кількісних ознак у більше ніж 2 незалежних групах). Порівняння частот ознак між групами проведено з використанням критерію Пірсона χ^2 . Для визначення незалежних предикторів гострого ушкодження нирок (ГУН) в пацієнтів з ГКС після проведених перкутанних втручань та оцінки можливості прогнозування такого ускладнення нами застосований множинний лінійний дискримінантний аналіз Фішера (модуль “Discriminant analysis” пакета “Multivariate and Exploratory analysis” StatSoft “Statistica” v. 12.0). При проведенні аналізу з метою

послідовного відбору найбільш інформативних показників була використана процедура ("Forward sterwise") покрокового включення ознак. У ході аналізу розраховували: значення лямбди Уїлкса (Wilks' Lambda) (величина показника відображала дискримінантну силу ознаки), рівень інформативності лямбди (критерій Фішера – *F-remove* та рівень значущості – *p-level*), систему класифікаційних рівнянь (дозволяла створити конкретну математичну модель та моделювати лінійну дискримінантну функцію) і адекватність отриманої моделі (розраховувалась чутливість і специфічність прогнозування).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз групи пацієнтів (І група), де діагностовано зниження функціонального стану нирок у динаміці виявив, що статистична відмінність спостерігається за низкою показників (табл 1). Так, встановлено, у І групі достовірно більше було чоловіків, 77,4% проти 66,1%, $p=0,06$, що в цілому суперечить існуючим даним про вплив жіночої статі на функціональний стан нирок. Пацієнти І групи були молодшими за осіб у ІІ групі; достовірно більше осіб з ІМТ 20-25 кг/м² було саме в

ІІ групі ($p=0,05$).

Відзначається, що серед осіб І групи статистична відмінність має місце щодо поширеності ЦД ІІ типу, а саме 27 (29,0 %) проти 26 (15,8 %), $p=0,01$ та ФП (всі форми), а саме 16 (17,2%) проти 13 (7,9%), $p=0,02$.

Встановлено, що в І групі достовірно вищим був рівень тропоніну І, $p=0,01$. Також, цікавим виявились дані щодо частоти діагностики випадків гострої серцевої недостатності - Killip ІІІ та Killip ІV серед пацієнтів І групи, що було статистично достовірно проти пацієнтів ІІ групи, $p=0,002$ та $p=0,008$ (табл. 2). Окрім цього, серед осіб зі зниженням рівня рК на 3-тю добу після реваскуляризації, достовірно більше було пацієнтів з ФП, що виникала під час госпіталізації. Щодо інших порушень ритму та провідності статистично значущої відмінності між групами не визначено.

Цікавим, з нашої точки зору, є те, що серед осіб із негативною динамікою функціонального стану нирок достовірно нижчим був середній вихідний рівень креатиніну, відповідно 86,4 (78,4; 92,4) проти 100,2 (92,1; 118,0), $p<0,0001$ та достовірно більше було

Таблиця 1

Динаміка функціонального стану нирок на 3-тю добу після проведення ЧКВ залежно від клінічної характеристики пацієнтів зі STEMI

Клінічні характеристики	І група (n=93)	ІІ група (n=165)	P
Чоловіки, n (%)	72 (77,4 %)	109 (66,1 %)	0,06
Вік, роки	61 (55; 70)	65 (57; 71)	0,25
ІМТ, кг/м ²	29,8 (27,0; 33,5)	28,4 (25,5; 32,2)	0,05
ІМТ 20-25 кг/м ² , n (%) Нормальна маса тіла	10 (10,8 %)	34 (20,6 %)	0,04
ЦД ІІ типу в анамнезі, n (%)	27 (29,0 %)	26 (15,8 %)	0,01
ФП постійна / пароксизмальна, n (%) – анамнестичні дані	16 (17,2 %)	13 (7,9 %)	0,02
Куріння, n (%)	30 (32,3 %)	46 (27,9 %)	0,46

Примітки:

1. ПКВ – перекутані коронарні втручання; ФП – фібриляція передсердь; ІМТ – індекс маси тіла; ІМ – інфаркт міокарда; АГ – артеріальна гіпертензія; ЦД – цукровий діабет;
2. Міжгрупова достовірність відмінності кількісних показників розрахована за Mann-Whitney U test, % - за критерієм χ^2 .

Таблиця 2

Динаміка функціонального стану нирок на 3-тю добу після проведення ЧКВ залежно від особливостей клінічного перебігу STEMI

Особливості клінічного перебігу STEMI	І група, (n=93)	ІІ група, (n=165)	P
Рівень ТрІ, нг/мл	6,7 (2,6; 28,6)	3,9 (0,7; 16,4)	0,01
Killip ІІ, n (%)	12 (12,9 %)	24 (14,5 %)	0,71
Killip ІІІ, n (%)	14 (15,1 %)	7 (4,2 %)	0,002
Killip ІV, n (%)	7 (7,5 %)	2 (1,2 %)	0,008
ФП, n (%) – на госпітальному етапі	23 (24,7 %)	24 (14,5 %)	0,04
ПШТ/ФШ, n (%)	4 (4,3 %)	8 (4,8 %)	0,84
СА/АВ-блокада, n (%)	13 (14,0 %)	26 (15,8 %)	0,70
Асистолія, n (%)	5 (5,4 %)	3 (1,8 %)	0,11

Примітки:

1. ЧКВ – черезшкірні коронарні втручання; ФП – фібриляція передсердь; ПШТ – пароксизмальна шлуночкова тахікардія, ФШ – фібриляція шлуночків, СА – синоатріальна і АВ – атріовентрикулярна блокада відповідно;
2. Міжгрупова достовірність відмінності кількісних показників розрахована за Mann-Whitney U test, % - за критерієм χ^2 .

Оригінальні дослідження

Таблиця 3

Динаміка функціонального стану нирок на 3-тю добу після проведення ЧКВ залежно від характеру змін лабораторних показників у пацієнтів зі STEMІ

Лабораторні показники	I група, (n=93)	II група, (n=165)	P
ШКФ > 60 за СКД-ЕПІ, n (%)	47 (50,5 %)	24 (14,5 %)	<0,0001
ШКФ – 60-45 за СКД-ЕПІ, n (%)	35 (37,6 %)	67 (40,6 %)	0,64
ШКФ – 44-30 за СКД-ЕПІ, n (%)	10 (10,8 %)	54 (32,7 %)	0,0001
ШКФ < 30 за СКД-ЕПІ, n (%)	1 (1,1 %)	20 (12,1 %)	0,002
Креатинін, мкмоль/л	86,4 (78,4; 92,4)	100,2 (92,1; 118,0)	<0,0001
Сечовина, ммоль/л	6,0 (4,6; 7,0)	7,0 (5,5; 9,6)	<0,0001
Гемоглобін, г/л	136 (128; 148)	148 (140; 160)	<0,0001
СРП, мг/л	11,3 (7,0; 18,0)	8,0 (6,0; 15,0)	0,03
K+, ммоль/л	4,1 (3,7; 4,4)	4,2 (3,9; 4,7)	0,01
Na+, ммоль/л	138 (136; 140)	139 (136; 142)	0,12

Примітки:

1. ЧКВ – перкутанні коронарні втручання; СРП – С-реактивний протеїн; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;
2. Міжгрупова достовірність відмінності кількісних показників розрахована за Mann-Whitney U test, % - за критерієм χ^2 .

пацієнтів з ШКФ>60 за СКД-ЕПІ, $p<0,0001$ (табл. 3). Ці дані є свідченням та підтвердженням ролі гемодинамічних факторів та ішемічних чинників у формуванні негативної динаміки функціонального стану нирок.

Серед осіб із зниженням рК у динаміці статистична відмінність спостерігається щодо рівня гемоглобіну ($p<0,0001$), калію ($p=0,01$) та зростання рівня СРП ($p=0,03$). Враховуючи, що пацієнти, які мали значне зниження рК на 3-тю добу після ревазуляризації, були молодшого віку чоловіки та не мали зниження рівня креатиніну, ШКФ пояснити рівень гемоглобіну та калію досить тяжко. Проте підвищений рівень тропоніну та СРП свідчать про значний вплив запальних компонентів у виникненні зниження рК.

Для подальшого дискримінантного аналізу було взято 15 показників: літній вік пацієнтів у балах, ЦД II тип і ФП в анамнезі в балах, Killip III у гострому періоді інфаркту в балах, маса тіла в кг, наявність гемодинамічно значимого стенозу дистального

сегмента передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (ПМШГ ЛКА) у балах, лівого передсердя (ЛП) у мм, ФВ у %, відносної товщини міокарда (ВТМ) в ум. од., рівень креатиніну сироватки в мкмоль/л, ШКФ за СКД-ЕПІ Cystatin C у мл/хв/1,73 м² та рівень гемоглобіну крові в г/л, СРП у мг/л, Тр I у нг/мл, сечовини в ммоль/л і K⁺ у ммоль/л у 1-шу добу дослідження.

Результати дискримінантного аналізу (табл. 4) показали, що серед проаналізованих показників найбільшою дискримінантною здатністю (найвище значення F-remove для моделі) у прогнозуванні гострого ураження нирок у пацієнтів з ГКС володіла комбінація із 7 показників:

1) величина ШКФ, розрахована за СКД-ЕПІ Cystatin C в мл/хв/1,73 м² у 1-шу добу (Willks' Lambda = 0,596, F=34,20 і $p<0,00001$);

2) розмір ЛП у мм, за даними ЕхоКГ (Willks' Lambda = 0,613, F=42,43 і $p<0,00001$);

3) рівень гемоглобіну крові в г/л у 1-шу добу

Таблиця 4

Визначення комбінації показників, які володіють найвищою дискримінантною здатністю в прогнозуванні гострого пошкодження нирок

Показники	Willks' Lambda	F-remove	P-value	Toler.	1-Toler (R-Sqr.)
ШКФ, розрахована за СКД-ЕПІ Cystatin C в мл/хв/1,73 м ² у 1-шу добу	0,596	34,20	0,00000	0,594	0,406
ЛП в мм, за даними ЕхоКГ	0,613	42,43	0,00000	0,964	0,036
Рівень гемоглобіну крові в г/л у 1-шу добу	0,583	32,39	0,00000	0,930	0,069
ВТМ в ум. од., за даними ЕхоКГ	0,543	9,404	0,0024	0,976	0,023
ЦД II тип в анамнезі в балах (1 бал – Так і 0 балів – Ні)	0,538	6,919	0,0091	0,960	0,039
Killip III у гострому періоді в балах (1 бал – Так і 0 балів – Ні)	0,535	5,286	0,0223	0,964	0,035
Рівень креатиніну сироватки в мкмоль/л у 1-шу добу	0,534	4,951	0,0262	0,623	0,376

Примітка. Для отриманої моделі: Willks' Lambda – 0,524 approx. F (7,249)=32,315, $p<0,00001$.

(Willks' Lambda = 0,602, F=32,39 і $p < 0,00001$);

4) величина ВТМ в ум. од., за даними ЕхоКГ (Willks' Lambda = 0,543, F=9,40 і $p = 0,0024$);

5) ЦД II тип в анамнезі в балах (1 бал – Так і 0 балів – Ні) (Willks' Lambda = 0,538, F=6,919 і $p = 0,0091$);

6) наявність Killip III у гострому періоді інфаркту в балах (1 бал – Так і 0 балів – Ні) (Willks' Lambda = 0,535, F=5,286 і $p = 0,022$);

7) рівень креатиніну сироватки в мкмоль/л у 1-шу добу (Willks' Lambda = 0,534, F=4,951 і $p = 0,026$).

Так, виходячи з отриманих даних, лише для трьох показників значення критерію Фішера було більшим, ніж визначеного для моделі: величина ШКФ, розрахована за СКД-ЕРІ Cystatin С у 1-шу добу, розмір ЛП у мм, за даними ЕхоКГ, і рівень гемоглобіну крові в г/л у 1-шу добу (F=42,43, 34,20 і 32,39 відповідно проти 32,31 для моделі), тому дані показники можуть розглядатись як високоінформативні ($p < 0,00001$) незалежні предиктори розвитку ГУН у пацієнтів з ГКС після проведення перкутанних втручань.

Висновки

1. Таким чином, зниження величини креатиніну > 10 % від вихідного рівня на 3-тю добу спостереження зареєстровано в **93 (36,0 %)** пацієнтів, що може свідчити про гострий кардіоренальний синдром.

2. Зниження рК частіше спостерігалось серед

чоловіків, молодшого віку з нормальними вихідними показниками функції нирок.

3. Зниження рК асоційовано з гострою серцевою недостатністю Killip III-IV, фібриляцією передсердь, ЦД II типу.

4. Як високоінформативні ($p < 0,00001$) незалежні предиктори розвитку гострого ураження нирок у пацієнтів з ГКС після проведення ЧКВ слід розглядати величину ШКФ, розраховану за СКД-ЕРІ Cystatin С у 1-шу добу, розмір ЛП у мм, за даними ЕхоКГ, і рівень гемоглобіну крові в г/л у 1-шу добу (F=42,43, 34,20 і 32,39, відповідно, проти 32,31 для моделі).

Перспективи подальших досліджень

Оцінка функціонального стану нирок є рутинним та інформативним методом у повсякденній практиці лікаря, що допомагає визначити особливості перебігу захворювань, спрогнозувати ймовірний ризик ускладнень. Кількість пацієнтів, котрим виконується реваскуляризація, з року в рік зростає. Проте відсутні достеменні дані щодо впливу ниркової функції у цих пацієнтів на перебіг захворювання. Особливий інтерес представляє вплив функціонального стану нирок на віддалені наслідки та серцево-судинні події після перенесеного гострого інфаркту міокарда, саме ці питання потребують подальшого поглибленого вивчення.

References

1. Mavromatis K, Sandesara PB. Complete Revascularization in Left Main Disease: Is it Important? JACC Asia. 2023;3(1):75-7. DOI: 10.1016/j.jacasi.2022.11.006.
2. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, Iturmendi-Martínez N, Fernández-Vicente T, Rivera-Tejido M, García-Álvarez JC. Prevalence rates of chronic kidney disease and its association with cardiometabolic factors and cardiovascular diseases. SIMETAP-CKD study. Clin Investig Arterioscler. 2023;35(2):64-74. DOI: 10.1016/j.arteri.2022.07.002.
3. Zhai YS, Cheng YJ, Deng HW, Li J, Peng L, Gao X. Associations of Renal Function Trajectories and Long-Term Cardiovascular Risks Among a Population Without Chronic Kidney Disease. J Am Heart Assoc. 2023;12(8):e028556. DOI: 10.1161/JAHA.122.028556.
4. Bidulka P, Scott J, Taylor DM, Udayaraj U, Caskey F, Teece L, et al. Impact of chronic kidney disease on case ascertainment for hospitalised acute myocardial infarction: an English cohort study. BMJ Open. 2022;12(3):e057909. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057909.
5. Pereg D, Tirosh A, Shochat T, Hasdai D. Mild renal dysfunction associated with incident coronary artery disease in young males. Eur Heart J. 2008;29(2):198-203. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm525.
6. Panchal HB, Zheng S, Devani K, White CJ, Leinaar EF, Mukherjee D, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Revascularization and Outcomes in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2021;150:15-23. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.03.057.
7. Qi L, Liu H, Cheng L, Cui C, Chen X, Yang S, et al. Impact of Renal Insufficiency on Prognosis of Patients with Acute Coronary Syndrome. Int J Gen Med. 2021;14:8919-27. DOI: 10.2147/IJGM.S334014.
8. Murphy D, Firoozi S, Herzog CA, Banerjee D. Cardiac Troponin, Kidney Function, Heart Failure and Mortality After Myocardial Infarction in Patients With and Without Kidney Impairment. Am J Cardiol. 2023;204:383-91. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.07.106.
9. Chiang CY, Huang SC, Chen M, Shih JY, Hong CS, Wu NC, et al. Effects of renal impairment on cardiac remodeling and clinical outcomes after myocardial infarction. Int J Med Sci. 2021;18(13):2842-48. DOI: 10.7150/ijms.61891.

Відомості про автора

Бронюк А.В. – аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова, м.Вінниця, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-9031-3339>.

Information about the author

Broniuk A.V. – postgraduate of the Department of Propaedeutic Internal Medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-9031-3339>.

Надійшла до редакції 07.11.24

© А.В. Бронюк, 2024

ПРОГНОЗ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ТОНЗИЛІТУ У ПАЦІЄНТІВ РІЗНОЇ СТАТІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РЕГРЕСІЙНОГО АНАЛІЗУ

М.І. Герасимюк

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

Ключові слова: регресійний аналіз, хронічний тонзиліт, прогноз, прогресування, стаття.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 26-33.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.5

E-mail: herasyutyuk_m@tdmu.edu.ua



Резюме. Вступ. Запальні захворювання глотки посідають значиме місце в практичній діяльності лікарів-отоларингологів. На особливу увагу заслуговує хронічний тонзиліт, якому належить одне з провідних місць.

Піднебінні мигдалики беруть активну участь у формуванні місцевого та гуморального імунітету, тому не дивно, що поряд із хронічним тонзилітом починає розвиватися низка метатонзиллярних ускладнень, що є прямим показом до проведення тонзилектомії.

Одним із сучасних і досить точних методів прогнозу ризику прогресування різних захворювань, у тому числі і хронічного тонзиліту, є побудова багатофакторної регресійної моделі, яка включає низку предикторів, що можуть бути причиною прогресування запального процесу і розвитку метатонзиллярних ускладнень.

Мета дослідження – на основі багатофакторного регресійного аналізу запропонувати новий підхід до прогнозу ризику прогресування хронічного тонзиліту у пацієнтів різної статі.

Матеріал і методи. Обстежено 100 пацієнтів віком від 18 до 70 років, серед яких 51 жінка та 49 чоловіків, з діагнозом хронічного тонзиліту.

Результати. Проаналізовано та відібрано 12 ймовірних факторів виникнення захворювання із рівнем значущості меншим 0,05 для групи чоловіків та жінок, для побудови багатофакторної регресійної моделі прогнозу ризику прогресування хронічного тонзиліту. Отримано гістограми залишкових відхилень, які розподілені симетрично, а також представлено нормально-ймовірнісну пряму, на якій відсутні систематичні відхилення. Наведені результати підтверджують статистичну гіпотезу про відповідність залишкових відхилень нормальному закону розподілу.

Розраховано величину коефіцієнта детермінації, яка становила 0,929 у групі чоловіків та 0,918 у групі жінок, що дає підстави стверджувати про врахування 92,9% факторів у групі чоловіків та 91,8% у групі жінок відповідно, у моделі прогнозу ризику прогресування хронічного тонзиліту та про високу її достовірність і прийнятність у цілому.

Висновки. Застосування даної моделі дасть змогу зменшити кількість розвитку потенційних метатонзиллярних ускладнень та можливість проведення вчасного хірургічного лікування та профілактики захворювання.

PREDICTION OF THE RISK OF CHRONIC TONSILLITIS PROGRESS IN PATIENTS OF DIFFERENT SEX USING REGRESSION ANALYSIS

M.I. Herasymiuk

Key words: regression analysis, chronic tonsillitis, prognosis, progression, gender.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 4 (112). P. 26-33.

Resume. Introduction. Inflammatory diseases of the pharynx occupy a significant place in the practice of otolaryngologists. Chronic tonsillitis, which occupies one of the leading places, deserves special attention.

The palatine tonsils take an active part in the formation of local and humoral immunity, so it is not surprising that along with chronic tonsillitis, a number of metatonsillar complications begin to develop, which is a direct indication of tonsillectomy.

One of the modern and fairly accurate methods of predicting the risk of progression of various diseases, including chronic tonsillitis, is the construction of a multifactorial regression model, which includes a number of predictors that may be the cause of the progression of the inflammatory process and the development of

metatonsillar complications.

The aim is to propose a new approach to predicting the risk of progression of chronic tonsillitis in patients of different sexes based on multivariate regression analysis.

Material and methods. 100 patients aged 18 to 70, including 51 women and 49 men, diagnosed with chronic tonsillitis were examined.

The results. We analyzed and selected 12 probable factors of the occurrence of the disease with a significance level of less than 0.05 for the group of men and women, in order to build a multivariate regression model for predicting the risk of progression of chronic tonsillitis. Histograms of residual deviations are obtained, which are symmetrically distributed, and a normal-probability line is also presented, on which there are no systematic deviations. The given results confirm the statistical hypothesis that the residual deviations correspond to the normal distribution law.

The value of the coefficient of determination was calculated, which was 0.929 in the group of men and 0.918 in the group of women, which gives grounds to claim that 92.9% of the factors in the group of men and 91.8% in the group of women, respectively, were taken into account in the model for predicting the risk of progression of chronic tonsillitis and its high reliability and pleasantness in general.

Conclusions. The use of this model will make it possible to reduce the number of potential metatonsillar complications and the possibility of timely surgical treatment and prevention of the disease.

Вступ. Запальні захворювання глотки посідають значиме місце в практичній діяльності як лікарів-отоларингологів, так і лікарів загальної практики сімейної медицини. На особливу увагу клініцистів заслуговує хронічний тонзиліт (ХТ), якому належить одне з провідних місць у структурі ЛОР-патології за частотою виникнення. Поширеність ХТ на сьогодні залишається високою. За даними наукових джерел, на ХТ хворіють від 12,5 до 22,1% населення, що становить від 22% до 40% серед усіх хронічних отоларингологічних нозологій [1, 2]. Слід зазначити, що останніми роками частота хронічного запалення мигдаликів зросла в 1,5-1,8 раза [1]. Широка поширеність даної патології та її можливий негативний вплив на органи і системи організму визначають актуальність проблеми профілактики та ефективного лікування хворих на ХТ.

Хронічний тонзиліт є одним із найпоширеніших захворювань верхніх дихальних шляхів (ВДШ), що разом із ринітами та отитами становить до 88% всієї патології ВДШ [3, 4]. Незважаючи на те, що мигдалики здатні демонструвати значну вікову інволюцію, навіть у дорослому віці пацієнти, що страждають на хронічний тонзиліт, складають значну частину прийому ЛОР-лікаря [5]. Тому на перше місце виходять питання лікування та профілактики різних форм захворювання.

Основною рисою хронічного тонзиліту є прогресуючий перебіг з високою ймовірністю розвитку низки метатонзиллярних ускладнень [6, 7]. Оскільки піднебінні мигдалики (ПМ) беруть активну участь у формуванні місцевого та гуморального імунітету, тому не дивно, що поряд із ХТ починає розвиватися поєднана з ним імунологічна патологія – міокардити, ендокардити, ревматоїдний артрит, ревматизм, гломерулонефрити, васкуліти тощо, що є прямим показом до проведення тонзилектомії [6, 8, 9].

Одним із сучасних і досить точних методів прогнозу прогресування різних захворювань, у тому

числі і ХТ, є побудова багатофакторної регресійної моделі, яка включає низку предикторів, що можуть бути причиною прогресування запального процесу і розвитку метатонзиллярних ускладнень [6].

Підходи для побудови багатофакторних регресійних моделей прогнозування в медицині розглянуті в роботах [10, 11, 12].

Мета роботи – на основі багатофакторного регресійного аналізу запропонувати новий підхід до прогнозу ризику прогресування хронічного тонзиліту в пацієнтів чоловічої та жіночої статі.

Матеріал і методи. У ході дослідження нами обстежено 100 пацієнтів віком від 18 до 70 років з діагнозом хронічного тонзиліту, серед яких 51 жінка та 49 чоловіків, котрі перебували на амбулаторному лікуванні в хірургічному відділенні поліклініки КНП «Міська клінічна лікарня №3» ТМР. Середній вік пацієнтів становив 37 років, а тривалість захворювання варіювала в межах 5-8 років.

Усіма пацієнтами підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Після отримання висновку комісії з питань біоетики при Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (протокол 78 від 18.08.2024) здійснювалося дослідження із дотриманням усіх морально-етичних принципів з урахуванням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Попередньо, кожному пацієнту було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження, яке включало збір анамнестичних даних, огляд ротоглотки, загальний аналіз крові з формулою, результати ревмопроб (Антистрептолізин-О (АСЛ-О), С-реактивний білок (СРБ), ревматоїдний фактор (РФ)).

За спеціально розробленою анкетною для оцінювання прогнозу рівня ризику прогресування хронічного тонзиліту проведено анкетування всіх пацієнтів, що включало 13 потенційних факторів

Оригінальні дослідження

ризик: вік, стать, санація ротової порожнини, рівень АСЛ-О, СРБ, РФ, рівень ШОЕ, наявність лейкоцитозу (відповідно до лейкоформули), гіперемія піднебінних дужок, наявність казеозного детриту в лакунах ПМ, стан підщелепних лімфатичних вузлів, температура тіла, паління та визначено градацію їх числових значень.

Побудову прогностичної моделі ризику прогресування ХТ проводили за допомогою багатофакторного регресійного аналізу. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проведено з використанням статистичного пакета Statistica 10.0 і табличного редактора Microsoft Excel 2019.

Результати дослідження та їх обговорення. За допомогою використання методу багатофакторного регресійного аналізу, шляхом побудови математичної моделі, що враховує найбільш інформативні чинники та варіанти їх вираженості, дає можливість спрогнозувати можливий ризик прогресування хронічного тонзиліту. На основі отриманих результатів можна оцінити прогрес даного захворювання та, у свою чергу, підібрати ефективні та оптимальні методики лікування та профілактики даної патології.

За спеціально розробленою анкетною, для прогнозу ризику прогресування ХТ, було обстежено 100 пацієнтів, серед яких 51 жінка та 49 чоловіків, із діагнозом хронічного тонзиліту. Середній вік пацієнтів становив 37 років.

Для побудови багатофакторної регресійної моделі прогнозу ризику прогресування ХТ відібрано найбільш імовірні показники прогресування захворювання. Оскільки метою даного дослідження було встановити залежність прогресування хронічного тонзиліту відносно статі, фактор «стать» був вилучений з аналізу ще до початку дослідження, а пацієнти розподілені на дві групи відповідно. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу проаналізовано 12 ймовірних чинників прогресування

ХТ: вік, санація ротової порожнини, рівень АСЛ-О, СРБ, РФ, рівень ШОЕ, наявність лейкоцитозу (відповідно до лейкоформули), гіперемія піднебінних дужок, наявність казеозного детриту в лакунах ПМ, стан підщелепних лімфатичних вузлів, температура тіла, паління.

Щоб оцінити значущість впливу факторних ознак, виконано покроковий багатофакторний регресійний аналіз у програмі Statistica 10.0. Відсутність мультиколінеарних факторів прогресування ХТ дає підстави використовувати для побудови регресійної моделі усі 12 вищенаведених факторів. Наступним етапом було обчислення коефіцієнтів регресії «b» (Beta) в обох групах окремо, які відображають для кожного вибраного фактора відношення, щодо впливу на розвиток прогресування ХТ у обстежених пацієнтів. Результат отримання значущих факторів для прогнозу ризику прогресування ХТ для кожної групи при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0 наведено на рис. 1. та рис. 2.

Оскільки в групі чоловіків у фактора «РФ» рівень значущості $p > 0,05$, його було виключено із подальшого дослідження і повторно проведено багатофакторний регресійний аналіз. Після побудови повторної регресійної моделі усі фактори були прийнятні та використані для побудови математичної моделі (рис. 3).

Отже, серед 12 проаналізованих факторів у програмі Statistica 10.0 (рис.1, рис. 2), що за даними моделі найбільше впливають на прогресування цієї патології, для групи чоловіків відібрано 11 факторів, а для групи жінок – усі 12 факторів: X1 – санація ротової порожнини; X2 – АСЛ-О; X3 – СРБ; X4 – РФ; X5 – швидкість осідання еритроцитів; X6 – рівень лейкоцитів; X7 – наявність казеозного детриту в лакунах; X8 – температура тіла; X9 – вік; X10 – паління; X11 – гіперемія піднебінних дужок; X12 – стан підщелепних лімфатичних вузлів. Значущі фактори ризику прогресування ХТ наведено в таблиці 1.

Regression Summary for Dependent Variable: RRChTPM (1 in Men)						
R= ,96597509 R ² = ,93310788 Adjusted R ² = ,91081050						
F(12,36)=41,848 p<,00000 Std. Error of estimate: ,70179						
N=49	b*	Std. Err. of b*	b	Std. Err. of b	t(36)	p-value
Intercept			-81,9267	11,71715	-6,99203	0,000000
Sanitation of the oral cavity	0,171962	0,048413	0,8014	0,22562	3,55200	0,001088
ASL-O	0,129547	0,056375	0,0074	0,00321	2,29795	0,027482
CRP	0,189388	0,049068	0,3846	0,09966	3,85967	0,000453
RF	0,068266	0,049170	0,0495	0,03567	1,38836	0,173559
ESR	0,252453	0,047827	0,1198	0,02270	5,27849	0,000006
WBC level	0,101441	0,045937	0,1078	0,04880	2,20828	0,033680
Presence of caseous detritus in lacunae	0,444057	0,045971	0,9182	0,09505	9,65943	0,000000
Body temperature	0,347283	0,047191	2,2894	0,31109	7,35917	0,000000
Age	-0,244745	0,048729	-0,0360	0,00717	-5,02256	0,000014
Smoking	0,237887	0,050258	1,1180	0,23620	4,73333	0,000034
Hyperemia of arches	0,333143	0,074796	0,8317	0,18672	4,45403	0,000079
Condition of submandibular lymph nodes	0,421605	0,066358	0,9341	0,14702	6,35352	0,000000

Рис. 1. Результат отримання значущих факторів для прогнозу прогресування хронічного тонзиліту у групі

чоловіків (ПХТЧ) при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0

Regression Summary for Dependent Variable: RRChTPW (1 in Women)						
R= ,95855013 R ² = ,91881836 Adjusted R ² = ,89318205						
F(12,38)=35,841 p<,00000 Std.Error of estimate: ,68654						
N=51	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(38)	p-value
Intercept			-58,7421	14,29906	-4,10811	0,000205
Sanitation of the oral cavity	0,222748	0,047890	0,9311	0,20018	4,65123	0,000039
ASL-O	0,134022	0,055037	0,0085	0,00348	2,43510	0,019692
CRP	0,165285	0,055144	0,3078	0,10271	2,99732	0,004780
RF	0,146663	0,051521	0,0910	0,03195	2,84669	0,007085
ESR	0,314053	0,051433	0,1072	0,01755	6,10601	0,000000
WBC level	0,157797	0,050430	0,1603	0,05124	3,12905	0,003362
Presence of caseous detritus in lacunae	0,423076	0,048487	1,0065	0,11535	8,72550	0,000000
Body temperature	0,235265	0,054918	1,6634	0,38830	4,28391	0,000121
Age	-0,198669	0,051745	-0,0387	0,01007	-3,83938	0,000453
Smoking	0,194546	0,049121	0,8467	0,21379	3,96057	0,000317
Hyperemia of arches	0,602551	0,081754	1,2697	0,17227	7,37028	0,000000
Condition of submandibular lymph nodes	0,217881	0,076536	0,5916	0,20783	2,84679	0,007084

Рис. 2. Результат отримання значущих факторів для прогнозу прогресування хронічного тонзиліту у групі жінок (ПХТЖ) при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0

Regression Summary for Dependent Variable: RRChTPM (1 in Men)						
R= ,96411943 R ² = ,92952628 Adjusted R ² = ,90857463						
F(11,37)=44,365 p<,00000 Std.Error of estimate: ,71054						
N=49	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(37)	p-value
Intercept			-80,1170	11,78947	-6,79564	0,000000
Sanitation of the oral cavity	0,171259	0,049013	0,7981	0,22842	3,49415	0,001252
ASL-O	0,132941	0,057024	0,0076	0,00325	2,33132	0,025291
CRP	0,185014	0,049577	0,3758	0,10069	3,73184	0,000637
ESR	0,252606	0,048422	0,1199	0,02298	5,21671	0,000007
WBC level	0,101707	0,046509	0,1080	0,04940	2,18684	0,035153
Presence of caseous detritus in lacunae	0,453378	0,046045	0,9374	0,09520	9,84643	0,000000
Body temperature	0,341393	0,047585	2,2506	0,31369	7,17440	0,000000
Age	-0,231221	0,048340	-0,0340	0,00712	-4,78319	0,000028
Smoking	0,231892	0,050696	1,0899	0,23826	4,57419	0,000052
Hyperemia of arches	0,298603	0,071416	0,7454	0,17829	4,18119	0,000170
Condition of submandibular lymph nodes	0,437910	0,066124	0,9702	0,14650	6,62260	0,000000

Рис. 3. Результат отримання значущих факторів для прогнозу прогресування хронічного тонзиліту у групі чоловіків (ПХТЧ) при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0 без фактора «РФ»

На основі отриманих результатів багатофакторного регресійного аналізу прогнозу ризику прогресування ХТ, які наведені на рис. 2 та рис. 3, будемо математичну модель для визначення коефіцієнта ризику прогресування ХТ (КРПХТ) для чоловіків та жінок:

$$\text{КРПХТЧ} = 0,7981 \cdot X_1 + 0,0076 \cdot X_2 + 0,3758 \cdot X_3 + 0,1199 \cdot X_4 + 0,1080 \cdot X_5 + 0,9374 \cdot X_7 + 2,22506 \cdot X_8 - 0,0340 \cdot X_9 + 1,0899 \cdot X_{10} + 0,7454 \cdot X_{11} + 0,9702 \cdot X_{12} - 80,1170;$$

$$\text{КРПХТЖ} = 0,9311 \cdot X_1 + 0,0085 \cdot X_2 + 0,3078 \cdot X_3 + 0,0910 \cdot X_4 + 0,1072 \cdot X_5 + 0,1603 \cdot X_6 + 1,0065 \cdot X_7 + 1,6634 \cdot X_8 - 0,0387 \cdot X_9 + 0,8467 \cdot X_{10} + 1,2697 \cdot X_{11} + 0,5916 \cdot X_{12} - 58,7421,$$

де КРПХТЧ – коефіцієнт ризику прогресування ХТ у чоловіків;

КРПХТЖ – коефіцієнт ризику прогресування ХТ у жінок;

X1- X12 – відібрані фактори ризику прогресування ХТ з коефіцієнтами регресії; -80,1170 – константа у групі чоловіків;

-58,7421 – константа у групі жінок.

Щоб оцінити якість нашої регресійної моделі для кожної із груп, наступним етапом був проведений аналіз залишкових відхилень шляхом побудови їх гістограм (рис. 4, рис. 5). Згідно з результатами гістограм відзначаємо, що залишкові відхилення розподілені симетрично, наближаючись до кривої нормального розподілу залишків. Це дає підстави

Оригінальні дослідження

стверджувати, що розподіл на відповідність нормальному закону розподілу не відхиляється.

Таблиця 1

Значущі фактори ризику прогресування хронічного тонзиліту

Назва факторів	Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Факторні діапазони та назви їх можливих варіантів	Числові значення факторних діапазонів
Санация ротової порожнини	X1	Так	0
		Ні	1
АСЛ-О	X2	Не підвищений	0
		Підвищений	1
СРБ	X3	Не підвищений	0
		Підвищений	1
РФ	X4	Не підвищений	0
		Підвищений	1
Рівень ШОЕ	X5	Норма	0
		Підвищений	1
Рівень лейкоцитів	X6	Нормальний	0
		Підвищений	1
Наявність казеозного детриту в лакунах	X7	Відсутність вмісту в лакунах	0
		Тільки поодинокі казеозні «пробки»	1
		Помірне виділення з лакун казеозу і гною без натискування на тканину	2
		Гнійний вміст у лакунах	3
Температура тіла	X8	Нормальна температура	0
		Субфебрильна	1
		Біля 38° С	2
		> 38° С	3
Вік	X9	18-30	3
		30-40	2
		40-50	1
Паління	X10	Ні	0
		Так	1
Гіперемія піднебінних дужок	X11	Немає	0
		Легко виражена	1
		Незначна	2
		Виражена	3
Стан підщелепних лімфатичних вузлів	X12	Не збільшені	0
		Поодинокі	1
		Двобічно	2
		Дві і більше групи	3

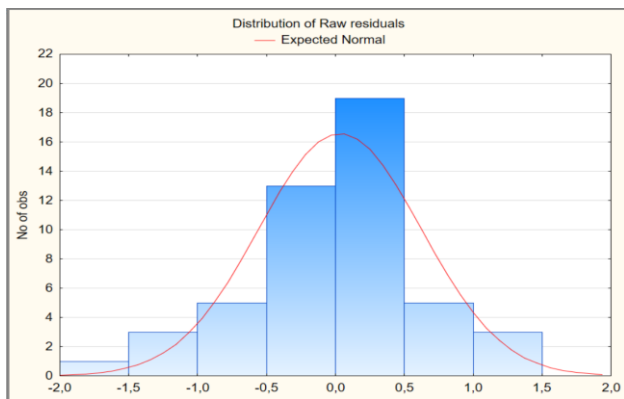


Рис. 4. Гістограма залишкових відхилень багатфакторної регресійної моделі прогнозу ризику прогресування ХТ у групі чоловіків

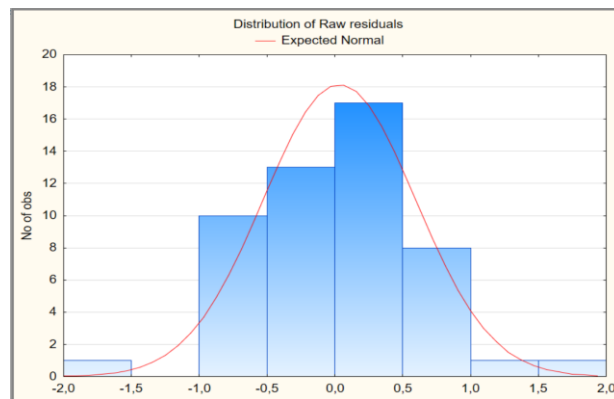


Рис. 5. Гістограма залишкових відхилень багатфакторної регресійної моделі прогнозу ризику прогресування ХТ у групі жінок

На основі отриманих даних побудовано нормально-ймовірнісний графік кожної із досліджуваних груп для додаткового підтвердження нормальному закону розподілу залишкових відхилень (рис. 6, рис.7). Оскільки систематичні відхилення від нормально-ймовірнісної прямої відсутні, робимо висновок, що залишкові відхилення розподілені за нормальним законом розподілу.

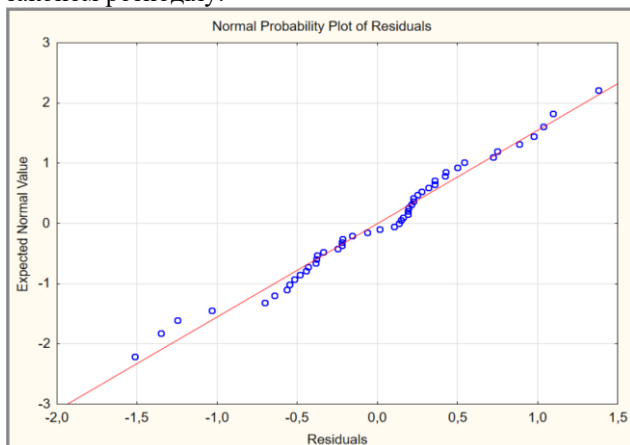


Рис.6. Нормально-ймовірнісний графік залишкових відхилень багаторефакторної регресійної моделі прогнозу ризику прогресування ХТ у групі чоловіків

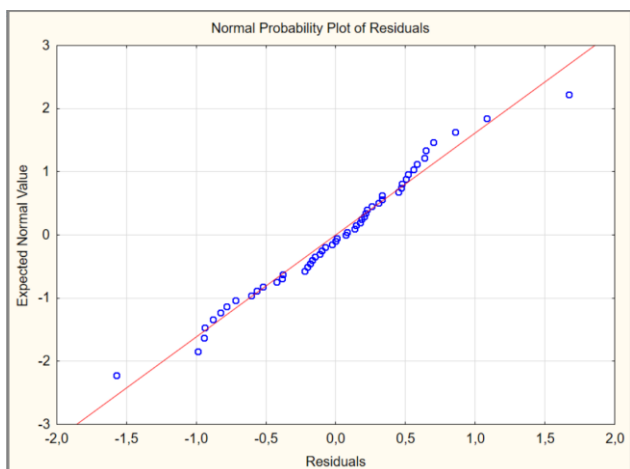


Рис.7. Нормально-ймовірнісний графік залишкових відхилень багаторефакторної регресійної моделі прогнозу ризику прогресування ХТ у групі жінок

Побудова діаграми розсіювання дає можливість перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень (рис. 8, рис. 9).

Оскільки залишки відносно прогнозованих значень в обох групах досліджуваних розсіяні хаотично, це вказує на відсутність залежності від прогнозованих величин ризику прогресування ХТ. Таким чином, робимо висновок, що отримана модель прогнозу ризику прогресування ХТ є якісною та адекватною.

Для оцінки прийнятливості моделі в цілому, останнім етапом був проведений аналіз ANOVA для обох груп досліджуваних (рис. 10, рис. 11). Отримані дані свідчать про високий рівень прийнятливості моделі прогнозу ризику прогресування ХТ у цілому,

оскільки рівень значущості $p < 0,001$, а сама модель буде працювати краще, ніж простий прогноз, використовуючи середні значення.

Для додаткового оцінювання якості математичної моделі КРПХТ проаналізовано коефіцієнт детермінації Нейджелкерка (R^2), який показує, яка частина факторів врахована при прогнозуванні. Його розглядають як універсальну міру зв'язку однієї випадкової величини з іншими. Коефіцієнт детермінації змінюється від 0 до 1. Чим ближче його значення до «1», тим більш якісна багаторефакторна регресійна модель. У запропонованій математичній моделі КРПХТ у групі чоловіків коефіцієнт детермінації становив $R^2=0,929$ (у програмі Statistica 10.0 $R^2=,92952628$ (рис. 3)), у групі жінок – $R^2=0,9188$ (у програмі Statistica 10.0 $R^2=,91881836$ (рис. 2)). Отже, у нашому випадку 92,9 % факторів враховано в моделі прогнозу ризику прогресування ХТ у групі чоловіків та 91,88 % факторів у групі жінок.

Коефіцієнт детермінації вказує, наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель.

Результат порівняльного аналізу багаторефакторних моделей прогнозу ризику прогресування хронічного тонзиліту у групі чоловіків та жінок наведено у таблиці 2.

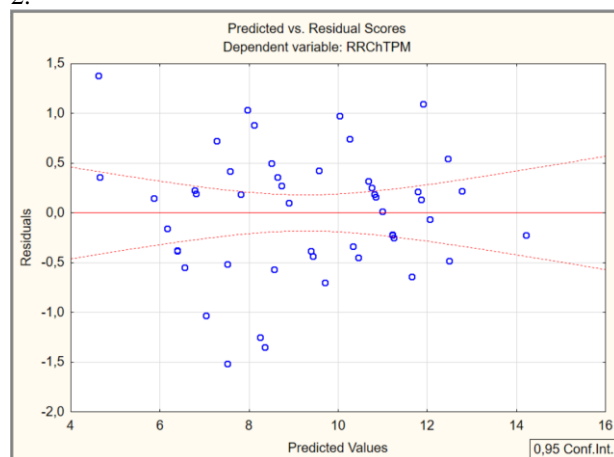


Рис. 8. Діаграма розсіювання залишкових відхилень багаторефакторної регресійної моделі прогнозу ризику прогресування ХТ у групі чоловіків

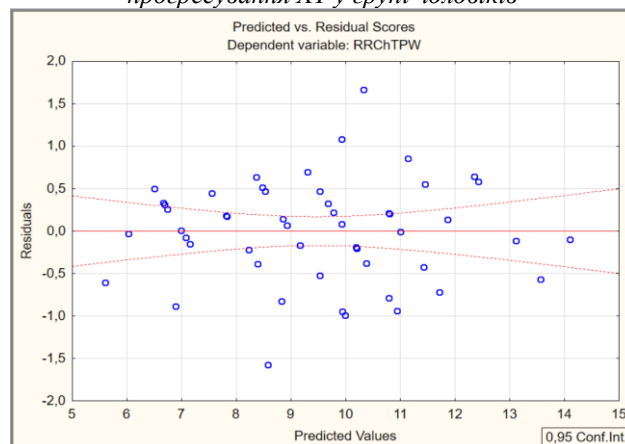


Рис. 9. Діаграма розсіювання залишкових відхилень багаторефакторної регресійної моделі прогнозу ризику прогресування ХТ у групі жінок

Оригінальні дослідження

Analysis of Variance; DV: RRChTPM (1 in Men)					
Effect	Sums of Squares	df	Mean Squares	F	p-value
Regress.	246,3814	11	22,39831	44,36531	0,000000
Residual	18,6799	37	0,50486		
Total	265,0612				

Рис. 10. Аналіз коефіцієнта детермінації багатовфакторної регресійної моделі прогнозу ризику прогресування ХТ у групі чоловіків

Analysis of Variance; DV: RRChTPW (1 in Women)					
Effect	Sums of Squares	df	Mean Squares	F	p-value
Regress.	202,7166	12	16,89305	35,84051	0,000000
Residual	17,9109	38	0,47134		
Total	220,6275				

Рис. 11. Аналіз коефіцієнта детермінації багатовфакторної регресійної моделі прогнозу ризику прогресування ХТ у групі жінок

Таблиця 2

Порівняльний аналіз багатовфакторних моделей КРПХТЧ та КРПХТЖ

№ п/п	Назва фактору	Моделі прогнозування	
		КРПХТЧ	КРПХТЖ
1.	Санація ротової порожнини	0,7981	0,9311
2.	Антистрептолізин-О	0,0076	0,0085
3.	С-реактивний білок	0,3758	0,3078
4.	Ревматоїдний фактор	-	0,0910
5.	Рівень ШОЕ	0,1199	0,1072
6.	Рівень лейкоцитів	0,1080	0,1603
7.	Наявність казеозного детриту в лакунах	0,9374	1,0065
8.	Температура тіла	2,2506	1,6634
9.	Вік	-0,0340	-0,0387
10.	Паління	1,0899	0,8467
11.	Гіперемія піднебінних дужок	0,7454	1,2697
12.	Стан підшелепних лімфатичних вузлів	0,9702	0,5916
13.	Коефіцієнт Нейджелкерка	0,92952628	0,91881836

Результати дослідження та їх обговорення. Використання запропонованої нами математичної моделі, що враховує можливі фактори ризику прогнозу прогресування ХТ і відкидає не значущі фактори, забезпечує можливість завчасного передбачення потенційних ускладнень та вірогідність прогресування захворювання.

Як видно із таблиці 2, із 12 обраних предикторів

ризик прогресування хронічного тонзиліту, використовуючи багатовфакторний регресійний аналіз, моделлю показник «Ревматоїдний фактор» у групі чоловіків було визначено як не значимий і його було видалено із подальшого дослідження.

Ревматоїдний фактор — це аутоантитіла, які вироблені імунною системою. Вони викликають аутоімунні і запальні процеси, помилково завдаючи удару по власних тканинах організму. Також, даний показник використовується для постановки чи підтвердження діагнозу ревматоїдного артриту.

Ревматоїдний артрит — хронічне запальне захворювання, яке уражує спочатку в основному суглоби, а згодом і внутрішні органи (так звана форма артриту з вісцеральними проявами). Це захворювання, як і низка інших ревматологічних процесів відноситься до метатонзиллярних ускладнень, хвороб, що спровоковані прогресуванням хронічного тонзиліту. Згідно з даними джерел літератури, ревматоїдний артрит втричі частіше діагностують у жінок, ніж у чоловіків [13, 14, 15].

На основі цього, запропонована математична модель виключила показник «РФ» із подальшого дослідження у групі чоловіків як такий, що не має достовірної значимості.

Здатність математичної моделі, після розподілення пацієнтів на групи за статевою складовою, відкидати незначимі фактори, які мають низький рівень впливу на процес відповідно до статі, дає можливість більш достовірного прогнозу ризику прогресування захворювання.

Це, у свою чергу, сприяє ранній діагностиці та вибору більш ефективних та менш шкідливих методів лікування ХТ та запобігає можливому розвитку метатонзиллярних ускладнень.

Висновки

1. Використання математичної моделі багатовфакторного регресійного аналізу дає змогу

враховувати найбільш значимі фактори ризику прогресування ХТ залежно від статі.

2. Застосування даної моделі дасть змогу зменшити кількість розвитку потенційних метатонзиллярних ускладнень ХТ та можливість проведення вчасного хірургічного лікування та профілактики захворювання.

3. Отримані результати в майбутньому можуть бути використані для проектування інформаційно-

діагностичної системи оцінювання та прогнозу ризику прогресування ХТ.

Перспективи подальших досліджень. 1. Дослідити прогноз ризику рецидиву інших захворювань ЛОР-органів із використанням багатофакторного регресійного аналізу.

2. Встановити статеві-вікову залежність ризику рецидиву ЛОР-захворювань із використанням математичних моделей прогнозування.

References

1. Bezshapochnyi SB, Polians'ka VP, Zachepylo SV. Klinichna ta mikrobiolohichna efektyvnist' «Bioplazmiku spreiu dlia horla» v likuvanni khronichnykh zapal'nykh zakhvoriuvan' pidnebinnykh myhdalykiv [Clinical and microbiological efficacy of "Bioplasmix Throat Spray" in the treatment of chronic inflammatory diseases of the palatine tonsils]. *Otornolarynholohiia*. 2021;6:33-42. DOI: 10.37219/2528-8253-2021-6-33. (in Ukrainian).
2. Yampol's'ka KYe. Osoblyvosti diahnozyky ta likuvannya ditei z khronichnym tonzylitom i suputn'oiu patolohiieiu zubo-schelepnoi systemy [Features of diagnosis and treatment of children with chronic tonsillitis and concomitant pathology of the dento-maxillary system] [dissertation abstract]. Kharkiv; 2017. 159 p. (in Ukrainian).
3. Bezshapochnyi SB, Loburets' VV, Loburets' AV, Dzhirov OR, Podovzhnii OH. Varianty mistsevoi terapii khronichnoho tonzyl'ofarynhitu dlia dosiahnennia dovhotryvaloï remisii [Options for local therapy of chronic tonsillopharyngitis to achieve long-term remission]. *Otornolarynholohiia*. 2020;3:38-43. DOI: 10.37219/2528-8253-2020-3-38. (in Ukrainian).
4. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga Butrón JL. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clin Otolaryngol*. 2019 Jul;44(4):502-10. DOI: 10.1111/coa.13335.
5. Jovic M, Avramovic V, Vlahovic P, Velickov A, Petrovic V. Expression of CD34 and CD146 vascular markers contributes to the immunological function of the human palatine tonsil. *Histol Histopathol*. 2018 Mar;33(3):261-8. DOI: 10.14670/HH-11-919.
6. Herasymiuk M, Sverstiuk A, Franchuk U. Factors for evaluating the progress of chronic tonsillitis based on multifactor regression analysis. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2024;31(1):26-34. <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1450>.
7. Herasymiuk M, Sverstiuk A, Kit I. Multifactor regression model for prediction of chronic rhinosinusitis recurrence. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2023;LXXVI(5):928-35. DOI: 10.36740/WLek202305106.
8. Musiienko V, Marushchak M, Sverstiuk A, Filipyuk A, Krynytska I. Prediction Factors For The Risk Of Hypothyroidism Development In Type 2 Diabetic Patients. *Pharmacology On Line*. 2021;3:585-94. Available from: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A063_Musiienko.pdf.
9. Musiienko V, Sverstiuk A, Lepyavko A, Mazur L, Danchak S, Lisnianska N. Prediction factors for the risk of diffuse non-toxic goiter development in type 2 diabetic patients. *Pol Merkur Lekarski*. 2022;50(296):94-8. PMID: 35436270.
10. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857. DOI: 10.3390/cells10112857.
11. Singh JA, Saag KG, Bridges SJ, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26. DOI: 10.1002/art.39480.
12. Huang J, Fu X, Chen X, Li Z, Huang Y, Liang C. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2021 Jul 9;12:686155. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686155.

Відомості про автора

Герасимюк М.І. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри отоларингології, офтальмології та нейрохірургії, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Україна. ORCID ID: 0000-0001-8566-7426.

Information about the author

Herasyimiuk M.I. – MD, PhD, Associate Professor of the Otolaryngology, Ophthalmology and Neurosurgery Department, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-8566-7426.

Надійшла до редакції 07.11.24

© М.І. Герасимюк, 2024

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШКІРИ В УМОВАХ ЙОДОДЕФІЦИТУ**В.О. Гончарук, О.Г. Попадинець***Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна*

Ключові слова: йододєфіцит, шкіра, морфофункціональні зміни, вікові особливості, експериментальні щури.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 34-41.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.6

E-mail:
oropadynets@ifnmu.edu.ua



Резюме. Вступ. За даними ВООЗ, патологічні стани, які зумовлені недостатністю йоду, посідають третє місце серед найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань людини. Йододєфіцит може розвиватися незалежно від віку та статі, хоча є взаємозв'язок із географічним місцем проживання, харчовими звичками. Дефіцит йоду порушує синтез тиреоїдних гормонів і, як наслідок, розвивається метаболічний дисбаланс із структурними змінами в організмі. Шкіра, як орган-мішень тиреоїдних гормонів, зазнає морфофункціональних змін, які мають етапність розвитку. Однак обмаль даних наукової літератури щодо комплексного вивчення шкіри в умовах йододєфіциту із морфометричним аналізом у віковому аспекті та залежності від локалізації.

Мета дослідження – прослідкувати морфофункціональні зміни в тонкій та товстій шкірі в динаміці розвитку йододєфіциту в постнатальному онтогенезі.

Матеріал і методи. Експеримент виконано на 50 білих безпородних щурах-самцях (по 25 тварин статево незрілого (3-5 місяців) та статево зрілого (6-8 місяців) віку). По 11 тварин обидвох вікових груп становили 1-шу групу (контроль), по 14 тварин увійшли до другої та третьої дослідних груп із змодельованим йододєфіцитом і забором матеріалу на 60-ту та 90-ту доби експерименту. Матеріал дослідження – депільована шкіра спинки, метатарсальних подушечок, їх гомогенат, кров, сеча. Проведено морфологічне, морфометричне, біохімічне дослідження із статистичною обробкою даних.

Результати дослідження. В умовах йододєфіциту розвиваються набряково-дистрофічні зміни в епідермісі та дермі, які прогресують до 90-ї доби експерименту. При з'ясуванні динаміки цих змін у віковому аспекті та із врахуванням топографічної приналежності встановлено певні особливості. Зокрема, стоншення епідермісу більш виражене в статево незрілих тварин у шкірі метатарсальних подушечок і становить близько 92% ($p < 0,001$) вікової норми, а потовщення дерми тут перевищує контрольний показник на 5,4% ($p < 0,001$). Такі морфометричні параметри зумовлені зміною об'ємної щільності колагенових та еластичних волокон, що, у свою чергу, впливає на стан залоз шкіри. Поряд із цим, змінюється кровопостачання, оскільки морфофункціональних змін зазнає і вазальний компонент.

Висновок. Тиреоїдний дисбаланс, зумовлений дефіцитом йоду, супроводжується порушенням метаболічних процесів в організмі загалом та у складових шкіри, зокрема, не залежно від віку та локалізації і з тенденцією до прогресування морфологічних змін із збільшенням тривалості йододєфіцитного стану.

STRUCTURE AND METABOLISM OF THE SKIN IN IODINE DEFICIENCY**Honcharuk V.O., Popadynets O.H.**

Key words: iodine deficiency, skin, morpho-functional changes, age-related characteristics, experimental rats.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 4 (112). P. 34-41.

Resume. Introduction. According to the World Health Organization, conditions caused by iodine deficiency rank third among the most prevalent non-communicable human diseases. Iodine deficiency occurs regardless of age and gender, although it is attributed to geographic location and dietary habits. Iodine deficiency disrupts thyroid hormone synthesis, resulting in a metabolic imbalance with structural changes in the body. As a target organ for thyroid hormones, the skin undergoes morpho-functional changes in a sequential developmental pattern. However, scientific evidence on a comprehensive study of skin in iodine deficiency, including morphometric analysis from an age-dependent and localized perspective, remains

limited. This study aimed to address this gap.

The aim of the study is to track morpho-functional changes in thin and thick skin throughout the development of iodine deficiency in postnatal ontogenesis.

Material and Methods. The experiment was conducted on 50 white non-pedigree rats, including 25 sexually immature animals (3-5 months old) and 25 sexually mature animals (6-8 months old). Eleven animals from each age group constituted the control group (Group 1). In contrast, 14 animals from each age group were allocated to the experimental groups (Groups 2 and 3) and exposed to iodine deficiency. Tissue samples were collected on days 60 and 90 of the experiment. The research material included depilated skin from the back and metatarsal pads, their homogenates, and blood and urine samples. Morphological, morphometric, and biochemical analyses were conducted using statistical data processing.

Results. In iodine deficiency, edematous-dystrophic changes developed in the epidermis and dermis, progressing to day 90 of the experiment. Specific features were identified by examining the dynamics of these changes from an age-related perspective and considering their topographic location. The thinning of the epidermis was more pronounced in immature animals in the metatarsal pad skin, being approximately 92% of the age norm ($p < 0.001$) and the dermal thickening in this area exceeded the control value by 5.4% ($p < 0.001$). These morphometric parameters were due to changes in the volumetric density of collagen and elastic fibers affecting the skin glands. Alongside these changes, the blood supply was also altered as the vascular component underwent morpho-functional changes.

Conclusion. Thyroid imbalance caused by iodine deficiency is associated with disruptions in metabolic processes throughout the body, specifically within the skin. These changes occur regardless of age and location and tend to progress with the duration of iodine deficiency.

Вступ. Близько 2 мільярдів людей в усьому світі зазнають йододефіциту, 50 мільйонів мають симптоми [1]. Цей мікроелемент є складовим компонентом гормонів щитоподібної залози (T_3 , T_4), які є ключовими регуляторами гомеостазу шкіри [2, 3, 4, 5]. Досліджено, що в пацієнтів із середньотяжким та тяжким клінічним перебігом дерматозу є порушення гіпофізарно-тиреїдної системи, що пов'язано із проживанням в умовах недостатності йоду [6]. Шкіра, як орган-мішень тиреоїдних гормонів, зазнає морфологічних змін, які мають етапність розвитку [2, 7]. Однак обмаль даних наукової літератури щодо комплексного вивчення шкіри в умовах йододефіциту із морфометричним аналізом у віковому аспекті та залежності від локалізації.

Мета дослідження – прослідкувати морфологічні зміни в тонкій та товстій шкірі в динаміці розвитку йододефіциту в постнатальному онтогенезі.

Матеріал і методи. Шматочки шкіри, взяті із попередньо епільованої міжлопаткової ділянки спини та вентральної поверхні кінцівок (метатарсальні подушечки), їх гомогенат, кров, сеча. Стан йододефіциту змодельовано згідно з методикою [8]. Усі маніпуляції проводилися з ретельним дотриманням правил гуманного поводження з тваринами. Експеримент виконано на 50 білих безпородних щурах-самцях (по 25 тварин статево незрілого (3-5 місяців) та статево зрілого (6-8 місяців) віку). По 11 тварин обидвох вікових груп становили 1-шу групу (контроль), по 14 тварин увійшли до другої та третьої дослідних груп із змодельованим йододефіцитом і забором матеріалу на

60-ту та 90-ту доби експерименту. Проведено морфологічне (світлооптичне та ультраструктурне), морфометричне, біохімічне дослідження із статистичною обробкою даних [9].

Результати дослідження та їх обговорення. Тиреоїдний статус статево незрілих тварин 1-ї групи: ТТГ $0,10 \pm 0,01$ мкМО/мл ($p < 0,01$), T_3 $3,64 \pm 0,13$ нмоль/л ($p < 0,01$), T_4 $74,59 \pm 2,51$ нмоль/л ($p < 0,01$); у статево зрілих – $0,08 \pm 0,00$ мкМО/мл ($p < 0,01$), $2,17 \pm 0,13$ нмоль/л ($p < 0,001$), $55,90 \pm 2,67$ нмоль/л ($p < 0,01$), відповідно. Вміст холестерину в умовах вікової норми становить: у статево незрілих щурів $1,61 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,01$), у статево зрілих – $1,36 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,01$). Йодурія у статево незрілих тварин 1-ї групи становить $96,69 \pm 4,74$ мкг/л, у статево зрілих тварин – $99,07 \pm 4,93$ мкг/л ($p < 0,01$). Вміст оксипроліну у гомогенаті шкіри тварин 1-ї групи становить: у статево незрілих – $69,79 \pm 2,53$ мкмоль/л ($p < 0,01$), у статево зрілих – $68,08 \pm 3,13$ мкмоль/л ($p < 0,01$). Вміст еластази в гомогенаті шкіри тварин 1-ї групи становить: у статево незрілих – $0,03 \pm 0,00$ мг/л ($p < 0,001$), у статево зрілих – $0,03 \pm 0,00$ мг/л.

Динаміку зміни об'ємної щільності колагенових та еластичних волокон у шкірі спинки та метатарсальних подушечок тварин статево незрілого та статево зрілого віку продемонстровано на рис. 1, 2, 3, 4.

Ширина кінцевих секреторних відділів сальних залоз у статево незрілих тварин 1-ї групи на 4-му та 5-му місяці становить $49,88 \pm 1,61$ мкм ($p < 0,001$) та $51,49 \pm 1,64$ мкм ($p < 0,001$), у статево зрілих на 7-му та 8-му місяці – $58,09 \pm 4,32$ мкм ($p < 0,001$) та $59,73 \pm 2,24$ мкм ($p < 0,01$).

Ширина кінцевих секреторних відділів потових

Оригінальні дослідження

залоз у статевонезрілих тварин 1-ї групи на 4-му та 5-му місяцях становить $32,90 \pm 4,04$ мкм ($p < 0,001$) та $33,12 \pm 1,16$ мкм ($p < 0,001$), у статевозрілих на 7-му та 8-му місяцях – $33,40 \pm 3,03$ мкм ($p < 0,001$) та $33,51 \pm 3,34$ ($p < 0,001$) відповідно.

Індекс дегрануляції мастоцитів у шкірі спинки тварин 1-ї групи на 4-му та 5-му місяцях становить $0,16 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), на 7-му та 8-му місяцях – $0,14 \pm 0,01$ ($p < 0,001$).

Індекс дегрануляції мастоцитів у шкірі метатарсальних подушечок тварин 1-ї групи на 4-му та 5-му місяцях становить $0,19 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), на 7-му та 8-му місяцях – $0,19 \pm 0,02$ та $0,17 \pm 0,02$.

Динаміку зміни параметрів гемокапілярів шкіри спинки та метатарсальних подушечок тварин статевонезрілого та статевозрілого віку продемонстровано на рис. 5, 6.

Тиреоїдний статус статевонезрілих тварин 2-ї групи: ТТГ $0,17 \pm 0,01$ мкМО/мл ($p < 0,01$), Т₃ $3,56 \pm 0,26$ нмоль/л ($p < 0,001$), Т₄ $76,74 \pm 5,84$ нмоль/л ($p < 0,01$); у статевозрілих – $0,12 \pm 0,01$ мкМО/мл ($p < 0,01$), $2,98 \pm 0,26$ нмоль/л ($p < 0,01$), $67,39 \pm 4,67$ нмоль/л ($p < 0,01$), відповідно. Вміст холестерину на 60-ту добу експерименту становить: у статевонезрілих щурів $1,66 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,01$), у статевозрілих – $1,40 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,01$). Йодурія у статевонезрілих тварин

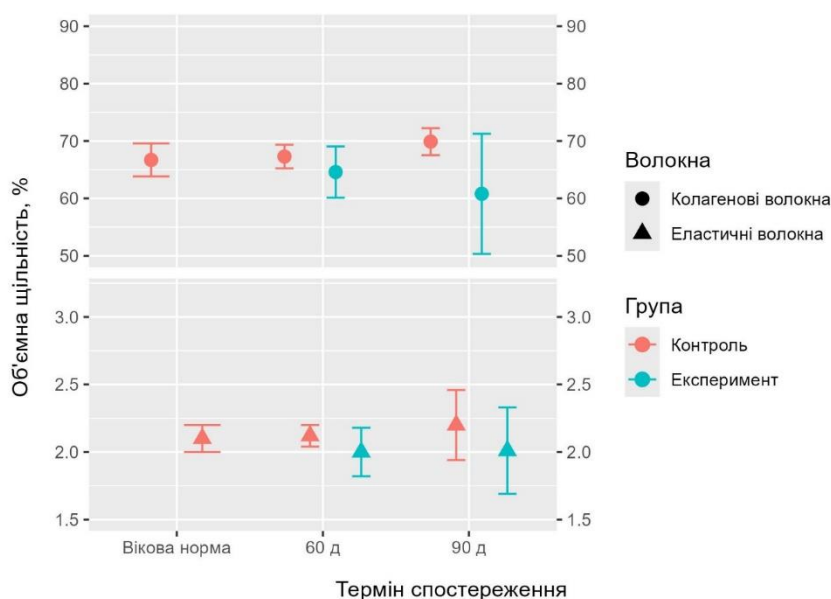


Рис. 1. Динаміка зміни об'ємної щільності колагенових та еластичних волокон у шкірі спинки статевонезрілих тварин на етапах експерименту

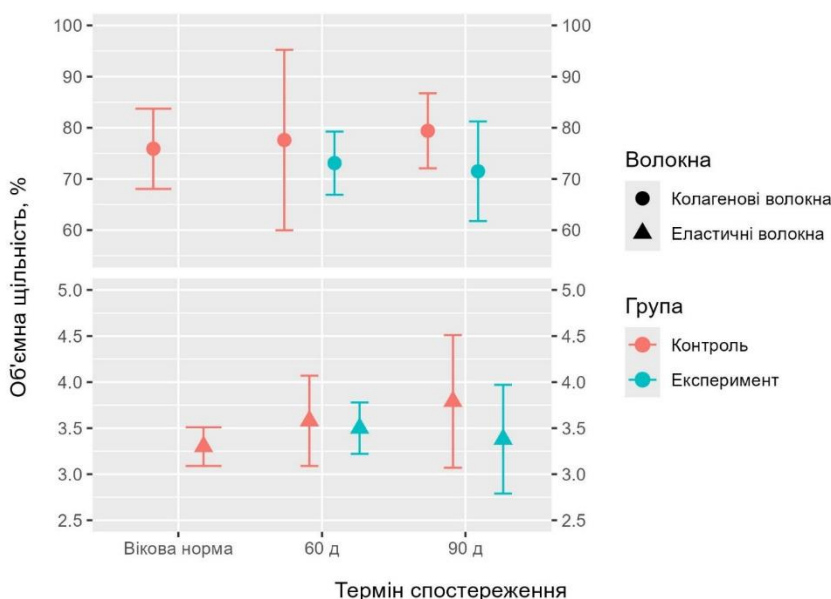


Рис. 2. Динаміка зміни об'ємної щільності колагенових та еластичних волокон у шкірі метатарсальних подушечок статевонезрілих тварин на етапах експерименту

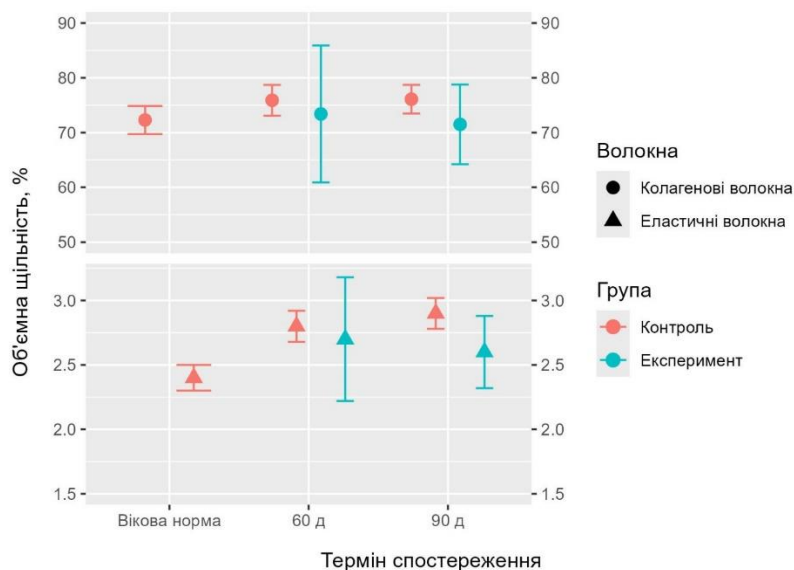


Рис. 3. Динаміка зміни об'ємної щільності колагенових та еластичних волокон у шкірі спинки статевозрілих тварин на етапах експерименту

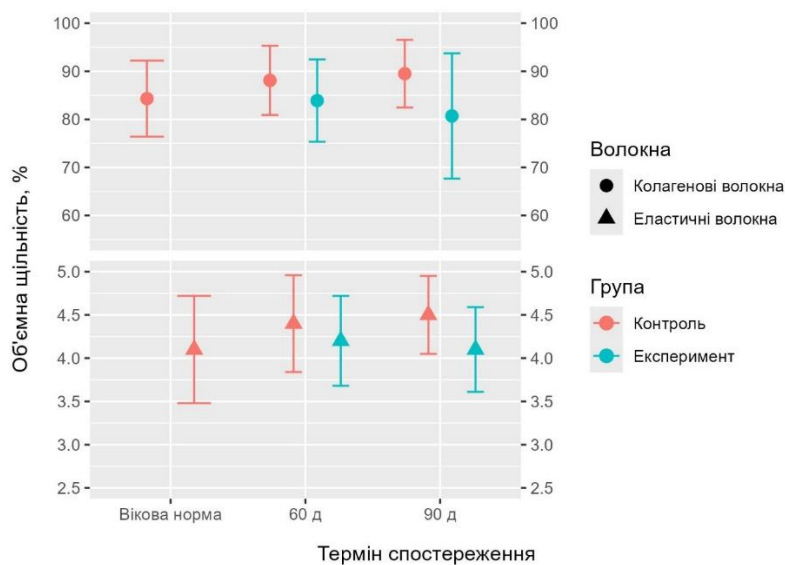


Рис. 4. Динаміка зміни об'ємної щільності колагенових та еластичних волокон у шкірі метатарсальних подушечок статевозрілих тварин на етапах експерименту

цієї дослідної групи становить $2,71 \pm 0,20$ мкг/л, у статевозрілих тварин – $3,80 \pm 0,37$ мкг/л ($p < 0,01$).

У гістопрепаратах помітні пласти десквамованого роз'єднаного шару, в епідермісі порушена чіткість стратифікації. Волокнистий компонент та основна речовина дерми набрякли. Пілосебацеозний комплекс та потові залози оточені локусами оптичного просвітлення (рис. 7). При ультраструктурному аналізі в цитоплазмі кератиноцитів є розширені мембранні органели. У фібробластах ядра з інвагінаціями нуклеолеми, мітохондрії округлі, їх матрикс просвітлений. Люменальна поверхня ендотеліоцитів гемокапілярів утворює випини у просвіт судин, базальна мембрана розширена (рис. 8). Гістологічна

картина стану шкіри спинки та лапок у тварин 2-ї групи підтверджується результатами морфометричного аналізу. Так, епідерміс спинки у статевонезрілих тварин стоншується на 2,4% ($p < 0,001$), тоді як у статевозрілих тварин – на 0,4% ($p < 0,001$). ($p < 0,001$). Епідерміс і дерма метатарсальних подушечок у статевонезрілих тварин незначно потовщується – на 1,2% ($p < 0,001$) та 1,7% відповідно ($p < 0,05$), а у статевозрілих на 1,1% ($p < 0,001$) стоншується порівняно з віковою нормою, як і дерма – на 2,3% ($p < 0,01$). Структурні перетворення в дермі супроводжуються зміною показників об'ємної щільності колагенових та еластичних волокон (рис. 1-4). Вміст оксипроліну в гомогенаті шкіри тварин 2-ї групи

Оригінальні дослідження

становить: у статевонезрілих – $71,75 \pm 5,59$ мкмоль/л ($p < 0,01$), у статевозрілих – $68,06 \pm 4,63$ мкмоль/л ($p < 0,01$). Вміст еластази в гомогенаті шкіри тварин 2-ї групи становить: у статевонезрілих та статевозрілих – $0,03 \pm 0,00$ мг/л ($p < 0,01$). Ширина кінцевих секреторних відділів сальних залоз у статевонезрілих тварин 2-ї групи на 4-му місяці становить $48,17 \pm 3,97$ мкм ($p < 0,001$), у статевозрілих на 7-му місяці – $56,40 \pm 5,95$ мкм ($p < 0,01$). Ширина кінцевих секреторних відділів потових залоз у статевонезрілих тварин 2-ї групи на 4-му місяці становить $32,42 \pm 1,08$ мкм ($p < 0,001$), у статевозрілих на 7-му місяці – $33,31 \pm 6,07$ мкм ($p < 0,05$). Індекс дегрануляції мастоцитів у шкірі спинки тварин 2-ї групи на 4-му місяці становить $0,18 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), на 7-му місяці – $0,15 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). Індекс дегрануляції мастоцитів у шкірі метатарсальних подушечок тварин 2-ї групи на 4-му місяці становить $0,20 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), на 7-му місяці – $0,18 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). Зміни параметрів мікросудин у тварин 2-ї групи продемонстровано на рис. 5, 6.

Тиреоїдний статус статевонезрілих тварин 3-ї

групи: ТТГ $0,16 \pm 0,01$ мкМО/мл ($p < 0,01$), Т₃ $3,49 \pm 0,37$ нмоль/л ($p < 0,01$), Т₄ $52,32 \pm 5,47$ нмоль/л ($p < 0,01$); у статевозрілих – $0,23 \pm 0,02$ мкМО/мл ($p < 0,01$), $2,36 \pm 0,16$ нмоль/л ($p < 0,01$), $54,51 \pm 3,64$ нмоль/л ($p < 0,01$), відповідно. Вміст холестерину на 90-ту добу експерименту становить: у статевонезрілих шурів $1,68 \pm 0,11$ ммоль/л ($p < 0,01$), у статевозрілих – $1,42 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,001$). Йодурія у статевонезрілих тварин цієї дослідної групи становить $1,8 \pm 0,12$ мкг/л, у статевозрілих тварин – $2,33 \pm 0,21$ мкг/л ($p < 0,01$).

У шкірі дистрофічно-набрякові зміни прогресують, що проявляється на світлооптичному та ультраструктурному рівнях (рис. 9, 10). Порушена структурованість епідермісу, пучки колагенових волокон дерми набряклі. Сальні та потові залози знаходяться в едематозному оточенні. У мікросудинах виявляються явища стазу, сладжу. У фібробластах активований синтетичний апарат. Мастоцити заповнені різнокаліберними гранулами різної електронної щільності.

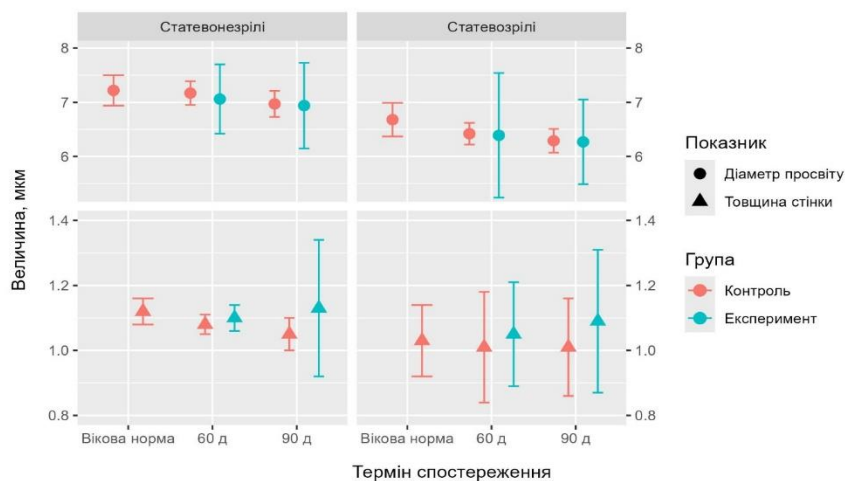


Рис. 5. Динаміка зміни параметрів гемокapілярів шкіри спинки на етапах експерименту

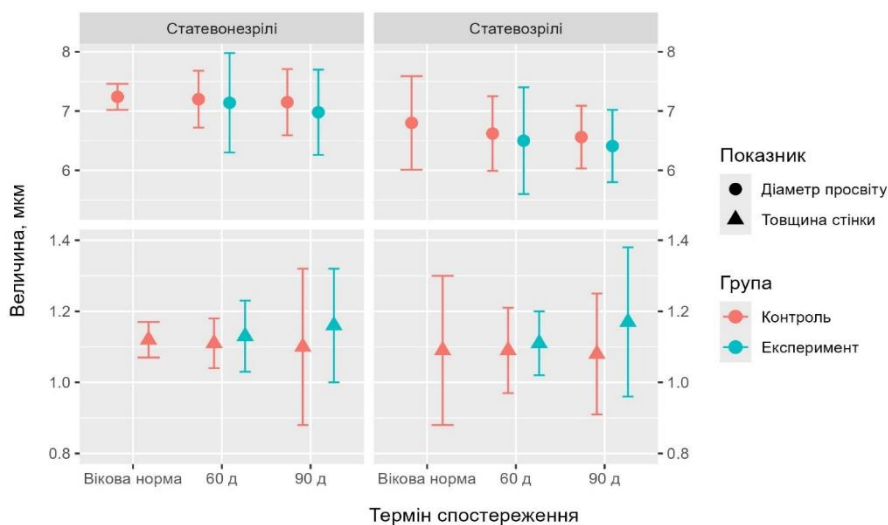


Рис. 6. Динаміка зміни параметрів гемокapілярів шкіри метатарсальних подушечок на етапах експерименту

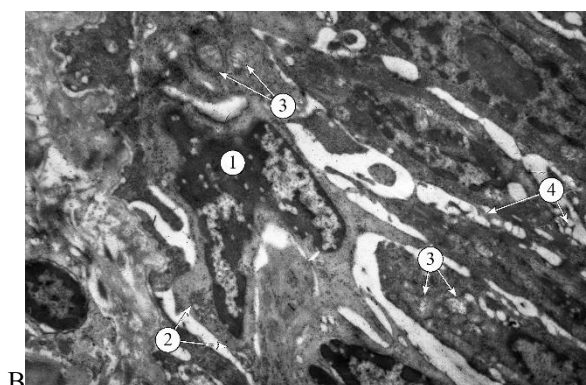
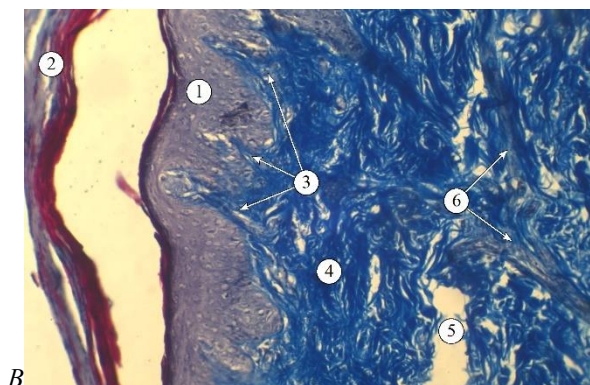
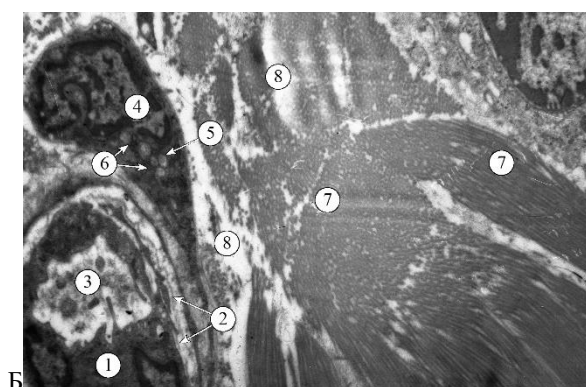
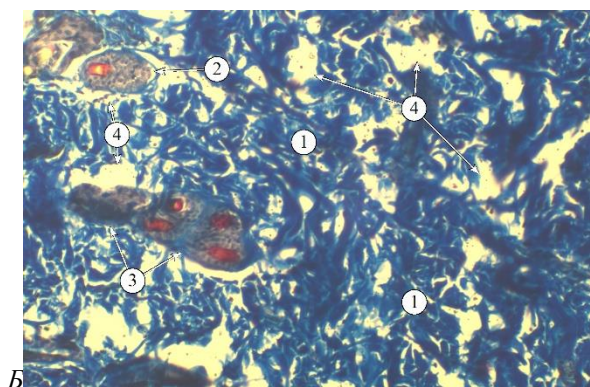
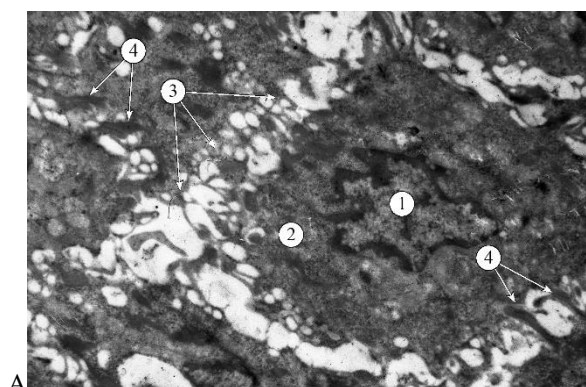
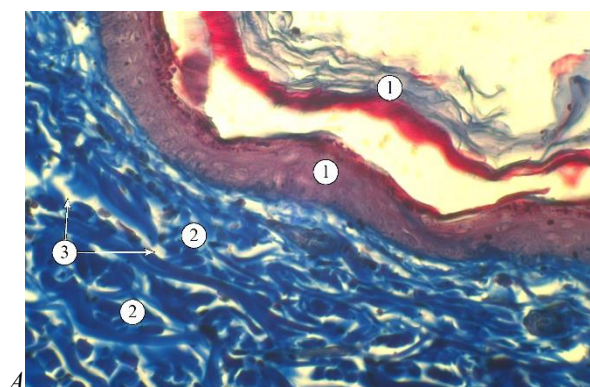


Рис. 7. Гістоструктура шкіри тварин 2-ї групи (60-та доба йододєфіцитного стану): **А.** Шкіра спинки статевозрілої тварини: 1 – епідерміс, 2 – колагенові волокна, 3 – набрякові процеси в дермі; **Б.** Дерма спинки статевозрілої тварини: 1 – колагенові волокна, 2 – сальні залози, 3 – пілосебацеозний комплекс, 4 – набряк у дермі; **В.** Шкіра метатарсальних подушечок статевозрілих тварин: 1 – епідерміс, 2 – пласт роз'єдного шару, 3 – сосочки дерми, 4 – колагенові волокна, 5 – основна речовина дерми, 6 – вивідна протока потової залози. **А, Б, В** – забарвлення за Масоном, зб. **А** x400, **Б, В** x200

Рис. 8. Ультроструктура шкіри в умовах йододєфіциту (60-та доба): **А.** Кератиноцити епідермісу спинки статевозрілої тварини: 1 – ядро, 2 – цитоплазма, 3 – ості, 4 – десмосомні контакти; **Б.** Дерма спинки статевозрілої тварини: 1 – ендотеліоцит, 2 – базальна мембрана гемокapіляра, 3 – просвіт, 4 – ядро фібробласта, 5 – мітохондрії в цитоплазмі фібробласта, 6 – гранулярна ендоплазматична сітка в цитоплазмі фібробласта, 7 – різнонаправлені пучки колагенових волокон, 8 – аморфна речовина; **В.** Епідерміс метатарсальної подушечки статевозрілої тварини: 1 – ядро кератиноцита, 2 – гранулярна ендоплазматична сітка, 3 – мітохондрії, 4 – ості кератиноцитів. Зб.: **А, Б** 6400, **В** 4800

Епідерміс спинки статевозрілих та статевозрілих тварин стоншується на 2,9 ($p < 0,001$) та 1,9% ($p < 0,001$), відповідно, а дерма потовщується на 1,3% ($p < 0,001$) та 2,8% ($p < 0,001$) відповідно. Епідерміс метатарсальних подушечок статевозрілих тварин стоншений, порівняно з віковою нормою на 7,8% ($p <$

0,001), тоді як у статевозрілих тварин на 0,7% ($p < 0,05$). Дерма перевищує віковий параметр у статевозрілих та статевозрілих тварин на 5,4% ($p < 0,001$) та 3,9% ($p < 0,001$), відповідно.

Оригінальні дослідження

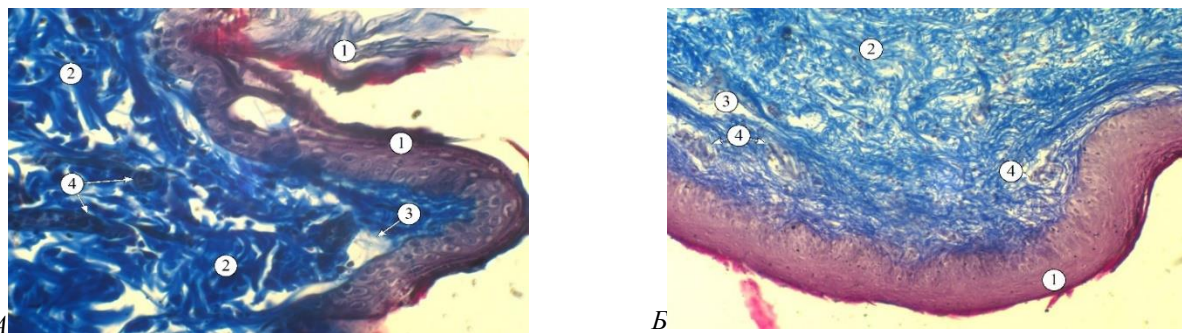


Рис. 9. Гістоструктура шкіри тварин 3-ї групи (90-та доба йододефіцитного стану): А. Шкіра спинки статевонезрілої тварини: 1 – епідерміс, 2 – колагенові волокна, 3 – набрякові процеси в дермі, 4 – вивідні протоки сальних залоз; Б. Шкіра метатарсальної подушечки статевозрілої тварини: 1 – епідерміс, 2 – колагенові волокна, 3 – аморфна речовина, 4 – потові залози. А, Б – забарвлення за Масоном, зб. А х400, Б х200

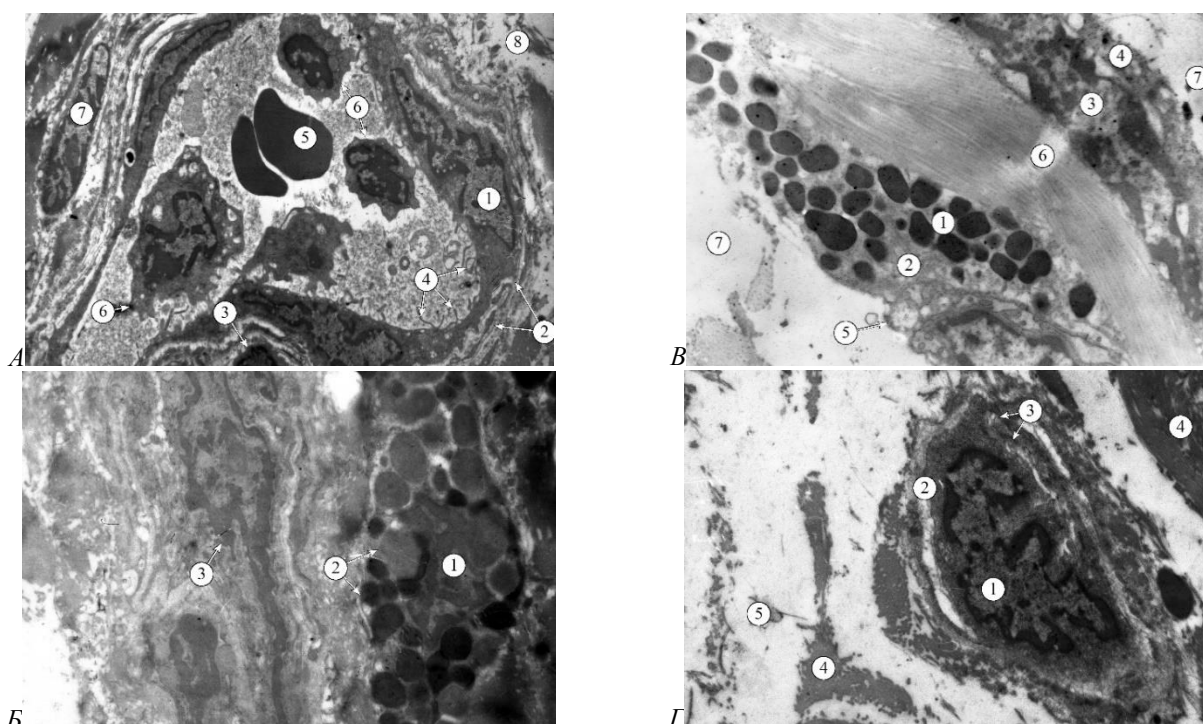


Рис. 10. Ультраструктура шкіри в умовах йододефіциту (90-та доба): А. Фрагмент дерми спинки статевонезрілої тварини: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – базальна мембрана, 3 – ядро гладкого міоцита, 4 – люменальні випини, 5 – еритроцит, 6 – лімфоцит, 7 – ядро фіброблеста, 8 – паравазальна сполучна тканина; Б. Дерма спинки статевозрілої тварини: 1 – ядро мастоцита, 2 – гранули різної електронної щільності, 3 – ядро фіброблеста, 4 – цитоплазма фіброблеста, 5 – фрагмент нерва, 6 – колагенові волокна, 7 – аморфна речовина; Г. Дерма метатарсальної подушечки статевозрілої тварини: 1 – ядро фіброблеста, 2 – цитоплазма фіброблеста, 3 – мітохондрії, 4 – пучки колагенових волокон, 5 – аморфна речовина. Зб.: А 4000, Б, Г 8000, В 6400

Зміни об'ємної щільності волокнистих структур дерми продемонстровано на рис. 1-4.

Вміст оксипроліну в гомогенаті шкіри тварин 3-ї групи становить: у статевонезрілих – $70,93 \pm 6,50$ мкмоль/л ($p < 0,01$), у статевозрілих – $70,65 \pm 7,55$ мкмоль/л ($p < 0,01$). Вміст еластази у гомогенаті шкіри тварин 3-ї групи становить: у статевонезрілих та статевозрілих – $0,03 \pm 0,00$ мг/л ($p < 0,01$).

Ширина кінцевих секреторних відділів сальних залоз у статевонезрілих тварин 3-ї групи на 5-му місяці

становить $46,52 \pm 11,18$ мкм ($p < 0,001$), у статевозрілих на 8-му місяці – $53,18 \pm 10,64$ мкм ($p < 0,001$).

Ширина кінцевих секреторних відділів потових залоз у статевонезрілих тварин 3-ї групи на 5-му місяці становить $30,06 \pm 5,39$ мкм ($p < 0,001$), у статевозрілих на 8-му місяці – $31,32 \pm 7,82$ мкм ($p < 0,01$).

Індекс дегрануляції мастоцитів у шкірі спинки тварин 3-ї групи на 5-му місяці становить $0,19 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), на 8-му місяці – $0,16 \pm 0,03$ ($p < 0,001$).

Індекс дегрануляції мастоцитів у шкірі

метатарсальних подушечок тварин 3-ї групи на 5-му місяці становить $0,22 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), на 8-му місяці – $0,20 \pm 0,02$ ($p < 0,001$).

Динаміка зміни параметрів мікросудин продемонстровано на рис. 5, 6.

Виявлені структурні зміни в тонкій та товстій шкірі тварин обидвох вікових груп підтверджують системність уражень в умовах дефіциту йоду, і, як наслідок, в умовах змін тиреоїдного статусу [10, 11]. Запускається ланцюг метаболічних порушень, однією із ключових ланок якого є порушений ліпідний профіль, що ми спостерігали в ході експерименту [12, 13, 14]. Активна участь мастоцитів, їх дегрануляційні процеси впливають на морфофункціональний стан

дерми, що спостерігали також і інші дослідники в умовах гіпотиреозу [15].

Висновок. Тиреоїдний дисбаланс, зумовлений дефіцитом йоду, супроводжується порушенням метаболічних процесів в організмі загалом та в складових шкіри зокрема, незалежно від віку та локалізації і з тенденцією до прогресування морфологічних змін із збільшенням тривалості йододефіцитного стану.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення в експерименті можливостей корекції та профілактики патологічних змін у шкірі шляхом застосування збалансованого харчування.

References

- Gade A, Hwang JR, Hoegler K, Khan S, Khachemoune A. Therapeutic use of trace elements in dermatology. *Altern Ther Health Med*. 2023;29(4):246-52.
- Costa GM, Araujo SL, Félix Xavier Júnior FA, de Araújo Viana D, Evangelista JSAM. Dermatological manifestations associated with canine hypothyroidism: a review. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*. 2016;10(4):781-97. DOI: 10.5935/1981-2965.20160064.
- Niaz F, Shams N, Meraj L, Ahmed S, Ahmed N, Sheikh I. Skin changes in newly diagnosed cases of hypothyroidism. *JRMC*. 2022;26(1):83-9. DOI: 10.37939/jrnc.v26i1.1762.
- Ruiz-Llorente L, Contreras-Jurado C, Martínez-Fernández M, Paramio JM, Aranda A. Thyroid hormone receptors regulate the expression of microRNAs with key roles in skin homeostasis. *Thyroid*. 2018;28(7):921-32. DOI: 10.1089/thy.2017.0369.
- Srujana B, Narayan Reddy B, Prasad GK. Clinical spectrum of cutaneous manifestations of thyroid disorders in patients attending MediCiti Institute of Medical Sciences. *Indian J Clin Exp Dermatol*. 2016;2(4):146-52. DOI: 10.18231/2455-6769.2016.0006.
- Karvatska YuP. Indicators of the pituitary-thyroid and immune systems in patients with acne from iodine-deficient regions, depending on the severity of dermatosis. *Ukrainian Scientific and Practical Conference with International Participation "Your Dermatological Rebus"*. 2019 April 4-5. Dnipro, Ukraine. Available from: <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/5589>.
- Mancino G, Sibilio A, Luongo C, Di Cicco E, Miro C, Cicatiello AG, et al. The thyroid hormone inactivator enzyme, type 3 deiodinase, is essential for coordination of keratinocyte growth and differentiation. *Thyroid*. 2020;30(7):1066-78. DOI: 10.1089/thy.2019.0557.
- Martínez-Galán JR, Pedraza P, Santacana M, Escobar del Ray F, Morreale de Escobar G, Ruiz-Marcos A. Early effects of iodine deficiency on radial glial cells of the hippocampus of the rat fetus. A model of neurological cretinism. *J Clin Invest*. 1997;99(11):2701-9. DOI: 10.1172/JCI119459.
- Bahrii MM, Dibrova VA, editors. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen'* [Methods of morphological research]. Vinnytsia: Nova knyha; 2016. 328 p. (in Ukrainian).
- Kukharchuk KhM. Kliniko-epidemiolohichni osoblyvosti subklinichnoho hipotyreozy v osib molodoho viku [Clinical and epidemiological features of subclinical hypothyroidism in young people]. *Zdorov'ia suspil'stva*. 2019;8(3):106-11. (in Ukrainian).
- Pan'kiv VI, Yuzvenko Tlu. Vzaiemozv'iazok subklinichnoi dysfunktsii schytopodibnoi zalozy i metabolichnoho syndromu [The relationship between subclinical thyroid dysfunction and metabolic syndrome]. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2017;2:39-43. DOI: 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105577. (in Ukrainian).
- Skrypnyk NV. Metabolic syndrome and hypothyroidism: pathogenetic interrelations, diagnosis, and treatment. *Diabetology, Thyroidology, Metabolic Disorders*. 2017;1:60-3.
- Jung KY, Ahn HY, Han SK, Park YJ, Cho BY, Moon MK. Association between thyroid function and lipid profiles, apolipoproteins, and high-density lipoprotein function. *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1347-53. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.08.015.
- Ranholova T. Non-alcoholic fatty liver disease and hypothyroidism: review of clinical and experimental studies. *Galician Medical Journal*. 2021;28(4):E202142. DOI: 10.21802/gmj.2021.4.2.
- Baccari CG, Falvo S, Lanni A, Di Fiore MM, Cioffi F, Santillo A. Mast cell population and histamine content in hypothyroid rat tissues. *Animals (Basel)*. 2022;12(14):1840. DOI: 10.3390/ani12141840.

Відомості про автора

Гончарук В.О. – асистент кафедри дерматології та венерології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-1461-8130>.

Попадинець О.Г. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-2093-5984>.

Information about the authors

Honcharuk V.O. - Assistant Professor, Department of Dermatology and Venereology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-1461-8130>.

Popadynets O.H. – DMedSc, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-2093-5984>.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА GESTAЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У ДОВОЄННИЙ ЧАС ТА ПІД ЧАС ВІЙСЬКОВОЇ АГРЕСІЇ

О.Ю. Желєзняков

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Ключові слова: гестаційний цукровий діабет, ожиріння, військова агресія.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 42-46.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.7

E-mail:
ou.zhelezniakov@kntmu.edu.ua



Резюме. Вступ. Дослідження проблеми ГЦД у жінок із ожирінням під час військової агресії в Україні на прикладі Харківської області і порівняння отриманих даних з довоєнним часом є актуальним завданням сучасного акушерства.

Мета дослідження - порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням, гестаційний період в яких ускладнився розвитком цукрового діабету, у довоєнний час та під час військової агресії в Харківській області.

Матеріал і методи: проаналізована документація звітів пологового відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» з 2020 року з урахуванням загальної кількості пологів (окремо до військової агресії та під час неї).

Результати дослідження та їх обговорення. До початку військової агресії кількість пологів за 2020-2021 рр. дорівнювала 4102, з яких пологи у вагітних з ожирінням становили 157 випадків, що відповідає 3,83%, пологи в жінок з гестаційним діабетом - 188 (4,58%). Під час війни (2022-2023 рр.) відбулися 2201 пологи, з них у вагітних з ожирінням - 108 (4,91%), з ГЦД - 159 (7,22%). У жінок з ожирінням, в яких під час вагітності був визначений ГЦД, виявлено 112 (2,73%) випадків за період 2020-2021 рр. (перша група) та 89 (4,04%) за період 2022-2023 рр. (друга група), що вказує на збільшення кількості вагітних із ГЦД на тлі ожиріння в 1,48 рази.

Розродження за допомогою кесаревого розтину у вагітних із ожирінням та ГЦД відбулося у 44(39,8%) жінок до початку військової агресії, а в 41 (46,1%) - під час війни. З масою більше 4000 г народилося 35 (31,3%) та 24 (30%) плодів відповідно. Діабетичну фетопатію діагностовано в 36 (32,1%) випадках до війни і в 32 (36%) - під час воєнних дій. У стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 46 (41,1%) немовлят до війни і 43 (48,3%) - під час війни. Серед інших ускладнень новонароджених відзначалася дистоція плечиків, що зумовлена макросомією у 16 (14,3%) та 14 (15,7%) відповідно до та під час воєнних дій; гіпоглікемія у 21 (18,8%) та 18 (20,2%), жовтяниця у 34 (30,4%) та 29 (32,6%), респіраторний дистрес синдром у 11 (9,8%) та 9 (10,1%), ураження ЦНС у 15 (13,4%) та 11(12,3%), відповідно.

Висновки. Серед екстрагенітальної патології у жінок з ожирінням і ГЦД під час воєнного стану підвищилася частота гіпертонічної хвороби (39,3%), патології щитоподібної залози (40,4%), анемія (20,2%), патології зору (19,1%). Серед акушерської патології збільшилася кількість передчасних пологів, макросомії, діабетичної фетопатії, кесаревого розтину. Отримані в нашому дослідженні дані дозволяють краще зрозуміти вплив ГЦД у жінок із ожирінням на акушерські та перинатальні ускладнення та їх розбіжності в довоєнний час і під час військової агресії.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH OBESITY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS BEFORE AND DURING MILITARY AGGRESSION

O.Yu. Zhelezniakov

Key words: gestational diabetes mellitus, obesity, military aggression.

Resume. Introduction. Researching the issue of gestational diabetes mellitus (GDM) in women with obesity during the military aggression in Ukraine on the example of the Kharkiv region and comparing the obtained data with the pre-war period is a relevant task of modern obstetrics.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 4 (112). P. 42-46.

The purpose of the study is to conduct a comparative analysis of the course of pregnancy and childbirth in women with obesity, whose gestational period was complicated by the development of diabetes mellitus, before and during military aggression in the Kharkiv region.

Material and methods. The documentation of reports of the Maternity Department of the Communal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital" was analyzed starting from 2020, taking into account the total number of births (separately before and during military aggression).

Research results and their discussion. Before the start of the military aggression, the number of births in 2020-2021 was 4,102, of which births in pregnant women with obesity accounted for 157 cases, which corresponds to 3.83%, and births in women with gestational diabetes – 188 (4.58%). During the war (2022-2023), there were 2,201 births, of which 108 (4.91%) were in pregnant women with obesity, 159 (7.22%) – with GDM. Among women with obesity who developed GDM during pregnancy, 112 cases (2.73%) were recorded in 2020-2021 (first group) and 89 (4.04%) – in 2022-2023 (second group), which indicates a 1.48-fold increase in the number of pregnant women with GDM on the background of obesity.

Delivery by caesarean section in pregnant women with obesity and GDM occurred in 44 (39.8%) women before the start of the military aggression, and in 41 (46.1%) – during the war. 35 (31.3%) and 24 (30%) infants weighing more than 4,000 g were born, respectively. Diabetic fetopathy was diagnosed in 36 (32.1%) cases before the war and in 32 (36%) during the military actions. 46 (41.1%) babies were born in a state of asphyxia of varying severity before the war and 43 (48.3%) – during the war. Other complications of newborns included shoulder dystocia due to macrosomia in 16 (14.3%) and 14 (15.7%) infants, respectively, before and during the military actions; hypoglycemia in 21 (18.8%) and 18 (20.2%), jaundice in 34 (30.4%) and 29 (32.6%), respiratory distress syndrome in 11 (9.8%) and 9 (10.1%), CNS lesions in 15 (13.4%) and 11 (12.3%), respectively.

Conclusions. Among extragenital pathology in women with obesity and GDM, the frequency of hypertensive disease (39.3%), thyroid gland pathology (40.4%), anemia (20.2%), and vision pathology (19.1%) increased during martial law. Among obstetric pathologies, the number of premature births, macrosomia, diabetic fetopathy, and caesarean sections increased. The data obtained in our study provide a better understanding of the impact of GDM in women with obesity on obstetric and perinatal complications and their differences before and during the military aggression.

Вступ. Незважаючи на воєнний час в Україні, зростає кількість жінок репродуктивного віку з ожирінням, що може бути зумовлено нераціональним харчуванням, незбалансованою їжею, прийомом великої кількості вуглеводів, солодких напоїв, «заїдання» стресів [1]. Ожиріння у вагітних призводить до цілої низки ускладнень вагітності та пологів, до яких відносяться гіпертензивні розлади, гестаційний цукровий діабет, аномалії пологової діяльності, макросомія, фетопатія плода та новонародженого [2, 3, 4]. У світі більше 1 млн. дітей народжуються від матерів із ожирінням, у них у подальшому формуються порушення вуглеводного обміну, цукровий діабет, інсулінорезистентність, ожиріння [5, 6, 7]. Одне із серйозних ускладнень вагітності - гестаційний цукровий діабет (ГЦД) найчастіше розвивається у жінок з ожирінням [8, 9, 10]. ГЦД негативно впливає на стан матері та плода, що потребує в низці випадків призначення інсулінотерапії, а у зв'язку з розвитком діабетичної фетопатії - проведення дострокового розродження шляхом індукції пологової діяльності або кесарева розтину через макросомію для виключення

травматичних ускладнень у пологах, таких як дистоція плечиків плода [11, 12, 13].

Отже, дослідження проблеми ГЦД у жінок із ожирінням під час військової агресії в Україні на прикладі Харківської області і порівняння отриманих даних з довоєнним часом є актуальним завданням сучасного акушерства.

Мета дослідження - проведення порівняльного аналізу перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням, гестаційний період в яких ускладнився розвитком цукрового діабету, у довоєнний час та під час військової агресії в Харківській області.

Матеріал і методи. Проаналізована документація звітів пологового відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» з 2020 року з урахуванням загальної кількості пологів (окремо до військової агресії та під час неї), з них пологів у вагітних з ожирінням та ГЦД з визначенням акушерської та екстрагенітальної патології, ускладнень під час пологів, частоти кесаревого розтину, стану плода та новонародженого. Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою програми Statistica 8.0 на персональному комп'ютері.

Оригінальні дослідження

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами аналізу медичної документації визначено, що до початку військової агресії кількість пологів у КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» за 2020-2021 рр. дорівнювала 4102, з яких пологи у вагітних з ожирінням становили 157 випадків, що відповідає 3,83%, пологи в жінок із гестаційним діабетом - 188 (4,58%). Під час війни (2022-2023 рр.) відбулися 2201 пологи, з них у вагітних з ожирінням - 108 (4,91%), з ГЦД - 159 (7,22%). Привертає увагу те, що під час воєнного стану кількість пологів у КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» скоротилася майже вдвічі (в 1,86 раза). Це зумовлено тим, що Харківська область відноситься до прифронтової зони. У свою чергу, пологи у вагітних із ожирінням збільшилися в 1,28 раза, а з ГЦД - в 1,58 раза.

При проведенні аналізу перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням, в яких під час вагітності був визначений ГЦД, виявлено 112 (2,73%) випадків за період 2020-2021 рр. (перша група) та 89 (4,04%) - за період 2022-2023 рр. (друга група), що вказує на збільшення кількості вагітних із ГЦД на тлі ожиріння в 1,48 раза. Необхідно відзначити, що враховували ожиріння 2-3-го ступеня (ІМТ більше 35), яке відзначалося ще до настання вагітності.

У довоєнний період середній вік жінок із ГЦД на тлі ожиріння був (29,5±4,8) років, з них 47 (41,9%) вагітних - старше 30 років. Під час військової агресії середній вік дорівнював (34,2±3,1) років, вік більше 30 років мали 62 вагітні (69,7%). Отже, вік жінок, що

народжували, з ГЦД та ожирінням старше 30 років збільшився під час війни в 1,7 раза.

За соціальним складом у жінок обох груп переважали домогосподарки, що зумовлено як соціально-економічною ситуацією в Україні, так і військовою агресією. Серед вагітних, які народжували до війни, 74 вагітних (66,07%) були мешканками селищ, що, напевно, зумовлено специфікою обслуговування населення в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», під час військових дій 49 (55,1%) вагітних з ожирінням та ГЦД були з м. Харкова або ВПО з інших міст.

Екстрагенітальну патологію до війни мали 3286 (80,12%) роділь, що може бути зумовлено специфікою роботи багатопрофільної лікарні, куди спрямовують вагітних із соматичною патологією для розродження; під час війни - 2138 (97,14%), що вказує на появу та загострення соматичної патології у вагітних під час військової агресії. Провідне місце посідала ендокринна патологія: до війни - 845 (20,6%), під час війни - 474 (21,5%), серед яких ожиріння траплялося в 18,6% до воєнних дій і 22,7% - під час війни, ГЦД - 22,3% до війни і 33,5% під час війни. При порівнянні іншої екстрагенітальної патології у вагітних до військової агресії та під час неї відзначається зростання в 1,5 раза захворюваність серцево-судинної системи, в 1,3 раза патології щитоподібної залози.

Екстрагенітальні захворювання, які були виявлені у вагітних з ожирінням та ГЦД, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Екстрагенітальні захворювання у вагітних з ожирінням та ГЦД

Екстрагенітальна патологія	До війни (n=112)	Під час війни (n=89)
Захворювання щитоподібної залози	34 (30,4%)	36 (40,4%)*
Патологія зору	10 (8,9%)	17 (19,1%)*
Гіпертонічна хвороба	28 (25%)	35 (39,3%)*
Захворювання серця	26 (23,2%)	18 (20,2%)
Захворювання сечовидільної системи	19 (17%)	21 (23,6%)*
Варикозне розширення вен	9 (8%)	6 (6,7%)
Захворювання ШКТ	7 (6,3%)	8 (9%)
Захворювання опорно-рухового апарату	6 (5,4%)	3 (3,4%)
Захворювання нервової системи	3 (2,7%)	2 (2,3%)
Анемія	11 (9,8%)	18 (20,2%)*

*P<0,05 — при порівнянні груп

Отже, якщо до війни у вагітних з ожирінням та ГЦД переважали захворювання щитоподібної залози (30,4%), серцево-судинної (25%) та сечовидільної (17%) систем, то під час воєнного стану достовірно (P<0,05) збільшилася частота гіпертонічної хвороби (39,3%), патології щитоподібної залози (40,4%), анемія (20,2%), патології зору (19,1%).

При аналізі репродуктивної функції обстежених жінок визначено, що своєчасне менархе настало у 84 (75 %) жінок із ожирінням та ГЦД, які народжували до початку воєнних дій та 67 (75,3%), які народжували під час війни. Порушення менструальної функції протягом репродуктивного періоду життя (альгодисменорея,

олігоменорея, гіперполіменорея) відзначили 34 (30,4 %) та 27 (31,4%) жінок відповідно. Початок статевого життя розпочався більше ніж у половини обстежених пацієнток до 18 років - 58 (51,8 %) та 47 (52,8%). Спостерігалися такі гінекологічні захворювання до війни: лейоміома - у 6 (5,4%) вагітних, аномалії розвитку матки - у 3 (2,7%), лейкоплакія - в 1 (0,9%), патологія шийки матки - в 1 (0,9%) жінки; під час війни кількість жінок із гінекологічною патологією достовірно підвищилася: лейоміому діагностовано в 11 (12,4%), ДЕК на шийці матки - у 6 (6,7%), кіста яєчника - у 3 (3,4%) жінок.

Акушерська патологія в довоєнний час

діагностована у 3352 (81,72%) вагітних, у воєнний час - у 2060 (93,6%). Патологія вагітності представлена таким чином: плацентарна дисфункція до війни - у 377 (9,2%) випадках, під час війни - у 134 (6,1%), прееклампсія до війни - у 304 (7,4%) вагітних, під час війни - 113(5,1%), що може бути зумовлено недостатнім рівнем діагностики [1]. Під час війни суттєво збільшилась кількість передчасних пологів - у 473 (11,5%) та 391 (17,8%) вагітних, відповідно. У 276 (6,7%) жінок до війни та в 159 (7,2%) - під час війни вагітність настала в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Повторнороділь із ожирінням та ГЦД до війни було 50 (44,6%), під час війни - 46 (51,6%). До війни найбільша кількість пологів спостерігалась у жінок з ожирінням та ГЦД віком до 30 років (72 вагітних - 64,3%), а під час війни - 20 (17,9%); переважали жінки віком 36-43 роки, у 12 (11,4%) були треті або четверті пологи. Акушерська патологія у жінок з ожирінням та ГЦД представлена в таблиці 2.

Патологія з боку плода (затримка розвитку, порушення матково-плацентарного комплексу, плацентарна дисфункція) серед жінок з ожирінням та ГЦД до війни і під час вірогідно не змінилися, але спостерігалось збільшення кількості діабетичних фетопатій та, відповідно з цієї причини, кесаревих

розтинів.

Розродження за допомогою кесаревого розтину у вагітних із ожирінням та ГЦД відбулося у 44(39,8%) жінок до початку військової агресії, а в 41 (46,1%) - під час війни. Середній термін розродження у досліджуваних вагітних до війни у середньому дорівнював (36,7±1,8) тижнів та (37,2±1,4) тижнів - під час воєнних дій. У групі жінок, у яких пологи були до війни, народилося 57 (50,9%) хлопчиків та 55 (49,1%) дівчаток, а під час війни - 47 (52,8%) хлопчиків та 42 (47,2%) дівчинки. Маса новонароджених по групах вірогідно не відрізнялась, у середньому дорівнювала 3990±370 г та 4050±410, відповідно. З масою більше 4000 г народилося 35 (31,3%) та 24 (30%) плоди відповідно. Діабетичну фетопатію діагностовано в 36 (32,1%) випадках до війни і в 32 (36%) під час воєнних дій. У стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 46 (41,1%) немовлят до війни і 43 (48,3%) - під час війни. Серед інших ускладнень новонароджених відзначалась дисточія плечиків, що зумовлена макросомією у 16 (14,3%) та 14 (15,7%) відповідно до та під час воєнних дій; гіпоглікемія у 21 (18,8%) та 18 (20,2%), жовтяниця у 34 (30,4%) та 29 (32,6%), респіраторний дистрес синдром у 11 (9,8%) та 9 (10,1%), ураження ЦНС у 15 (13,4%) та 11(12,3%), відповідно (табл. 3).

Таблиця 2

Акушерська патологія у вагітних із ожирінням та ГЦД

Акушерська патологія	До війни (n=112)	Під час війни (n=89)
Тазове передлежання	12 (10,8%)	11 (12,4%)
Рубець на матці	28 (25%)	23 (25,9%)
Плацентарна дисфункція	16 (14,3%)	12 (13,5%)
Істміко-цервікальна недостатність	6 (5,4%)	3 (3,4%)
Кесарів розтин	44 (39,8%)	41 (46,1%)*
Вакуум екстракція	3 (2,7%)	2 (2,3%)
Порушення матково-плацентарного комплексу	19 (17%)	17 (19,%)
Слабкість пологової діяльності	6 (5,4%)	6 (6,8%)
Дистрес плода	13 (11,7%)	10 (11,3%)
Затримка росту плода	3 (2,7%)	2 (2,3%)
Діабетична фетопатія	36 (32,1%)	32 (36%)*
Передчасний розрив плодових оболонок РПО	9 (8,1%)	5 (5,7%)

*P<0,05 — при порівнянні груп

Таблиця 3

Патологія у новонароджених від вагітних із ожирінням та ГЦД

Акушерська патологія	До війни (n=112)	Під час війни (n=89)
Макросомія	35 (31,3%)	24 (30%)
Дисточія плечиків	16 (14,3%)	14 (15,7%)
Діабетична фетопатія	36 (32,1%)	32 (36%)*
Асфіксія новонародженого	46 (41,1%)	43 (48,3%)*
Неспіраторний дистрес синдром	11 (9,8%)	9 (10,1%)
Жовтяниця	34 (30,4%)	29 (32,6%)
Ураження ЦНС	15 (13,4%)	11 (12,3%)

*P<0,05 — при порівнянні груп

Висновки. Отже, найвищий ризик розвитку як гістаційний цукровий діабет, так і ожиріння припадає на вік 35-39 років порівняно з молодшими вагітними

[14]. Вік жінок старше 30 років збільшився під час війни в 1,7 раза; у свою чергу, пологи у вагітних із ожирінням збільшилися в 1,28 раза, а з ГЦД - в 1,58

Оригінальні дослідження

раза, діагностування ГЦД на тлі ожиріння у вагітних - в 1,48 раза. Серед екстрагенітальної патології у жінок з ожирінням і ГЦД під час воєнного стану підвищилася частота гіпертонічної хвороби (39,3%), патології щитоподібної залози (40,4%), анемія (20,2%), патології зору (19,1%). Серед акушерської патології збільшилася кількість передчасних пологів, макросомії, діабетичної фетопатії, кесаревого розтину.

Таким чином, отримані в нашому дослідженні дані дозволяють краще зрозуміти вплив ГЦД у жінок із ожирінням на акушерські та перинатальні ускладнення та їх розбіжності в довоєнний час і під час військової агресії, що частково збігається з даними інших авторів

[15, 16].

Перспектива подальших досліджень. Під час військової агресії зросла кількість вагітних із ожирінням, підвищилася частота ГЦД, патології ШЗ, діабетичної фетопатії, розродження шляхом кесаревого розтину, що дозволяє краще зрозуміти взаємозв'язок цукрового діабету з ускладненнями вагітності та станом плода й новонародженого та потребує подальшого вивчення проблеми ГЦД у жінок із ожирінням з урахуванням стресових факторів та психо-емоційного стану вагітних під час військової агресії.

References

1. Tyshko K, Hnatko O. Osoblyvosti perebihu polohiv u vahitnykh z ozhyrinniam [Features of the course of labor in obese pregnant women]. Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2020;115(1):9-17. DOI: 10.32345/USMYJ.1(115).2020.9-17. (in Ukrainian).
2. Yen IW, Lee CN, Lin MW, Fan KC, Wei JN, Chen KY, et al. Overweight and obesity are associated with clustering of metabolic risk factors in early pregnancy and the risk of GDM. PLoS One. 2019 Dec 3;14(12):e0225978. DOI: 10.1371/journal.pone.0225978.
3. Creanga AA, Catalano PM, Bateman BT. Obesity in Pregnancy. N Engl J Med. 2022 Jul 21;387(3):248-59. DOI: 10.1056/NEJMra1801040.
4. Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, McGranaghan P, Veledar E, Hernandez A. Obstetric outcomes during delivery hospitalizations among obese pregnant women in the United States. Sci Rep. 2022 Apr 27;12(1):6862. DOI: 10.1038/s41598-022-10786-9.
5. Terenda NO, Podil's'ka TI, Kotiash NO, Denefil' OV. Faktory ryzyku ta profilaktyka hestatsiinoho tsukrovoho diabetu [Risk factors and prevention of gestational diabetes mellitus]. Visnyk sotsial'noi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia Ukrainy. 2022;3:68-74. DOI: 10.11603/1681-2786.2022.3.13440 (in Ukrainian).
6. Li G, Wei T, Ni W, Zhang A, Zhang J, Xing Y, et al. Incidence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study in Qingdao, China. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Sep 11;11:636. DOI: 10.3389/fendo.2020.00636.
7. Dalrymple KV, El-Heis S, Godfrey KM. Maternal weight and gestational diabetes impacts on child health. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2022 May 1;25(3):203-8. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000826.
8. Yavir VS, Mellina IM. Nadannia medychnoi dopomohy zhinkam iz hestatsiinym diabetom: vyznachennia zakhvoriuvannia, poshyrenist', faktory ryzyku ta naslidky zakhvoriuvannia [Health care for women with gestational diabetes: definition of the disease, prevalence, risk factors and consequences]. Zdorov'ia zhinky. 2022;6:38-42. (in Ukrainian).
9. Dłuski DF, Ruzsala M, Rudziński G, Pożarowska K, Brzuszkiewicz K, Leszczyńska-Gorzela B. Evolution of Gestational Diabetes Mellitus across Continents in the 21st Century. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(23):15804. DOI: 10.3390/ijerph192315804.
10. Musa E, Salazar-Petres E, Arowolo A, Levitt N, Matjila M, Sferruzzi-Perri AN. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. J Physiol. 2023 Apr;601(7):1287-1306. DOI: 10.1113/JP284139.
11. Klymchuk YuYu. Chastota ta ryzyky vynyknennia nespriyatlyvykh naslidkiv, asotsiiiovanykh z hestatsiinym tsukrovym diabetom u novonarodzhenykh [Frequency and risks of adverse effects associated with gestational diabetes mellitus in newborns]. Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny. 2019;19(2):30-4. DOI: 10.31718/2077-1096.19.2.30. (in Ukrainian).
12. Avramenko TV, Hovsieiev DO, Yavir VS, Mellina IM. Hestatsiinyi diabet: profilaktyka pid chas vahitnosti, skryninh i diahnozyka zakhvoriuvannia: (ohliad) [Gestational diabetes: prevention during pregnancy, screening and diagnosis of the disease : (review)]. Zdorov'ia zhinky. 2021;1:26-32. (in Ukrainian).
13. Lord MG, Has P, Ayers PG, Savitz DA, Esposito MA. Development and internal validation of a predictive model for neonatal morbidity in pregnancies with diabetes. AJOG. 2022;226(1):S218-S219.
14. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. N Engl J Med. 2021 Mar 11;384(10):895-904. DOI: 10.1056/NEJMoa2026028.
15. Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. Diabetes Metab J. 2022 Jan;46(1):3-14. DOI: 10.4093/dmj.2021.0335.
16. Lee M-J, Seo BJ, Kim YS. Why Is Blood Glucose Control Important to Self-Care of Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus? Sustainability. 2022;14(16):9946. <https://doi.org/10.3390/su14169946>.

Відомості про автора

Желєзняков О.Ю. – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 3 Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4667-9191>

Information about the author

Zhelezniakov Oleksandr – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology №3, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4667-9191>

Надійшла до редакції 25.10.24
© О.Ю. Желєзняков, 2024

ВПЛИВ КОРЕКЦІЇ МІКРОБІОМУ КИШКІВНИКА НА ПЕРЕБІГ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Х.Б. Квіт

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра терапії №1, медичної діагностики, гематології та трансфузіології ФПДО, м. Львів, Україна

Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), мікробіота кишечника, дисбіоз, пробіотична терапія, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 47-52.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.8

E-mail: akskris88@gmail.com



Резюме. Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з найпоширеніших хронічних захворювань печінки, що охоплює стани від накопичення жиру до запалення, фіброзу і цирозу. Тісний зв'язок із метаболічним синдромом свідчить про системний характер НАЖХП, адже його перебіг часто супроводжується ожирінням, інсулінорезистентністю, дисліпідемією та артеріальною гіпертензією. У світлі зростаючої поширеності цих станів актуальність пошуку нових підходів до лікування НАЖХП стає дедалі більшою. Роль мікробіоти кишечника в розвитку НАЖХП привертає значну увагу. Зміни у складі мікробіоти асоціюються з порушенням метаболізму та системним запаленням, що сприяє прогресуванню захворювання. Одним із перспективних напрямів лікування є вплив на мікробіом шляхом застосування пробіотиків, які здатні коригувати дисбіоз та зменшувати запальні процеси. У цьому дослідженні було застосовано схему лікування, яка включала *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) та *Bifidobacterium lactis* (BB-12). Ці штами демонструють здатність покращувати стан кишечника, знижувати рівень запалення та нормалізувати метаболізм ліпідів, що є важливими аспектами у лікуванні НАЖХП.

Мета дослідження – оцінити склад мікробіому кишечника в пацієнтів із НАЖХП та визначити вплив пробіотичної терапії на метаболічні та запальні показники, а також ліпідний обмін.

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 152 пацієнти з НАЖХП. Діагноз підтверджували за допомогою інструментальних методів та аналізу біохімічних показників. Композицію мікробіоти оцінювали методом кількісної ПЛР. Пацієнти отримували комбіновану пробіотичну терапію, після чого аналізували зміни мікробіому, біохімічних та ліпідних параметрів.

Результати. У пацієнтів із НАЖХП було зафіксовано дисбаланс мікробіоти зі збільшенням частки *Firmicutes* та *Actinobacteria*. Після терапії спостерігалися позитивні зміни у складі мікробіоти, включаючи зниження індексу F/B. Крім того, покращились показники метаболізму ліпідів, зменшився рівень тригліцеридів і холестерину, а також підвищився рівень ЛПВЩ. Маркери запалення, зокрема високочутливий С-реактивний білок, значно знизились.

Висновки. Дослідження підтверджує зв'язок між дисбіозом мікробіоти та метаболічними порушеннями при НАЖХП. Пробіотична терапія сприяла нормалізації мікробіому, зменшенню запалення та покращенню метаболічних показників, що підтверджує її доцільність як додаткового методу лікування.

THE IMPACT OF GUT MICROBIOME MODULATION ON NAFLD PROGRESSION

Kh.B. Kvit

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD, gut microbiota, dysbiosis, probiotic therapy, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*.

Resume. Introduction. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents a significant health burden worldwide, encompassing a continuum of liver damage ranging from simple fat accumulation to inflammation, fibrosis, and cirrhosis. Its close relationship with metabolic syndrome highlights its systemic nature, as it often coexists with obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia. The growing prevalence of these conditions underscores the need for innovative approaches to manage NAFLD effectively. Emerging evidence suggests that gut microbiota plays a crucial role in NAFLD pathogenesis. Alterations in microbial composition, including an increased Firmicutes/Bacteroides (F/B) ratio, have been

Оригінальні дослідження

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 4 (112). P. 47-52.

associated with metabolic disturbances and inflammatory processes that accelerate liver damage. Consequently, targeting gut microbiota through probiotics offers a promising therapeutic strategy to address these underlying mechanisms. This study focused on Saccharomyces boulardii CNCM I-745, Lactobacillus acidophilus (LA-5), and Bifidobacterium lactis (BB-12), probiotic strains known for their ability to modulate inflammation, restore gut barrier integrity, and optimize lipid metabolism. Their combined administration aims to reduce systemic inflammation and improve biochemical markers in NAFLD patients.

The aim of the study was to explore the composition of gut microbiota in NAFLD patients and evaluate the impact of a combined probiotic intervention on biochemical and inflammatory markers and lipid profiles.

Material and methods. The research involved 152 patients diagnosed with NAFLD, confirmed through imaging techniques and clinical parameters. Standard biochemical analyses and quantitative real-time PCR were used to assess metabolic risk factors and gut microbiota composition. Patients received a combined probiotic regimen, and changes in microbiota, biochemical, and lipid parameters were evaluated.

Results. NAFLD patients exhibited significant gut microbiota dysbiosis, with an elevated proportion of Firmicutes and Actinobacteria. Probiotic therapy resulted in a substantial improvement in gut microbial balance, evidenced by a reduced F/B ratio. Additionally, improvements were observed in lipid metabolism, including reductions in triglycerides and cholesterol, along with an increase in HDL levels. Inflammatory markers such as high-sensitivity C-reactive protein also decreased significantly.

Conclusions. The findings highlight the link between gut microbiota and metabolic disturbances in NAFLD. Probiotic intervention demonstrated a potential to correct dysbiosis, reduce systemic inflammation, and improve metabolic health, suggesting its role as an adjunctive treatment for NAFLD.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з провідних причин хронічних захворювань печінки у світі, що охоплює широкий спектр патологічних станів – від стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу та цирозу печінки [1,2]. Це захворювання тісно пов'язане з компонентами метаболічного синдрому, включаючи ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальну гіпертензію та дисліпідемію [3,4]. У зв'язку з глобальним зростанням поширеності цих станів, НАЖХП перетворилося на одну з найбільш актуальних проблем сучасної гастроентерології та гепатології [5,6].

Роль мікробіому кишечника в розвитку та прогресуванні НАЖХП набуває дедалі більшого значення [7]. Зміни складу мікробіоти вважаються одними з ключових факторів, що сприяють розвитку метаболічних порушень і системного запалення, характерних для НАЖХП [8,9]. У зв'язку з цим використання пробіотиків як засобів корекції дисбалансу мікробіоти та зниження прозапальних процесів стає перспективним напрямом терапії [10].

Saccharomyces boulardii CNCM I-745, завдяки своїм антиоксидантним властивостям і здатності відновлювати бар'єрну функцію кишечника, ефективно знижує рівень системного запалення [11,12]. *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) та *Bifidobacterium lactis* (BB-12) модулюють імунну відповідь, сприяють зниженню ендотоксикозу, а також покращують обмін ліпідів, що є важливими чинниками у патогенезі НАЖХП [13,14]. Крім того, їхнє

комплексне застосування може не лише нормалізувати склад мікробіоти, але й впливати на ключові біомаркери метаболічного ризику, включаючи високочутливий С-реактивний білок, тригліцериди та показники інсулінорезистентності [15,16].

Мета роботи – оцінити особливості складу мікробіому кишечника в пацієнтів із НАЖХП та визначити вплив пробіотичної терапії на біохімічні показники, маркери запалення та ліпідний профіль у пацієнтів із НАЖХП.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебували 152 пацієнти із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), які звертались амбулаторно до терапевтичного відділення ТЗОВ «Агенція «Трускавецькурорт», лікувально-консультативного відділення №1 та №2 ПП «Медичний центр «Інтерсоно». Серед обстежених було 85 жінок (55,9%) та 67 чоловіків (44,1%). Середній вік даної групи пацієнтів з НАЖХП становив 48,63±0,55.

Обстеження хворих проводили із застосуванням загальноклінічних (вивчення анамнезу, збір скарг, загальний огляд з вимірюванням антропометричних показників), біохімічних (АСТ, АЛТ, ГГТП, С-реактивний високочутливий білок, загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди, індекс НОМА, С-реактивний білок високочутливий (hsCRP), інструментальні (УЗД органів черевної порожнини, стеатометрія печінки), бактеріологічні (кількісна полімеразно-ланцюгова реакція в режимі реального часу для визначення мікробіому

кишечнику).

Критеріями включення до дослідження були:

- Наявність у пацієнта НАЖХП на підставі клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

- Згода пацієнта на участь у дослідженні на підставі підписання інформованої згоди.

Дослідження виконували з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.).

Критеріями встановлення діагнозу НАЖХП були дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки та співвідношення між рівнем яскравості печінки та правої нирки, що розраховувалося при визначенні гепато-ниркового індексу (ІРС). Також, проведено стеатометрію печінки, де показник 0,65 дб/см/Мгц свідчив про стадію стеатозу печінки – S1, 0,71-0,76 дб/см/Мгц – S2, 0,77 дб/см/Мгц і більше – S3.

Критеріями встановлення діагнозу НАЖХП було виявлення додатково до ультразвукового обстеження або стеатометрії одного з факторів кардіометаболічних ризиків [16]:

- обвід талії > 102 см для чоловіків та 88 см для жінок;

- артеріальний тиск > 130/85 мм рт. ст. або специфічне медикаментозне лікування від АГ;

- рівень тригліцеридів у плазмі вище 1,70 ммоль/л або специфічне медикаментозне лікування (гіполіпідемічна терапія);

- рівень ліпопротеїдів високої щільності у плазмі крові <1,0 ммоль/л для чоловіків та <1,3 ммоль/л для жінок або специфічне медикаментозне лікування;

- рівень глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л або або HbA1c від 5,7 до 6,4 % (від 39 до 47 ммоль/моль);

- індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) > 2,5;

- рівень високочутливого С-реактивного білка в плазмі крові > 2 мг/л.

Критеріями виключення були лабораторні ознаки інфікування вірусами гепатитів В і С, вживання етанолу в гепатотоксичних дозах (30-40 г етанолу в день), аутоімунний гепатит, медикаментозний гепатит, хвороба Вільсона-Коновалова, запальні захворювання кишківнику, тяжкі супутні захворювання з боку серцево-судинної системи, легень, нирок, злоякісні новоутворення, які могли б супроводжуватись змінами досліджуваних параметрів і здатні, таким чином, вплинути на результати дослідження, психічні захворювання, відмова пацієнта від участі в дослідженні або нездатність пацієнта дотримуватись порад лікаря.

Визначення мікробного складу на рівні мікробного типу проводили шляхом ідентифікації загальної бактеріальної ДНК, а ДНК Бактероїдів, Фірмікутів та

Актинобактерій проводили за допомогою кількісної ПЛП у реальному часі (qRT-PCR), використовуючи ген-орієнтовані праймери. Реакцію ПЛП проводили в термоциклері в режимі реального часу Rotor-Gene 6000 (QIAGEN, Німеччина). Середнє значення Ct отримане від кожної пари було переведено у відсотки за допомогою формули.

Беручи до уваги той факт, що наразі не існує універсальних діапазонів норми для бактеріальних типів, оскільки вони варіюють у досить широких межах і залежать від регіону проживання, харчових звичок та способу життя, це дослідження було проведено 45 практично здоровим добровольцям віком від 18 до 59 років з метою оцінки мікробіому в регіоні, де проводилось дослідження (таб.1).

Таблиця 1

Склад мікробіому у групі обстежених (n=45)

	M	±m
Bacteroides, %	43,8	1,4
Firmicutes, %	35,26	0,89
Actinobacteria, %	7,38	0,41
Firmicutes/Bacteroides index	3,55	0,4

Методи статистичної обробки результатів.

Отримані в процесі дослідження медико-біологічні дані оброблялися за допомогою пакета програми для статистичного аналізу Statistica 11.0 for Windows. Результати представлені у вигляді M±t, де M - середнє значення досліджуваного параметра, m - стандартна помилка середнього. Оцінка достовірності різних середніх величин для незалежних змінних здійснювалась за t-критерієм Стьюдента. Різниця вважалась достовірною при p<0,05. Відповідно до поставлених завдань також був використаний кореляційний аналіз.

Дана робота є частиною НДР «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем у клініці та експерименті» (№ державної реєстрації 0120U002142)

Результати дослідження та їх обговорення

Таблиця 2

Антропометричні та біохімічні показники у пацієнтів із НАЖХП (n=152)

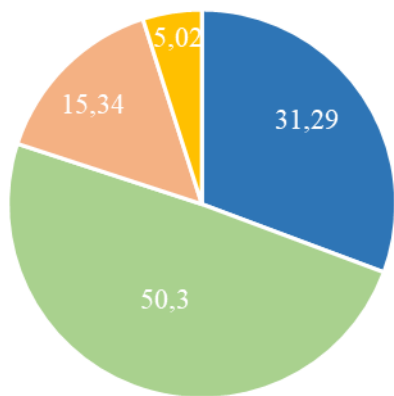
Показник	НАЖХП (n=152)
ІМТ	29,37±0,56
АЛТ, МО/л	43,65±6,09
АСТ, МО/л	44,9±2,23
ГГТ, МО/л	54,45±3,58
Високочутливий СРБ, мг/л	3,5±0,29
ЛФ, МО/л	78,40±4,28
Індекс НОМА	3,6±1,23
ЗХ, ммоль/л	6,2±0,21
ТГ, ммоль/л	2,5±0,36
ЛПВЩ, ммоль/л	1,03±0,06
ЛПНЩ, ммоль/л	3,98±0,17
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,09±0,16

*Примітка: n – кількість пацієнтів у групі

Оригінальні дослідження

За даними таблиці 2, ІМТ перевищував верхню межу норми у пацієнтів із НАЖХП. Також, підвищеними були такі показники, як АЛТ, АСТ, ГГТ, високочутливий С-реактивний білок, індекс НОМА, а також, дані ліпідограми, зокрема, ЗХ,ТГ та ЛПНЩ.

Визначено склад мікробіому у групі пацієнтів із НАЖХП.



■ Bacteroides ■ Firmicutes ■ Actinobacteria ■ F/B index

Рис. 1. Склад мікробіому у групі пацієнтів із НАЖХП (n=152)

Результати, які зображені на рис. 1, демонструють переважання частки Firmicutes серед пацієнтів із НАЖХП (50,3±2,46%). Також, вищим був відсоток Actinobacteria (15,34±2,87). У порівнянні з групою здорових волонтерів, також був вищим показник F/B індексу (5,02±2,61).

З огляду на певні зміни мікробіому, які були відзначені серед пацієнтів із НАЖХП, було призначено терапію, спрямовану на корекцію складу мікробіоти кишківнику. Пацієнти, які не дотримувалися призначеного режиму лікування або не змогли продовжувати терапію через непередбачені обставини чи нові супутні захворювання, були виключені з дослідження. У результаті кількість пацієнтів, які завершили курс лікування, склала 95 осіб.

Курс призначеної комбінованої пробіотичної терапії відображений на рисунку 2.

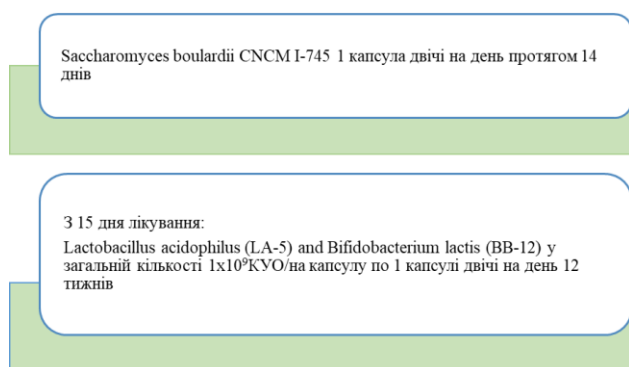


Рис. 2. Дизайн дослідження з метою корекції мікробіому у пацієнтів із НАЖХП

Після завершення лікування було визначено антропометричні та біохімічні показники серед пацієнтів із НАЖХП.

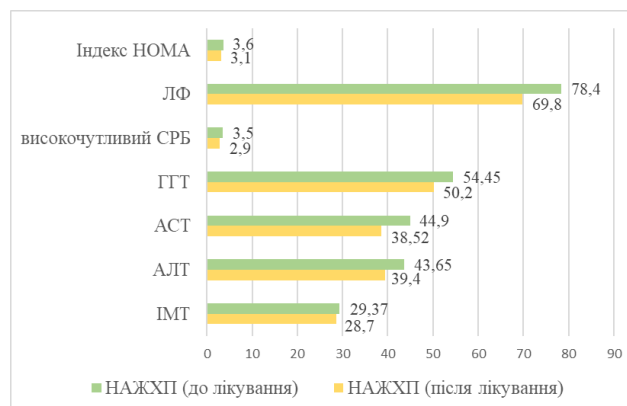


Рис. 3. Біохімічні показники до та після лікування комбінованою пробіотичною терапією у групі пацієнтів із НАЖХП

Після завершення курсу лікування комбінованою пробіотичною терапією у пацієнтів із НАЖХП було відзначено достовірне зниження показників АЛТ (p<0,05), АСТ (p<0,05), високочутливого СРБ (p<0,05) та ЛФ (p<0,05) (Рис. 3).

Також, було цікавим визначити показники ліпідного обміну після завершення курсу лікування.

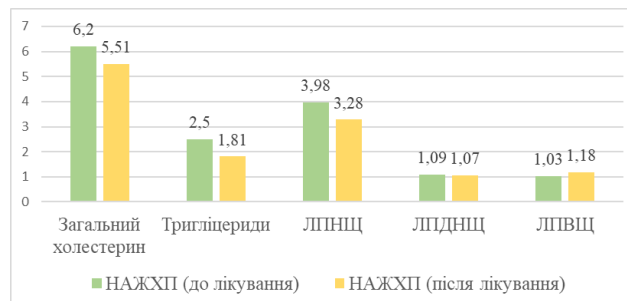


Рис. 4. Дані показників ліпідограми до та після лікування комбінованою пробіотичною терапією у пацієнтів з НАЖХП

За даними, які відображені на рис. 4, простежувалась динаміка зниження маркерів порушення ліпідного обміну після лікування. Зокрема, достовірно знизився показник загального холестерину (p<0,05), тригліцеридів (p<0,05), а також, спостерігалось зростання показника ЛПВЩ (p<0,05).

Метою цієї роботи було визначити склад мікробіому кишківнику у пацієнтів із НАЖХП, окрім цього, важливо було простежити зміни бактерійного складу після завершення комбінованої пробіотичної терапії.

Результати, що відображені на рис. 5, демонструють зміни у складі мікробіому після застосування пробіотичної терапії. А саме, зниження % Firmicutes та Actinobacteria. Також, було відзначено достовірне зменшення F/B індексу (p<0,05).

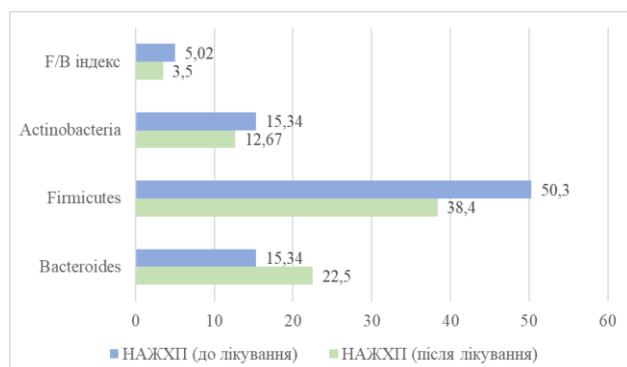


Рис. 5. Склад мікробіому у пацієнтів з НАЖХП до та після лікування комбінованою пробіотичною терапією

Враховуючи зміни мікробіому та біохімічних маркерів після лікування у пацієнтів із НАЖХП, було цікавим визначити ймовірну кореляцію між даними показниками.



Рис. 6. Корелятивні взаємозв'язки між складовими мікробіому, біохімічними та показниками ліпідного обміну у пацієнтів із НАЖХП

На рисунку 6 відображена позитивна кореляція між філотипом бактерій Firmicutes та тригліцидами ($r=0,67$, $p \leq 0,05$), Firmicutes та високочутливим С-реактивним білком ($r=0,72$, $p \leq 0,05$), а також між Actinobacteria та високочутливим С-реактивним білком ($r=0,78$, $p \leq 0,05$).

Зростання Firmicutes та Actinobacteria у відсотковому складі мікробіому може призводити до підвищення рівня даних показників, які належать до

маркерів кардіоваскулярного ризику. Це свідчить про важливу роль мікробіому в розвитку та прогресуванні НАЖХП.

Висновки

1. У пацієнтів із НАЖХП виявлено переважання Firmicutes (50,3%) та Actinobacteria (15,34%), а також підвищений індекс Firmicutes/Bacteroides (5,02), що свідчить про дисбаланс мікробіоти.

2. У пацієнтів із НАЖХП виявлено підвищені рівні АЛТ, АСТ, ГГТ, високочутливого С-реактивного білка, а також показників ліпідного обміну (ЗХ, ТГ, ЛПНЩ), що вказує на значні метаболічні порушення.

3. Призначена комбінована пробіотична терапія сприяла зниженню відсотка Firmicutes та Actinobacteria в мікробіомі пацієнтів із НАЖХП, достовірному зниженню індексу F/B, поліпшенню біохімічних маркерів, а саме, зниженню рівнів ЗХ, ТГ, підвищенню ЛПВЩ та зменшенню маркерів запалення, таких як високочутливий С-реактивний білок.

4. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем Firmicutes та Actinobacteria і маркерами кардіометаболічного ризику, такими як високочутливий С-реактивний білок і тригліциди. Це підтверджує значну роль дисбалансу мікробіоти у розвитку та прогресуванні НАЖХП.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень у цій галузі полягають у глибшому вивченні ролі мікробіому кишечника в патогенезі НАЖХП. Зокрема, необхідно детальніше дослідити взаємозв'язки між складом мікробіоти, метаболічними порушеннями та рівнем системного запалення. Особливу увагу слід приділити специфічним бактеріальним філотипам, які можуть бути як потенційними захисниками, так і тригерами патологічних змін у печінці.

Окрім цього, важливо вивчити тривалий вплив пробіотичної, пребіотичної та синбіотичної терапії на стан мікробіому та метаболічні показники у пацієнтів із НАЖХП. Розширення спектра терапевтичних підходів може включати використання трансплантації мікробіоти від здорових донорів, а також розробку індивідуалізованих методів корекції мікробіоти залежно від вихідного складу мікробіому конкретного пацієнта.

Перспективним напрямом є вивчення впливу змін у мікробіомі на інші системи організму, такі як імунна та ендокринна, що можуть бути залучені до розвитку і прогресування НАЖХП. Це дозволить зрозуміти механізми взаємодії «кишечник-печінка» та знайти нові терапевтичні мішені.

Також важливим аспектом є інтеграція даних мікробіому з біомаркерами метаболічного ризику для створення ефективних моделей прогнозування перебігу НАЖХП та розробки персоналізованих програм лікування. Такий підхід сприятиме поліпшенню результатів терапії та профілактиці ускладнень, пов'язаних із цим захворюванням.

References

1. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? Clin Mol Hepatol. 2023

Оригінальні дослідження

Feb;29(Suppl):S17-S31. DOI: 10.3350/cmh.2022.0367.

2. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021 Jan 1;26(2):206-37. DOI: 10.2741/4892.

3. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)*. 2018 Jun;18(3):245-250. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-3-245.

4. Cernea S, Raz I. NAFLD in type 2 diabetes mellitus: Still many challenging questions. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Feb;37(2):e3386. DOI: 10.1002/dmrr.3386.

5. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019 Mar;92:82-97. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.

6. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1109-23. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.003.

7. Duarte SMB, Stefano JT, Oliveira CP. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). *Ann Hepatol*. 2019 May-Jun;18(3):416-21. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.04.006.

8. Kvit KB, Kharchenko NV. Gut microbiota changes as a risk factor for obesity. *Wiad Lek*. 2017;70(2):231-35.

9. Hu H, Lin A, Kong M, Yao X, Yin M, Xia H, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives. *J Gastroenterol*. 2020 Feb;55(2):142-58. DOI: 10.1007/s00535-019-01649-8.

10. Huang W, Kong D. The intestinal microbiota as a therapeutic target in the treatment of NAFLD and ALD. *Biomed Pharmacother*. 2021 Mar;135:111235. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111235.

11. Wang L, Zhang K, Zeng Y, Luo Y, Peng J, Zhang J, et al. Gut mycobiome and metabolic diseases: The known, the unknown, and the future. *Pharmacol Res*. 2023 Jul;193:106807. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106807.

12. Liu YT, Li YQ, Wang YZ. [Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against intestinal mucosal barrier injury in rats with nonalcoholic fatty liver disease]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2016 Dec 20;24(12):921-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.12.009.

13. Lau HC, Zhang X, Ji F, Lin Y, Liang W, Li Q, et al. *Lactobacillus acidophilus* suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma through producing valeric acid. *EBioMedicine*. 2024 Feb;100:104952. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104952.

14. Barcelos STA, Silva-Sperb AS, Moraes HA, Longo L, de Moura BC, Michalczuk MT, et al. Oral 24-week probiotics supplementation did not decrease cardiovascular risk markers in patients with biopsy proven NASH: A double-blind placebo-controlled randomized study. *Ann Hepatol*. 2023 Jan-Feb;28(1):100769. DOI: 10.1016/j.aohep.2022.100769.

15. Campagnoli LIM, Marchesi N, Vairetti M, Pascale A, Ferrigno A, Barbieri A. Age-Related NAFLD: The Use of Probiotics as a Supportive Therapeutic Intervention. *Cells*. 2022 Sep 10;11(18):2827. DOI: 10.3390/cells11182827.

16. Arellano-García L, Portillo MP, Martínez JA, Milton-Laskibar I. Usefulness of Probiotics in the Management of NAFLD: Evidence and Involved Mechanisms of Action from Preclinical and Human Models. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 15;23(6):3167. DOI: 10.3390/ijms23063167.

Відомості про автора

Квіт Христина Богданівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії №1, медичної діагностики, гематології та трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-1394-9429>

Information about the author

Khrystyna Kvit – Ph. D, Associate Professor at the Department of Therapy №1, Medical Diagnostics, Hematology and Transfusiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-1394-9429>

Надійшла до редакції 26.10.24

© Х.Б. Квіт, 2024

ДИНАМІКА ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ДОРΟΣЛИХ, ХВОРИХ НА КІР, ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

О.Я. Матвіюк

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

Ключові слова: вірусна інфекція, кір, негоспітальна пневмонія, інтоксикація, синдром ендогенної інтоксикації.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 53-60.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.9

E-mail: yaciv.olya@gmail.com



Резюме. Вступ. Кір – висококонтагіозне інфекційне захворювання, що проходить із клінікою катару верхніх дихальних шляхів, кон'юнктивітом, етапною екзантемою та вираженим синдромом ендогенної інтоксикації.

Мета роботи – визначити ступінь ендогенної інтоксикації у дорослих, хворих на кір, та встановити її зв'язок із тяжкістю перебігу основного захворювання на основі вивчення показників гемодинаміки.

Матеріал і методи. Спостерігали 120 дорослих, хворих на кір. Діагноз підтверджували за епідеміологічними, клінічними та лабораторними критеріями, в Android-додатку розраховували інтегративні показники ендогенної інтоксикації та імунореактивності організму.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених хворих - 64 жінки (53,33%) та 56 (46,66%) чоловіків. Середній вік – $(32,16 \pm 2,39)$ років. Переважали жителі міста Івано-Франківська – 72 (60,0%).

Вакцинальний статус пацієнтів: 29 осіб (24,16%) – отримали дві дози вакцини КПК, 66 (55,0%) – невакциновані, 25 (20,84%) – вакцинальний статус невідомий. Хворих розподілили на три групи, по дві підгрупи в кожній, залежно від вакцинального статусу. Контрольна група - 40 клінічно здорових та анамнестично інтактних донорів крові. При надходженні оцінювали гемограму, за результатами якої розраховували інтегративні гематологічні індекси. У ранньому періоді захворювання достовірно зростали індекси активності запалення та інтоксикації, що вказувало на порушення імунологічної реактивності (підвищення ІЗЛК, ІЛ ШОЕ та зниження ІЛГ) та формування адаптивної реакції організму (зменшення І лімф., ІСЕЛ, ІА). Порівнюючи отримані результати у вакцинованих та невакцинованих хворих відзначили, що на ранньому етапі захворювання різко пригнічується імунологічна реактивність в обох підгрупах внаслідок автоінтоксикації та збільшується кількість клітин-продуцентів цитокінів, що більш виражено у вакцинованих хворих.

Висновки. Упродовж останніх років на кір хворіють переважно особи молодого віку, міські жителі, не щеплені. Застосований мобільний додаток дозволяє визначити ступінь СЕІ, вибрати оптимальну тактику ведення пацієнта, є предиктором до прогнозування тяжкого та ускладненого перебігу кору в дорослих осіб.

DYNAMICS OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN ADULT PATIENTS WITH MEASLES WITH DIFFERENT SEVERITY OF THE DISEASE

О.Я. Матвіюк

Key words: viral infection, measles, community-acquired pneumonia, intoxication, endogenous intoxication syndrome.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 4 (112). P. 53-60.

Resume. Introduction. Measles is a highly contagious infectious disease with upper respiratory tract catarrh, conjunctivitis, stage exanthema and pronounced syndrome of endogenous intoxication.

Aim. To determine the degree of endogenous intoxication syndrome in adult patients with measles and make a connection with the severity of the underlying disease.

Materials and methods. There were observed 120 adult patients with measles. The diagnosis was confirmed by epidemiological, clinical and laboratory criteria, using the Android-application the integrative indicators of endogenous intoxication and immunoreactivity of the organism were calculated.

Results and discussion. Among those studied there were 64 women (53.33%) and 56 (46.66%) men. The average age is 32.16 ± 2.39 years. Residents of Ivano-Frankivsk

Оригінальні дослідження

predominated – 72 (60,0%) patients. There were 29 (24,16%) patients who had received two doses of MMR vaccine, 66 (55,0%) – unvaccinated ones, 25 (20,84%) – vaccination status is unknown. Patients were divided into three groups, two subgroups in each depending on vaccine status. Control group – 40 clinically healthy and anamnesticly intact blood donors. Upon admission a hemogram was evaluated based on the results of which integrative hematological indices were calculated. In the early period of the disease the indices of inflammatory activity and intoxication significantly increased, which indicated a violation of immunological reactivity (increased IZLK, IL ESR and decreased ILG) and the formation of an adaptive response of the body (decreased I lymph, ISEL, IA). Comparing the results obtained in vaccinated and unvaccinated patients it was noted that at an early stage of the disease the immunological reactivity in both subgroups is sharply suppressed due to autointoxication and the number of cytokine-producing cells increases, which is more pronounced in vaccinated patients.

Conclusions. *In recent years, measles has mainly affected young people, urban residents, and those who have not been vaccinated. The used mobile application allows to determine the degree of endogenous intoxication syndrome, is a predictor for severe and complicated course of measles in adult patients and allows to choose the optimal tactics of patient management.*

Вступ. Кір – одне з найпоширеніших повітряно-краплинних інфекційних захворювань з рівнем контагіозності 98-99%. У більшості хворих при об'єктивному обстеженні наявні характерні клінічні симптоми: фебрильна гарячка, синдром інтоксикації, виражені катаральні явища, типова енантема на слизовій ротової порожнини, екзантема з етапністю поширення та пігментацією [1, 2, 3]. Проблема захворювання на кір залишається актуальною, оскільки, за даними Центру громадського здоров'я, з літа 2017 р. по жовтень 2019 р. на кір в Україні захворіли більше 115000 тис. людей, 41 з яких померла [4]. За даними ВООЗ, під час «спалаху» 2017-2019 рр. у світі на кір захворіло більше 400000 тис. людей, це найбільша цифра за останні 20 років. Частка дорослих хворих становила 45% [5].

Однією з основних клінічних ознак кору є інтоксикація – складний симптомокомплекс, зумовлений інтегрованою дією мікроорганізмів та їх токсинів, з одного боку, та реакцією організму – з іншого [6]. Внаслідок порушення обмінних процесів у клітинах відбувається накопичення в різних біологічних середовищах токсинів ендogenous та екзогенного походження, пірогенів, продуктів спотвореного метаболізму та медіаторів запалення в нефізіологічних концентраціях, що і зумовлює клініко-лабораторні зміни, які характеризують синдром ендogenous інтоксикації (СЕІ) [7, 8]. Дослідження окремих науковців довели, що за ступенем вираженості синдрому ендogenous інтоксикації можна визначити тяжкість основного захворювання та спрогнозувати його перебіг [9]. У патогенезі вірусного захворювання СЕІ відіграє ключову роль. Вірус є причиною пошкодження бар'єрних систем і утворень, які в нормальних умовах перешкоджають проникненню токсичних речовин у міжклітинну рідину та клітини. У разі функціональної неспроможності захисних антитоксичних і регуляторних систем в організмі наростає вміст ендogenous токсинів, що на тлі глибоких порушень

структури та функції імунної системи призводить до зниження резистентності організму [7, 8, 9]. Відомо, що токсичні продукти, проникаючи в незмінні, відносно інтактні клітини, викликають у них порушення метаболізму, тобто вмикається так зване «хибне коло» [10].

Для оцінки показників СЕІ у клініці захворювання найчастіше використовують такі види маркерів: інтегральні – оцінка загального стану, зокрема підвищення температури тіла, виразність адинамії, апатії, сонливості, дратівливості, зниження апетиту, зниження маси тіла, біль будь-якої локалізації, визначення показників центральної гемодинаміки; імунологічні – застосовується розрахунок інтегративних показників ендogenous інтоксикації при оцінці аналізу показників периферичної крові [11]. Для того, щоб розрахувати показники ендogenous інтоксикації на етапі надходження хворих та визначити подальшу тактику лікування, а також оцінити ступінь тяжкості захворювання використали Android-додаток «Індекси ендogenous інтоксикації» (Патент на корисну модель UA 123646, власник винаходу Сумський державний університет від 12.03.2018 р.) [6].

Мета роботи – визначити ступінь ендogenous інтоксикації у дорослих, хворих на кір, та встановити її зв'язок із тяжкістю перебігу основного захворювання на основі вивчення показників гемодинаміки.

Матеріал і методи. Проведено клініко-лабораторне обстеження 120 дорослих, хворих на кір, котрі перебували на стаціонарному лікуванні в Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Івано-Франківська (ОКІЛ) із травня 2017р. по жовтень 2019 р. (зараз КНП «Центр інфекційних захворювань» ІФ ОР). Тип дослідження: ретроспективне, одноцентрове аналітичне спостереження. Усі лікувально-діагностичні маніпуляції здійснювались за інформованою згодою пацієнтів.

Наукове дослідження виконане в рамках НДР

кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету (Україна) “Перебіг інфекційних хвороб на тлі супутньої патології, поєднаних хронічних інфекцій та інвазій, корекція лікування”, державний реєстраційний номер 0119U100571.

Критерії залучення у дослідження: клініко-анамнестичні дані (госпіталізація не пізніше 5-ї доби від початку захворювання); наявність типових клінічних ознак захворювання на кір середнього ступеня тяжкості та тяжкого ступеня (лихоманка, кашель, нежить, кон’юнктивіт, лімфаденопатія, виражений інтоксикаційний синдром, больовий синдром, плями Копліка, диспептичні розлади, геморагічні прояви екзантеми); дані епідеміологічного анамнезу (контакт з інфекційними хворими); лабораторні дані (лейкопенія, нейтрофільний зсув та лімфоцитоз у загальному аналізі крові); серологічне підтвердження (виявлення Ig M до вірусу кору в сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА)).

Критерії вилучення з дослідження: клініко-анамнестичні дані (госпіталізація пізніше 6-ї доби від початку захворювання); кір легкого ступеня; лабораторні дані (негативні результати ІФА дослідження).

Під час обстеження хворих здійснювали: збір анамнестичних даних, об’єктивне обстеження, клініко-лабораторні дослідження: клінічний аналіз периферичної крові; загальний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові; за допомогою Android-додатку за результатами клінічного аналізу крові на момент надходження хворого розраховували інтегративні показники ендогенної інтоксикації та імунореактивності: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), гематологічний показник інтоксикації (ГПІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК), показник інтоксикації (ПІ), реактивна відповідь нейтрофілів (РВН), індекс імунореактивності (ІІР), індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНМ), індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), лімфоцитарний індекс (І лімф.), індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів (ІСЕЛ), індекс алергізації (ІА), ядерний індекс (ЯІ), індекс Кребса (ІК), лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ), індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ (ІЛ ШОЕ) [9]; інструментальні методи дослідження: УЗД ОЧП, Rtg ОГК.

Залежно від ступеня тяжкості та розвитку ускладнень хворих розподілили на три групи, по дві підгрупи в кожній, залежно від вакцинального статусу: І група (40 пацієнтів) – хворі на кір тяжкого ступеня, А підгрупа (20 пацієнтів) – вакциновані хворі, В підгрупа (20 пацієнтів) – невакциновані хворі; ІІ група (40 пацієнтів) – хворі на кір середнього ступеня тяжкості з розвитком ускладнень, А підгрупа (20 пацієнтів) – вакциновані хворі, В підгрупа (20 пацієнтів) – невакциновані хворі; ІІІ група (40 пацієнтів) – хворі на кір середнього ступеня тяжкості без розвитку ускладнень, А підгрупа (20 пацієнтів) – вакциновані

хворі, В підгрупа (20 пацієнтів) – невакциновані хворі відповідно. Контрольну групу склали 40 клінічно здорових та анамнестично інтактних, вакцинованих двома дозами живої вакцини проти кору, краснухи та паротиту (КПК) донорів крові з Прикарпатського обласного центру служби крові Івано-Франківської обласної ради, віком ($30,23 \pm 0,26$) років. Гендерний склад даної групи був рівноцінним – по 20 осіб чоловічої та жіночої статі.

Усі дані заносили в «Індивідуальну реєстраційну форму», розроблену для пацієнтів, хворих на кір.

Одержані цифрові результати лабораторних досліджень опрацьовані методами статистики. Визначали середню арифметичну та її похибку ($M \pm m$). Достовірність відмінностей між середніми величинами вибірково проводили з використанням t-критерію Стьюдента, для оцінки статистичної значущості різниці середніх і відносних частот вважали достовірними за рівня довірчої імовірності ($p < 0,05$), для оцінки статистичної значущості кореляційного зв’язку між параметрами використовували коефіцієнт рангової кореляції r-Спірмена – непараметричний метод, який застосовується для дослідження кореляційного взаємозв’язку між двома ранговими змінними.

Опрацювання результатів дослідження виконували за допомогою програмного продукту Statistica for Windows 10.0, Microsoft Office Excel 2020, та online-калькулятори (<https://www.rapidtables.org/uk/calc/math/standard-deviation-calculator.html>), <https://www.eztests.xyz/criteria/ttest/>

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених хворих - 64 жінки (53,33%) та 56 (46,66%) чоловіків. Вік хворих від 18 до 68 років, середній вік становив ($32,16 \pm 2,39$) років. Госпіталізація хворих на кір середнього ступеня тяжкості відбувалася на ($3,26 \pm 0,06$) добу захворювання, тяжкого ступеня - на ($4,85 \pm 0,19$) добу захворювання. Найбільшу кількість звернень зареєстрували із серпня по грудень 2018 року – 58 (48,33%) хворих, 34 (28,33%) та 28 (23,33%) хворих припали на 2017 та 2019 роки відповідно.

Серед обстежених осіб – 72 (60,0%) жителі м. Івано-Франківська, 5 (4,16%) – жителі міст районних центрів області та 43 (35,84%) – жителі сільської місцевості відповідних районів області. Анамнестично отримали дві дози вакцини КПК 29 осіб (24,16%), 66 (55,0%) госпіталізованих хворих – невакциновані, а у 25 (20,84%) осіб вакцинальний статус був невідомий.

До Обласної клінічної інфекційної лікарні з іншими діагнозами (ГРВІ, скарлатина, краснуха, atopічний дерматит) були скеровані 6 (5,0%) хворих, а 12 (10,0%) – переведені з терапевтичних відділень інших лікувальних закладів після появи екзантеми. Розвиток хвороби 62 (51,66%) пацієнти пов’язують через контакт з інфекційними хворими за 10-14 днів до появи перших симптомів захворювання, ще 19 (15,83%) пацієнтів вказували на контакт із особами, які мали катаральні симптоми.

Характер ускладнень у госпіталізованих хворих

Оригінальні дослідження

вказував на те, що вірусне захворювання має дещо змінену клінічну картину, зокрема, поряд із бактерійними ускладненнями з боку органів дихання спостерігали виражені реактивні зміни з боку органів травлення, що узгоджується з висновками деяких авторів (рис 1) [12].

Для пацієнтів I групи характерним було поєднання ускладнень з боку органів дихання та органів травлення. При надходженні більшість хворих цієї групи скаржилась на лихоманку до 40°C, виражену загальну слабкість, головний біль, ломоту в тілі, нежить, сльозоточивість, печіння в очах, сухий нав'язливий кашель, задишку в стані спокою, дискомфорт при ковтанні та висип на тілі, що у 22 (55,0%) осіб супроводжувався свербіжем. При надходженні 33 (82,5%) хворих скаржились на нудоту, що утримувалась упродовж (2,8±0,24) днів стаціонарного лікування та 16 (40,0%) хворих скаржились на блювання до 3-4 разів на добу. При вивченні клінічної картини перебігу захворювання відзначали певні особливості: наявність плям Копліка на слизовій щік, що утримувались до 3-4 днів висипу, одночасне збільшення кількох груп лімфатичних вузлів: потиличних, піднижньощелепних та шийних із характерною болючістю до 2-3 днів. Окрім типової енантеми у 13 (32,5%) хворих даної групи відзначали виразкові елементи слизової ротової порожнини, за

типом афтозного стоматиту, на м'якому піднебінні, біля основи ясен та внутрішній поверхні губ. Обличчя та повіки хворих були пастозні, набряклі. При непрямій пульсоксиметрії відзначали падіння SpO₂ до 93-88%, у легенях аускультативно дихання з жорстким відтінком, а у 21 (52,5%) хворого на етапі надходження вислуховувались крепітувальні та вологі розсіяні хрипи. Плямисто-папульозний висип мав генералізований характер та у 8 (20,0%) мав геморагічний компонент (позитивний симптом Пастіа). У 26 (65,0%) пацієнтів об'єктивно виявляли гепатоспленомегалію.

У загальному аналізі крові при надходженні у 14 (35,0%) хворих I групи відзначали лейкопенію від 4,0 до 2,8 x 10⁹ г/л з вираженим паличкоядерним зсувом вліво до 20-28% та пришвидшеною ШОЕ 22-29 мм/год. Лімфоцитоз на момент надходження відзначили у 3 (7,5%) хворих. Лабораторні зміни загального аналізу крові в бік лімфоцитозу реєстрували на (4,61±0,87) день стаціонарного лікування. У біохімічному аналізі крові виявляли гіпопротеїнемію до 52-55 г/л за рахунок гіпоглобулінемії, зростання активності трансамін аз АлАТ 163,78±31,14 од/л, АсАТ 128,47±20,79 од/л та підвищення рівня α-амілази до 6,53±0,58 од/л. Середня тривалість перебування пацієнтів I групи у стаціонарі – (13,0±1,23) днів, з яких (3,43±0,21) дні у відділенні інтенсивної терапії.



Рис.1. Характеристика ускладнень у госпіталізованих дорослих, хворих на кір

У пацієнтів II та III групи при надходженні ми спостерігали наступне: у 65% випадків пацієнти скаржились на нудоту, а в 7,5% випадків - на одноразове блювання. Об'єктивно відзначали помірну пастозність повік та обличчя, збільшення потиличних та піднижньощелепних груп лімфатичних вузлів, плями

Копліка на слизовій щік, що утримувались до 2-3 днів висипу, висип – генералізованого характеру з тенденцією до злиття і в 3,24% випадків із геморагічним компонентом. У структурі ускладнень переважали зміни з боку органів грудної порожнини: у загальному аналізі крові відзначалася незначна лейкопенія та

нормоцитоз із нейтрофільним зсувом вліво, у біохімічному аналізі крові підвищення активності АлАТ до $95,67 \pm 23,43$ од/л, АсАТ до $88,54 \pm 17,72$ од/л та рівня α -амілази до $5,67 \pm 0,48$ од/л. Середня тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі – $(10,7 \pm 0,68)$ днів.

При надходженні у пацієнтів всіх груп оцінювали клінічний аналіз периферичної крові, за результатами якого були розраховані інтегративні гематологічні індекси та проведена їх статистична обробка для оцінки СЕІ і імунореактивності (табл. 1).

Таблиця 1

Інтегративні показники ендogenous інтоксикації та імунореактивності у досліджуваних групах під час госпіталізації (M \pm m)

Показник, Од	I група		II група		III група		Контрольна група
	A підгрупа % \pm m	B підгрупа % \pm m	A підгрупа % \pm m	B підгрупа % \pm m	A підгрупа % \pm m	B підгрупа % \pm m	
<i>Індекси інтоксикації</i>							
ЛП	$3,10 \pm 0,37^{* \#}$	$2,02 \pm 0,31^{* \Delta}$	$2,80 \pm 0,78^{* \#}$	$2,58 \pm 0,51^{* \Delta}$	$1,82 \pm 0,35^{* \wedge \gamma}$	$1,57 \pm 0,27^{* \Omega \epsilon}$	$0,71 \pm 0,07$
ГП	$2,68 \pm 1,54^{* \wedge}$	$0,67 \pm 0,63$	$1,89 \pm 1,31^{* \gamma}$	$0,67 \pm 0,68$	$1,16 \pm 0,77^{* \gamma}$	$1,77 \pm 1,69^{* \Omega \epsilon}$	$0,59 \pm 0,06$
ІЗЛК	$4,89 \pm 0,56^{* \#}$	$3,47 \pm 0,48^{* \Delta}$	$4,75 \pm 1,07^{* \#}$	$4,26 \pm 0,72^{* \Delta}$	$3,43 \pm 0,51^{* \wedge \gamma}$	$2,86 \pm 0,38^{* \Omega}$	$1,56 \pm 0,10$
П	$5,92 \pm 2,27^{* \wedge}$	$3,10 \pm 1,06^{*}$	$3,01 \pm 1,24^{* \# \gamma}$	$3,20 \pm 1,06^{*}$	$1,83 \pm 0,60^{* \wedge \gamma}$	$2,97 \pm 1,98^{*}$	$0,12 \pm 0,02$
РВН	$70,38 \pm 11,48^{* \#}$	$32,48 \pm 7,25^{* \Omega}$	$70,36 \pm 11,56^{* \#}$	$61,76 \pm 14,64^{* \Delta \epsilon}$	$42,44 \pm 10,85^{* \wedge \gamma}$	$36,11 \pm 8,18^{* \Omega}$	$11,89 \pm 1,82$
<i>Індекси неспецифічної реактивності</i>							
ІР	$4,25 \pm 0,87$	$5,22 \pm 1,40$	$4,56 \pm 0,60$	$5,76 \pm 0,97$	$6,76 \pm 1,27$	$6,24 \pm 1,40$	$4,34 \pm 0,36$
ІСНМ	$23,09 \pm 5,10^{*}$	$19,73 \pm 5,76^{*}$	$21,61 \pm 4,46^{*}$	$21,96 \pm 2,82^{* \Delta}$	$21,29 \pm 3,35^{*}$	$17,10 \pm 3,53^{*}$	$8,78 \pm 0,91$
ІСЛМ	$3,89 \pm 0,82$	$4,41 \pm 1,36$	$4,12 \pm 0,54$	$5,44 \pm 0,94$	$5,76 \pm 0,96$	$5,81 \pm 1,36$	$4,65 \pm 0,45$
Лімф.	$0,18 \pm 0,03^{* \# \wedge}$	$0,27 \pm 0,03^{* \Delta}$	$0,28 \pm 0,06^{* \# \gamma}$	$0,27 \pm 0,04^{* \Delta}$	$0,38 \pm 0,08^{* \wedge \gamma}$	$0,44 \pm 0,08^{* \Omega \epsilon}$	$0,62 \pm 0,04$
ІСЕЛ	$0,14 \pm 0,04^{*}$	$0,12 \pm 0,03^{*}$	$0,14 \pm 0,04^{*}$	$0,08 \pm 0,01^{*}$	$0,13 \pm 0,04^{*}$	$0,10 \pm 0,02^{*}$	$0,79 \pm 0,09$
ІА	$0,44 \pm 0,03^{* \# \wedge}$	$0,57 \pm 0,06^{*}$	$0,59 \pm 0,07^{* \# \gamma}$	$0,52 \pm 0,06^{*}$	$0,81 \pm 0,16^{* \wedge \gamma}$	$0,79 \pm 0,11^{*}$	$1,10 \pm 0,07$
ЯІ	$1,02 \pm 0,49^{* \# \wedge}$	$0,54 \pm 0,11^{*}$	$0,41 \pm 0,04^{* \# \gamma}$	$0,40 \pm 0,06^{*}$	$0,59 \pm 0,07^{* \gamma}$	$0,64 \pm 0,14^{*}$	$0,05 \pm 0,01$
<i>Індекси активності запалення</i>							
ІК	$7,22 \pm 1,21^{* \# \wedge}$	$4,81 \pm 0,69^{*}$	$6,48 \pm 1,45^{* \# \gamma}$	$6,23 \pm 1,23^{* \Delta}$	$4,59 \pm 0,70^{* \wedge \gamma}$	$3,66 \pm 0,50^{* \Omega}$	$1,98 \pm 0,94$
ІПГ	$1,81 \pm 0,26^{* \# \wedge}$	$2,64 \pm 0,27^{* \Delta}$	$2,77 \pm 0,57^{* \# \gamma}$	$2,60 \pm 0,41^{* \Delta}$	$3,54 \pm 0,79^{* \wedge \gamma}$	$4,25 \pm 0,75^{* \Omega \epsilon}$	$4,71 \pm 0,29$
ІЛШОЕ	$3,03 \pm 0,43^{* \wedge}$	$4,65 \pm 0,77^{* \Omega}$	$2,38 \pm 0,37^{* \# \gamma}$	$2,87 \pm 0,40^{* \Delta \epsilon}$	$3,24 \pm 0,59^{* \wedge}$	$4,43 \pm 0,74^{* \Omega}$	$1,43 \pm 0,20$

Примітки:

* $p < 0,05$ – достовірність різниці показників з даними контрольної групи.

$p < 0,05$ – достовірність різниці показників даних ІА та ІА з даними ІІ А групи.

^ $p < 0,05$ – достовірність різниці показників даних ІА та ІІА з даними ІІ А групи.

γ $p < 0,05$ – достовірність різниці показників даних ІА та ІІА з даними ІА групи.

Δ $p < 0,05$ – достовірність різниці показників даних ІВ та ІІВ з даними ІІ В групи.

Ω $p < 0,05$ – достовірність різниці показників даних ІВ та ІІВ з даними ІІ В групи.

ε $p < 0,05$ – достовірність різниці показників даних ІІВ та ІІІВ з даними І В групи.

При опрацюванні отриманих даних встановлено, що показники ЛП, ІЗЛК, ГП, П, РВН, ІСНМ, ІЛШОЕ, ЯІ підвищувалися; а індекси ІЛГ, І лімф., ІСЕЛ, ІА – знижувалися. Не відбувалося достовірних змін ІР та ІСЛМ.

Під час госпіталізації встановлено достовірне збільшення показника ЛП – у 5,1 та 3,1 раза у пацієнтів І групи А і В підгруп порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), що свідчить про активацію процесів тканинного розпаду, а у ІІ та ІІІ групах лейкоцитарний індекс інтоксикації збільшувався у 3,7 та 2,2 раза порівняно з контрольною групою. Нами відзначено, що в цих пацієнтів швидкими темпами розвивались ускладнення – вірусно-бактеріальної пневмонії [13]. ГП – достовірно збільшувався у 4,2 раза в І групі, у 2,9 раза - у ІІ групі, та у 1,7 раза - у ІІІ групі хворих

порівняно з групою контролю. ІЗЛК збільшувався у 3,1 раза у І групі хворих, у 2,9 - у ІІ групі та у 2,2 - у ІІІ групі, що вказує на активний запальний процес та порушення імунологічної толерантності. Достовірне зростання показників ЛП, ГП та ІЗЛК при порівнянні в різних групах свідчить про наявність ендogenous інтоксикації та запальної реакції у хворих усіх груп, що найяскравіше виражені у пацієнтів І групи (табл. 1). ІК достовірно зріс у 3,7 раза у І групі, у 3,2 раза - у хворих ІІ групи та у 2,3 раза - у пацієнтів ІІІ групи, що свідчить про розвиток інтоксикації, запальної реакції середнього ступеня тяжкості ($p < 0,05$). ІЛШОЕ достовірно зростав у 3,4 раза у пацієнтів І групи, у 2,3 раза - у пацієнтів ІІ групи та у 3,3 раза - у пацієнтів ІІІ групи. Також спостерігалася чітка тенденція до зростання показників на одиницю у підгрупах В всіх

Оригінальні дослідження

трьох груп, тобто невакцинованих хворих, де вища неспецифічна реактивність нейтрофілів у відповідь на вірусну активність. ІЛГ знижувався у 2,7 раза у I групі та в 1,7 і 1,3 раза - у II та III групах хворих порівняно з даними контрольної групи, даний показник дозволяє диференціювати автоінтоксикації від інтоксикації інфекційної етіології. ІСНМ достовірно збільшувався у 2,6 раза в I групі досліджуваних хворих, у 2,4 раза - у II групі та 2,3 раза - у III групі ($p < 0,05$) (табл. 1). Зростання перелічених показників відображають зрушення лейкоцитарної формули вліво, активацію неспецифічного запального процесу та можливий розвиток автоімунних процесів. Одночасне підвищення ІЗЛК та зниження ІЛГ свідчить про розвиток ендогенної інтоксикації та порушення імунологічної реактивності внаслідок автоінтоксикації організму при деструкції власних клітин.

Індекс імунологічної реактивності та індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів достовірно не змінювалися ($p > 0,05$). Зростання даних показників має місце в період розпаду хвороби, коли зростає кількість клітин-продуцентів цитокинів. Реактивна відповідь нейтрофілів (РВН) була достовірно збільшена у всіх групах обстежених: у 5,5 раза в I групі, у 5,3 раза - у II групі та у 3,1 раза - у III групі, що свідчить про декомпенсовану ендогенну інтоксикацію ($p < 0,05$) (табл. 1) [13]. Спостерігалася чітка тенденція збільшення РВН (> 40) у підгрупах А всіх трьох груп обстежених, тобто реактивна відповідь нейтрофілів вакцинованих хворих вища порівняно з невакцинованими пацієнтами. І лімф. знижувалось у всіх обстежених пацієнтів, проте у I та II групах даний показник був нижче 0,31 ум. од., що свідчить про патологічні реакції, реакції стресу, імунodefіцитний стан клітинного типу, зокрема про зниження неспецифічного протипатогенного захисту внаслідок інтоксикації, показники третьої групи в середньому склали $0,37 \pm 0,04$, що свідчить про активну адаптивну реакцію лейкоцитарної формули. ІСЕЛ знижувався у трьох групах обстежених хворих практично однаково. Зниження ІСЕЛ відображає переважання реакцій сповільненого типу над гіперчутливістю негайного типу, що призводить до запуску алергічних механізмів на тлі інтоксикації та знаходить своє підтвердження у змінах ІА (табл. 1).

У пацієнтів I групи ЯІ був підвищеним у 17 разів, порівняно з результатами контрольної групи, що вказує на запальну реакцію тяжкого ступеня, у 6,6 раза показник підвищувався у пацієнтів II групи – запальна реакція середнього ступеня тяжкості, та у 9,6 раза - у пацієнтів III групи, що відображає зміни лейкоцитограми в бік антигенної та цитокинової стимуляції. Зростання ЯІ вказує на наявність інтоксикації та порушення здатності нейтрофілів елімінувати антиген у зв'язку зі збільшенням кількості молодих форм (палічокядерних нейтрофілів) [9]. Наявність гострого запального процесу відображає ПІ, що достовірно збільшувався у 37 разів у хворих I групи, у 20 разів - у хворих II групи та у 18,5 раза - у пацієнтів III групи ($p < 0,05$) (табл. 1).

На основі вивчення показників інтегративних гематологічних індексів, що достовірно підвищувались у порівнюваних групах (ЛІІ, ГПІ, ІЗЛК, ПІ, РВН, ЯІ, ІК, ІЛ ШОЕ $p < 0,05$) по відношенню до показників контрольної групи, у хворих з ускладненим та неускладненим перебігом, нами ухвалено рішення розглянути можливість використання вищезазначених індексів для діагностики наявності бактеріальних ускладнень, застосувавши коефіцієнт рангової кореляції г-Спірмена. На відміну від коефіцієнта Пірсона, цей варіант коефіцієнта кореляції працює не з вихідними значеннями змінних, а з їх рангами (табл. 2 та табл. 3).

Як видно із запропонованих таблиць при порівнянні інтегральних гематологічних показників, що достовірно збільшувались у порівнюваних групах ($p < 0,05$) між собою, а саме при порівнянні III групи пацієнтів, де був кір середньої тяжкості без ускладнень із I та II групами пацієнтів, де був кір тяжкого та середньотяжкого ступеня з розвитком ускладнень, спостерігається статистично значущий кореляційний зв'язок. Наведені дані вказують на пряму кореляційну залежність між зростанням інтегральних гематологічних показників та імовірністю розвитку ускладнень.

У процесі виконання наукового дослідження нами розраховано п'ятнадцять інтегративних гематологічних показників за допомогою мобільного додатку, що, як засвідчують автори, підкреслює зручність та оперативність застосування даної програми в практичній діяльності [6, 9]. Проводячи порівняльну оцінку груп хворих між собою та групою контролю, отримали достовірне зростання показників ЛІІ, ГПІ та ІЗЛК ($p < 0,05$), що свідчить про наявність ендогенної інтоксикації та вираженої запальної реакції у досліджуваних групах. Така ж клінічна картина підтверджена і в низці інших досліджень [6, 7, 9]. Проте, як вказують деякі автори, ЛІІ та ГПІ не завжди корелюють із ступенем тяжкості захворювання та типом ускладнень, що пов'язано з періодом захворювання, та показують падіння даних показників у зв'язку із виснаженням клітинних механізмів детоксикації [14]. Аналізуючи окремі дослідження про вираженість СЕІ при інфекційній патології, зокрема при ГРВІ, відзначили, - до уваги не бралися ЯІ та ІК, що якраз вказують на ступінь тяжкості запальної реакції уражених тканин [2, 13, 14, 15].

Висновки. Проведене нами дослідження дозволило сформулювати висновки:

1. На кір хворіли переважно особи молодого віку, міські жителі, не щеплені вакциною КПК. Серед невакцинованих хворих спостерігався високий показник тяжких та ускладнених форм захворювання. У структурі ускладнень переважали ураження органів дихальної (38,78%) та травної систем (21,39%), що вказує на певні особливості перебігу кору в дорослих від типової клінічної картини. 2. Застосований Android-додаток дозволяє пришвидшити діагностику та візуалізувати ступінь ендогенної інтоксикації та здатності організму до

Таблиця 2

Характеристика інтегративних гематологічних показників у пацієнтів I групи – тяжкий перебіг кору з розвитком ускладнень та III групи – середньотяжкий перебіг без розвитку ускладнень, на момент госпіталізації

Показники, Од	Контроль n=20	I група		III група		r-Спірмена				p
		A підгрупа n=20	B підгрупа n=20	A підгрупа n=20	B підгрупа n=20	Вибірка1	Ранги	Вибірка2	Ранги	
ЛШ	0,71±0,07	3,10	2,02	1,82	1,57	3.0	5.0	1.0	3.0	p<0,05
ГП	0,59±0,06	2,68	0,67	1,16	1,77	10.0	10	82.0	15	p<0,05
ІЗЛК	1,56±0,10	4,89	3,47	3,43	2,86	2.0	2.5	1.0	3.0	p<0,05
ПІ	0,12±0,02	5,92	3,10	1,83	2,97	68.0	13	16.0	8	p<0,05
РВН	11,89±1,8 2	70,38	32,48	42,44	36,11	4.0	7	3.0	5.5	p<0,05
ЯІ	0,05±0,01	1,02	0,54	0,59	0,64	89.0	15	43.0	11	p<0,05
ІК	1,98±0,94	7,22	4,81	4,59	3,66	5.0	8	1.0	3.0	p<0,05
ІЛ ШО Е	1,43±0,20	3,03	4,65	3,24	4,43	92.0	16	83.0	16	p<0,05

Приймається Н1:

Існує статистично значущий кореляційний зв'язок між параметрами $p \leq 0,05$.

$r_{\text{емп.}} = 0.61305$

$r_{0,01} = 0.635$

$r_{0,05} = 0.503$

p – достовірність між показниками в порівнюваних групах

Таблиця 3

Характеристика інтегративних гематологічних показників у пацієнтів II групи – середньотяжкий перебіг кору з розвитком ускладнень та III групи – середньотяжкий перебіг кору без розвитку ускладнень, на момент госпіталізації

Показники, Од	Контроль n=20	II група		III група		r-Спірмена				p
		A підгрупа n=20	B підгрупа n=20	A підгрупа n=20	B підгрупа n=20	Вибірка1	Ранги	Вибірка2	Ранги	
ЛШ	0,71±0,07	2,80	2,58	1,82	1,57	2.0	4.5	1.0	3.0	p<0,05
ГП	0,59±0,06	1,89	0,67	1,16	1,77	80.0	15	82.0	15	p<0,05
ІЗЛК	1,56±0,10	4,75	4,26	3,43	2,86	1.0	2.5	1.0	3.0	p<0,05
ПІ	0,12±0,02	3,01	3,20	1,83	2,97	89.0	16	16.0	8	p<0,05
РВН	11,89±1,82	70,36	61,76	42,44	36,11	4.0	7	3.0	5.5	p<0,05
ЯІ	0,05±0,01	0,41	0,40	0,59	0,64	75.0	14	43.0	11	p<0,05
ІК	1,98±0,94	6,48	6,23	4,59	3,66	3.0	6	1.0	3.0	p<0,05
ІЛ ШО Е	1,43±0,20	2,38	2,87	3,24	4,43	1.0	2.5	83.0	16	p<0,05

Приймається Н1: Існує статистично значущий кореляційний зв'язок між параметрами $p \leq 0,05$.

$r_{\text{емп.}} = 0.55843$

$r_{0,01} = 0.635$

$r_{0,05} = 0.503$

p – достовірність між показниками в порівнюваних групах

ефективної імунологічної відповіді вже на етапі надходження хворого до лікувального закладу. В усіх досліджуваних групах, на ранньому етапі захворювання, відбувалося достовірне збільшення

($p < 0,05$) наступних інтегративних показників ендогенної інтоксикації: ЛШ, ІЗЛК, ГП, що описують активний процес клітинного розпаду, виражену інтоксикацію та запальну реакцію. Достовірно зростали

Оригінальні дослідження

показники ІК, ІЛ ШОЕ, ІЗЛК ($p < 0,05$) на протигагу зменшенню ІЛГ, що свідчить про порушення імунологічної реактивності за рахунок автоінтоксикації та деструкції власних клітин. Натомість, достовірне зниження показників ($p < 0,05$) І лімф., ІСЕЛ, ІА є свідченням активної адаптивної реакції організму.

3. Встановлено статистично значущий кореляційний зв'язок між інтегративними гематологічними показниками ендogenous інтоксикації та характером ускладнень у досліджуваних групах ($p \leq 0,05$), що дозволяє на ранньому етапі захворювання визначити ступінь ендogenous інтоксикації та обрати оптимальну тактику ведення хворого.

4. Підрахунок інтегративних гематологічних індексів ендogenous інтоксикації за допомогою

мобільного додатку виступає наочним предиктором розвитку бактерійних ускладнень та, відповідно, тяжкого перебігу кору у дорослих хворих.

Перспективи подальших досліджень: використання Android-додатку «Індекси ендogenous інтоксикації» є зручним та ефективним застосунком у практичній діяльності лікаря. Перспективним є його використання в динаміці перебігу захворювання, тобто не тільки до початку призначення терапії, а і впродовж її прийому та після завершення курсу, що дасть можливість оцінити ефективність застосованих препаратів та відслідкувати, який патогенетичний процес було скориговано, і вчасно спрямувати свої дії на збереження якості життя та здоров'я пацієнтів.

References

1. Holubovska OO. Kir: klinichni osoblyvosti suchasnoho perebihu zakhvoriuvannya [Measles: clinical features of the current course of the disease]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2019;1(2):1-2. (in Ukrainian).
2. Bilokobyla SO, Riabokon OV, Riabokon YuYu, Onishchenko NV. Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications. *Zaporozhye medical journal*. 2020;22(6):823-27. DOI: 10.14739/2310-1210.2020.6.218457.
3. Pryshliak OYa, Dykyi BM, Matviuk OYa, Boichuk OP, Prokopovych MV, Kobryn TZ, et al. Problems of "controlled infection": peculiarities of measles in adults in Ivano-Frankivsk region. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(4):782-85. DOI: 10.36740/WLek202004130.
4. Tsentr hromadskoho zdorovya MOZ Ukrayiny. 28.10.2019. Available from: <https://phc.org.ua/news/dani-zakhvoryuvanosti-na-kir-17-24-zhovtnya-2019>.
5. Tanja Ducombe, Etienne Gignoux. Learning from a massive epidemic: measles in DRC. *The LANCET Infectious Disease*. 2020;20(5):542. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30265-6.
6. Chemych OM, Moroz LV. Changes of integrated, integrative endogenous intoxication indicators and immunoreactivity in treatment of patients with salmonellosis. *J. Clin. Exp. Med. Res*. 2016;4(3):426-41.
7. Kondratyuk MO, Sorokopud OO, Stril'chuk LM, Zhakun IB, Slaba OR, Besh OM, et al. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome. *Wiad Lek*. 2019;72(4):527-31. PMID: 31055526.
8. Hermann C. Variability of host-pathogen interaction. *Journal of endotoxin research*. 2007;13(4):199-218. DOI: 10.1177/0968051907082605.
9. Chemych MD, Sosnovenko DS, Chemych OM, Berest OB. Hematological changes of endogenous intoxication, non-specific reactivity and inflammation activity indices in hiv-infected patients. *Wiad Lek*. 2020;73(5):983-87. DOI: 10.36740/WLek202005127.
10. Hdans'kyi SM, Lisnychuk NYe, Herasymuk IYe. Osoblyvosti zmin biokhimichnykh pokaznykiv krovi ta pokaznykiv endohennoi intoksykatsii u schuriv pislia poiednanoi travmy hruudnoi klitky i stehna [Features of Biochemical Blood Parameters and Indicators of Endogenous Intoxication in Rats after Combined Injuries of the Chest and Hips]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2014;3(3):88-91. (in Ukrainian).
11. Andreichyn SM, Holomsha TO. Suchasni uivlennia pro metabolichnu endohennu intoksykatsiiu [Modern concepts of metabolic endogenous intoxication]. *Infektsiini khvoroby*. 2012;1:84-8. (in Ukrainian).
12. Smyrnova DD, Usachova OV, Firulina OM. Osoblyvosti perebihu koru v epidsezoni 2017-2018 rr. – rozvytok asotsiiovanoho z virusom koru urazhennia pechinky [Features of epidemiological season 2017-2018 – development of liver lesion associated with measles virus]. *Infektsiini khvoroby*. 2019;1:20-5. (in Ukrainian).
13. Matviuk O, Pryshliak O, Boichuk O, Nedostup U, Mamdouh M. Clinical Aspects of Respiratory Inflammation in Vaccinated Adults During the Latest Measles Outbreak in the Prykarpattia Region and the Current Incidence Nature. *Horizons of Innovation: Conference on Multidisciplinary Trends in Science*. 2024. p. 216-20. Available from: <https://futuraity-publishing.com/horizons-of-innovation-conference-on-multidisciplinary-trends-in-science-2024-2/>
14. Andreichyn SM, Bil'kevych NA, Chernets' TYu, Vereshchahina NYa, Kavets'ka NA, Ruda MM, et al. Diahnostychno znachennia laboratornykh pokaznykiv endohennoi intoksykatsiiu pry nehospital'ni pnevmonii [Diagnostic value of endogenous intoxication laboratory parameters in community-acquired pneumonia]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymental'noi medytsyny*. 2017;3:18-21. DOI: 10.11603/1811-2471.2017.v1.i3.8154. (in Ukrainian).
15. Mohylenets' OI. Intehral'ni hematolohichni pokaznyky yak predyktory dotsil'nosti zastosuvannya antybakterial'noi terapii u khvorykh na hostri respiratorni infektsii [Integral hematological indicators as predictors of the appropriateness of antibacterial therapy in patients with acute respiratory infections]. *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2015;10.3:16-9. DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51531. (in Ukrainian).

Відомості про автора

Матвіюк О.Я. – асистент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-0186-8787>.

Information about the author

Matviuk O.Ya. – assistant, Department of Infectious Diseases and Epidemiology IFNMU, Ivano-Frankivsk, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0003-0186-8787>.

Надійшла до редакції 18.11.24

© О.Я. Матвіюк, 2024

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ТА СИМПТОМИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ НЕКРОТИЗУЮЧОГО ФАСЦІЇТУ

I.V. Стояновський¹, С.Д.Хіміч²

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

²Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Ключові слова:

некротизуючий фасціїт, рани, некроз, симптоми, клініка, діагностика, передопераційний період.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 61-67.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.10

E-mail:

ihor.stoianovskyi@mail.com



Резюме. Вступ. Некротизуючий фасціїт (НФ) — це важке та загрозове для життя захворювання, що уражає м'які тканини, зокрема фасцію та підшкірну клітковину, яке характеризується швидким прогресуванням, що може призвести до масштабного некрозу тканин, системної інтоксикації та навіть смерті, якщо діагностика та лікування затримуються. Раннє розпізнавання клінічних симптомів є вирішальним фактором для встановлення своєчасного діагнозу.

Мета дослідження – вивчити особливості прогресування клінічних ознак некротизуючого фасціїту на різних етапах догоспітального періоду.

Матеріал і методи. Проаналізовано первинну медичну документацію 150 пацієнтів, які упродовж 1999 – 2024 років лікувалися на клінічних базах Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з приводу некротизуючого фасціїту.

Результати та їх обговорення. У результаті проведеного аналізу усі ознаки та симптоматика були розподілені на три групи: ранні, важкі та критичні симптоми. До початкових симптомів віднесені: набряк та збільшення в об'ємі анатомічного сегмента; біль непропорційний до видимого патологічного процесу чи анамнезу; зміна поверхні шкіри у вигляді «лимонної кірки»; гіперчутливість або втрата чутливості поверхні шкіри; зміна кольору шкіри; затримка капілярного наповнення шкіри та перепади локальної температури шкіри. До «важких симптомів» НФ віднесли наступні: субепідермальні міхури з прозорим вмістом; збільшення кількості або розмірів міхурів, поява міхурів із геморагічним або каламутним вмістом; швидке екстенсивне розширення зони патологічного процесу; охоплення патологічним процесом більше одного анатомічного сегмента; відсутність ефекту від консервативного лікування; системні ознаки інфекції (SIRS) та ознаки інтоксикації; гарячка, гіпотонія, лейкоцитоз, гіперглікемія, гіпонатріємія. До критичних симптомів НФ віднесли: некрози шкіри на тлі усіх (або більшості) попередніх симптомів; крепітація (або наявність газотворення) у підшкірній клітковині; гіпотонія, поліорганна недостатність і септичний шок.

Висновки. Клінічні симптоми НФ є динамічними та залежать від стадії захворювання. Своєчасне раннє розпізнавання як найменших початкових, так і критичних симптомів є ключем до порятунку життя. Лікарі усіх спеціальностей повинні бути обізнаними із проявами цієї хвороби. Це дозволить знизити рівень смертності та поліпшити результати лікування.

CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS AT DIFFERENT STAGES OF NECROTIZING FASCIITIS

I.V. Stoianovskyi, S.D. Khimich

Key words: necrotizing fasciitis, wounds, necrosis, symptoms, clinic, diagnosis, preoperative period.

Bukovinian Medical Herald. 2024. V. 28, № 4 (112). P. 61-67.

Resume. Introduction. Necrotizing fasciitis (NF) is a severe and life-threatening disease affecting soft tissues, including fascia and subcutaneous tissue, characterized by rapid progression that can lead to widespread tissue necrosis, systemic intoxication, and even death if diagnosis and treatment are delayed. Early recognition of clinical symptoms is crucial for a timely diagnosis.

The aim of the study was to investigate the peculiarities of the progression of clinical signs of necrotizing fasciitis at different stages before the hospitalization period.

Materials and methods of the study. The primary medical records of 150 patients who were treated for necrotizing fasciitis at the clinical bases of Danylo Halytsky

Оригінальні дослідження

Lviv National Medical University during 1999-2024 were analyzed.

Results and discussion. As a result of the analysis, all signs and symptoms were divided into 3 groups: early symptoms, severe symptoms, and critical symptoms. The early symptoms included: swelling and an increase in the volume of the anatomical segment; pain disproportionate to the visible pathological process or history; changes in the skin surface in the form of a "lemon peel"; hypersensitivity or loss of sensitivity of the skin surface; skin discoloration; delayed capillary filling of the skin and changes in local skin temperature. The following were considered to be "severe symptoms" of NF: subepidermal blisters with transparent contents; increase in the number or size of blisters, appearance of blisters with hemorrhagic or cloudy contents; rapid extensive expansion of the pathological process zone; involvement of more than one anatomical segment by the pathological process; lack of effect from conservative treatment; systemic signs of infection (SIRS) and signs of intoxication; fever, hypotension, leukocytosis, hyperglycemia, hyponatremia. The critical symptoms of NF included: skin necrosis in the setting of all (or most) of the previous symptoms; crepitation (or gas formation) in the subcutaneous tissue; hypotension, multiple organ failure, and septic shock.

Conclusions. Clinical symptoms of HF are dynamic and depend on the stage of the disease. Timely early recognition of both the slightest initial and critical symptoms is the key to saving lives. Doctors of all specialties should be familiar with the manifestations of this disease. This will reduce mortality and improve treatment outcomes.

Вступ. Некротизуючий фасціт (НФ) вважається важким та загрозованим для життя захворюванням, при якому уражуються не тільки м'які тканини, зокрема фасція та підшкірна клітковина, це захворювання характеризується швидким прогресуванням, що може призвести до масштабного некрозу тканин, системної інтоксикації або навіть смерті, якщо діагностика та лікування є несвоєчасними [1, 2]. Раннє розпізнавання клінічних симптомів має вирішальне значення для діагностики НФ, адже затримка у відповідній оцінці патологічного процесу значно підвищує рівень смертності або ризик втрати кінцівок [2, 3]. При цьому слід пам'ятати, що некротизуючий фасціт часто маскується під менш небезпечні інфекції, такі як целюліт, що ускладнює своєчасне встановлення діагнозу [4].

Разом з тим, не можна сказати, що про діагностику НФ не має даних у літературі. Вони є. Однак, як правило, симптоматика цієї важкої хвороби висвітлюється вже на пізніх стадіях патологічного процесу, а «передопераційний діагностичний шлях» залишається непоміченим.

Мета дослідження – вивчити особливості прогресування клінічних ознак некротизуючого фасціту на різних етапах догоспітального періоду.

Матеріал і методи. Наукова робота розроблялась та виконувалась відповідно до НДР кафедри загальної хірургії ВНМУ ім. М.І.Пирогова «Ушкодження: механічні, фізичні, хімічні та біологічні причини. Механізми розвитку, діагностика та лікування». № 0121U110669 (строки виконання - 01.2021- 12.2025) та погоджена з Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (витяг з протоколу № 10 засідання Комітету з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова, від 17 жовтня 2024р.).

Після розробки плану та дизайну дослідження проаналізовано первинну медичну документацію 150

пацієнтів, які упродовж 1999 – 2024 років лікувалися на клінічних базах Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з приводу некротизуючого фасціту, що лягло в основу даного дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. На основі опрацювання первинної медичної документації, спостереженнями за хворими, аналізі джерел літератури та свого лікувально-діагностичного досвіду всі ознаки та симптоматика НФ нами розподілені на три групи: ранні, важкі та критичні симптоми.

Ранні симптоми. Оскільки на ранніх етапах свого патологічного розвитку НФ має малосимптомний характер і часто проявляється неспецифічними ознаками, які можуть бути легко сплутані з іншими інфекціями м'яких тканин, то до початкових симптомів ми віднесли:

- набряк тканин та збільшення в об'ємі анатомічного сегмента;
- біль, інтенсивність якого не відповідає видимому патологічному процесу чи анамнезу;
- зміна поверхні шкіри у вигляді «лимонної кірки»;
- гіперчутливість, або навпаки, втрата чутливості на поверхні шкіри;
- зміна кольору шкіри;
- затримка швидкості капілярного наповнення шкіри;
- перепади локальної температури шкіри.

Набряк та збільшення в об'ємі анатомічного сегмента зазвичай буває помітним на кінцівках, особливо при порівнянні з аналогічною ділянкою іншої кінцівки. Також набряк може спотворити форму інших ділянок тіла, залежно від локалізації (на обличчі, шії, спині чи навіть на промежині).

Набряк тканин - це симптом, який за частотою виникає, найчастіше, у 75-90% випадків, однак не є специфічним для НФ [1]. Разом з тим, його виявлення

повинно загострити увагу медичного працівника до даної анатомічної ділянки та створити підставу для більш ретельного огляду, пошуку інших патологічних проявів та з'ясування причин даного симптому.

На рис. 1 представлено ілюстрацію набряку як прояв некротизуючого фасциїту на спині у хворого, який був помилково потрактований як карбункул спини і розкритий класичним хрестоподібним розрізом під місцевою анестезією в амбулаторних умовах.

Слід звернути увагу на те, що набряк може коливатися від пухкого до досить щільного, що, у свою чергу, сприяє встановленню досить поширеного досі псевдодіагнозу «запальний інфільтрат».

Набряк анатомічного сегмента кінцівки, навіть високої щільності, на жаль, практичними хірургами не завжди сприймається як загрозовий симптом, який вимагає негайної ревізії. До того ж досить поширеним явищем серед лікарів є невідповідна практика «динамічного спостереження» за наростанням або зменшенням набряку, на тлі протинабрякової та протизапальної консервативної терапії (рис.2).

Непропорційний біль. Однією з основних і найперших скарг пацієнтів із НФ є скарга на інтенсивний біль, який не можна обґрунтувати отриманою травмою чи іншою причиною. Саме «невідповідність» наявності чи інтенсивності болу до причини, яка могла б його спричинити, є одним із патогномонічних симптомів для некротизуючого фасциїту і виявляється ця ознака, за даними літератури, у 62-84% клінічних випадків [1, 2, 5]. Ми спостерігали цей симптом у 78% пацієнтів. Саме висока інтенсивність болу змушує пацієнта звернутися за медичною допомогою. За відсутності інших візуальних проявів, лікар повинен застосувати додаткові методи обстеження – ультрасонографію, КТ або МРТ для виявлення причини такого болу.

Зміна поверхні шкіри у вигляді «лимонної кірки».

Виявлення цього симптому вимагає максимальної уваги з боку медичного персоналу, і не завжди помічається при огляді status localis. Однак такий симптом можна виявити при хорошому освітленні (краще денному) та при огляді поверхні шкіри під гострим кутом до поверхні (рис.3). На ранніх стадіях цей симптом разом із набряком анатомічного сегмента проявляється над епіцентром некротизуючого процесу і є проявом набряку в підшкірній фасції, що, у свою чергу, є наслідком порушення відтоку рідини від шкіри через над- і підфасціальну капілярну мережу. Часто він поєднується з одночасним непропорційним болем над цією ж ділянкою, у зв'язку із залученням у зону набряку фасції, нервових волокон та рецепторів шкіри [1,5].

Гіперчутливість або втрата чутливості поверхні шкіри. Залучення нервових волокон та нервових закінчень шкіри у набряк фасції, крім болу може викликати розлади локальної поверхневої чутливості шкіри. Уражена ділянка стає або надзвичайно чутливою, або, навпаки, слабкочутливою чи нечутливою. На цей симптом рідко скаржаться

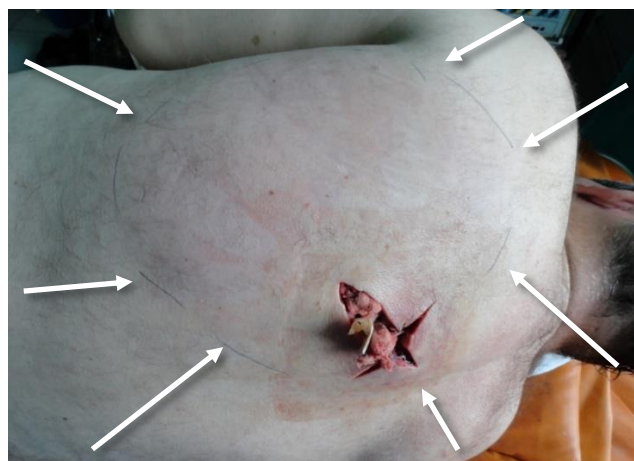


Рис. 1. Ледь помітний набряк, що займає ліву половину грудної клітки (межа для крайньої візуалізації позначена пунктиром та стрілками)



Рис. 2. Невідповідне трактування спостереження за зміною набряку шляхом зав'язування нитки навколо анатомічного сегмента. Разом з ослабленням натягу нитки спостерігається розвиток інших ознак - підшкірних міхурів із прозорим вмістом



Рис. 3. Симптом «лимонної кірки»

пацієнти – він, зазвичай, замасковується більш вираженими больовими відчуттями. Проте він описаний у літературі і може бути виявлений при належному огляді з перевіркою поверхневої та дискримінаційної чутливості [5, 6]. Слід також підкреслити, що на ранніх стадіях НФ частіше всього

Оригінальні дослідження

нами виявлялась гіперчутливість шкіри та парестезії, тоді коли зниження чутливості шкіри частіше супроводжувалося із розвитком некрозу шкіри на пізніх стадіях.

Зміна кольору шкіри. Зміни кольору шкіри, зазвичай, одразу можна помітити і, як правило, вони пов'язані з двома чинниками – з місцевою запальною реакцією або ж з місцевим порушенням кровопостачання шкіри.

Гіперемія, яка є однією із найчастіших місцевих симптомів хірургічної інфекції м'яких тканин, може також виявлятися у пацієнтів із некротизуючим фасціїтом у 72-98% [1-3]. Проте вона має певні особливості. На відміну від бешихи при НФ вона не матиме чітких країв та буде поступово зменшуватися до периферії. Також вона може бути нерівномірною. Як правило, гіперемія поєднується із підвищенням локальної температури та є віддзеркаленням запального процесу по периметру основного вогнища, причому, зазвичай, у ще неураженій фасції та вище і нижче неї внаслідок притоку крові та факторів запалення. Натомість у епіцентрі НФ можуть відзначатися ознаки некрозу, які проявлятимуться порушенням кровопостачання шкіри та зміною кольору шкіри, пов'язаною із зміною кровоплину – від блідого до синюшного відтінку. Також для НФ не притаманна рівномірна зміна кольору шкіри, частіше можна виявити нерівномірність забарвлення у вигляді «мармурової шкіри» або ж, як описують, у вигляді нерівного контуру «географічної карти» (рис. 4)

Затримка капілярного наповнення. Пов'язаний із попереднім симптомом зміни забарвлення шкіри є симптом зниженого капілярного наповнення. Для його виявлення потрібно оцінити швидкість відновлення кровоплину після короткочасної зовнішньої компресії у підозрілій зоні та порівняти її із іншими ділянками тіла та на кінчиках пальців.

Знижене капілярне наповнення на периферії (кінчиках пальців) є однією з ознак шоку або централізації кровообігу. Проте, якщо цей показник є в межах 2-5 с на периферії кінцівок, але знижений над зоною *locus morbi*, це можна трактувати як ще один симптом НФ, який пояснюється порушенням кровопостачання шкіри судинами, які проходять через уражену фасцію (рис. 5).

Зазначений симптом не є постійним і для його виявлення потрібно якісне природне освітлення. У літературі його не описують серед проявів НФ, проте нам вдалося виявити цей симптом у 10,7% випадків і його тривалість складала 4-7 с.

Сповільнення капілярного наповнення, на нашу думку, дозволяє визначити епіцентр основного вогнища на ранніх стадіях і, таким чином, спланувати проекцію хірургічного доступу. Натомість по периметру цієї зони може відзначатися нормальна, або навіть прискорена швидкість капілярного наповнення (1-3 с), яку особливо легко визначити на тлі гіперемованої шкіри.

Перепади локальної температури. Локальна гіпертермія - симптом, який супроводжує майже усі

хірургічні інфекції м'яких тканин і входить до традиційної пентади Галлена місцевих ознак запалення. Більшість джерел літератури трактує цю ознаку як низькоспецифічну для НФ [1-4, 6, 7]. Проте все ж можна виокремити певні особливості теплової емісії шкіри при НФ, які можна виявити при застосуванні термографії.

Зокрема, ми виявили, що в пацієнтів із НФ формування зони порушення кровоплину через поверхневу фасцію на поверхні шкіри віддзеркалюється у вигляді появи трьох концентричних зон із різким, чітко помітним для термографа перепадом температур (рис. 6): центральна зона (N) мала знижену температуру, проміжна зона (F) - підвищену, а зовнішня зона (S) - температуру, що була близькою до нормальної для цієї ділянки тіла. Результати статистичного аналізу показали, що між зовнішньою та проміжною зонами не було суттєвої різниці в температурі. Однак були значні відмінності між зовнішньою і центральною зонами, а також між проміжною і центральною зонами. Дослідження показало, що наявність зони «N» із різко зниженою тепловою емісією, оточеною зоною підвищеної теплової емісії «F» та різницею температур $5,72 \pm 0,23^\circ\text{C}$, є ознакою пізньої стадії некротизуючого фасціїту. Разом з тим, на ранній стадії розвитку некротизуючого фасціїту, зона «N» є відсутньою, хоча спостерігається виражена зона «F», що оточена зоною «S» із різницею температури біля $1,92 \pm 0,28^\circ\text{C}$.

Слід відзначити, що притаманною для НФ також є динамічна зміна цих зон теплової емісії. Зокрема, на ранніх термінах патологічного процесу можна виявити лише зони F і S. Проте при прогресуванні некротизуючого процесу, на тлі ексцентричного розширення площі попередніх зон, всередині зони F, з'являється зона N із різко зниженою тепловою емісією. Появу цієї зони ми назвали «Симптомом пропаленої кіноплівки», а її появу за даними термографії навіть при відсутніх зовнішніх проявах можемо трактувати як перехід НФ у стадію, коли потрібно негайне хірургічне втручання.

Виявлення таких змін поверхневої температури тіла є «de facto» можливим із застосуванням пристрою допоміжної діагностики – цифрового термографа.

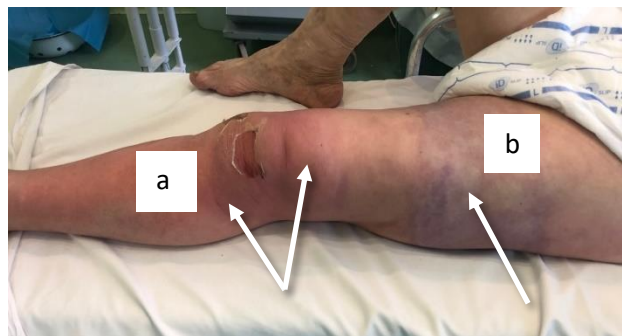


Рис. 4. Зміни кольору шкіри при НФ: у вигляді гіперемії без чітких країв по периметру основного процесу (а), та зміна кольору від ділянок блідої шкіри до зон синюшності у вигляді «мармурової шкіри» (б).



Рис. 5. Симптом сповільненого капілярного наповнення над зоною НФ, викликаний у результаті натиснення браншами хірургічного інструмента. Привертає увагу відсутність інших візуально помітних симптомів



Рис. 6. Термографія пацієнта із НФ: 1- зона N із найнижчою температурою (формування некрозу); 2- зона F (запальний процес у фасції із збереженням кровоплином) із різко підвищеною тепловою емісією по периметру зони N; 3 – зона S із макроскопічно незміненою шкірою та фасцією, візуально здоровими тканинами

Проте знання особливостей змін теплової емісії шкіри, яке є віддзеркаленням патологічного процесу на глибині поверхневої фасції, на нашу думку, може значно допомогти в ранній діагностиці НФ, диференційній діагностиці та схваленні правильної тактики лікування.

Ці ранні симптоми можуть здатися несуттєвими, однак їх наявність має викликати заострення уваги у клініциста [3-7]. Пацієнти на цій стадії часто звертаються до лікарів загальної практики, дерматологів та інших фахівців через уявну «звичайність» симптомів. Знання про ці ранні ознаки є критично важливими для вчасного скерування пацієнта до хірурга.

Слід відзначити, що описані симптоми з'являються не окремо, а в різному поєднанні між собою.

Подальше прогресування НФ призводить до появи симптомів, які свідчать про початок появи зони N та ішемію шкіри. Появу цих симптомів можна вважати появою своєрідних «червоних прапорців» - клінічних ознак, які більш чіткіше вказують саме на розвиток некротизуючої інфекції, швидке її прогресування та наростаючу загрозу для життя пацієнта.

«Червоні прапорці» або «важкі симптоми» НФ включають в себе наступні ознаки:

- субепідермальні міхури із прозорим вмістом;
- збільшення кількості або розмірів міхурів, поява міхурів із геморагічним або каламутним вмістом;
- швидке екстенсивне розширення зони патологічного процесу;
- охоплення патологічним процесом більше одного анатомічного сегмента;
- відсутність ефекту від консервативного лікування;
- системні ознаки інфекції (SIRS) та ознаки інтоксикації;
- гарячка, гіпотонія, лейкоцитоз, гіперглікемія, гіпонатріємія.

Субепідермальні міхури з прозорим вмістом є одним із перших непрямих проявів некрозу фасції та порушення відтоку від шкіри [1]. Спочатку вони наповнені серозним прозорим вмістом. Вони траплялися в 42% наших пацієнтів, що співмірно із даними літератури [1, 6, 7]. Інколи їх наявність помилково сприймається як ознака опіку із відповідним помилковим призначенням лікування та інколи навіть госпіталізацією в опікові відділення (рис.7).

Збільшення кількості або розмірів міхурів, поява міхурів із геморагічним або каламутним вмістом. Поступово міхури із прозорим вмістом збільшуються в об'ємі, можуть зливатися між собою в більші за об'ємом та руйнуватися, що спричиняє виділення ексудату. Через деякий час вміст міхурів змінюється на геморагічний або каламутний. Їх поява є ознакою триваючого коліквацийного некрозу на рівні фасції [1]. Площа міхурів поступово збільшується, вони можуть руйнуватися, оголюючи незахищену шкіру, яка швидко висихає із формуванням чітко помітного некрозу (рис. 8).

Швидке екстенсивне розширення зони патологічного процесу. Цей симптом є дуже грізною ознакою, що засвідчує швидке погіршення стану пацієнта та необхідність негайної хірургічної санації. За даними літератури, візуально помітним вважається розширення зони гіперемії, або некрозу із швидкістю 2.5 см на годину, однак, в окремих випадках воно може відбуватися ще швидше [1,2,7]. Таке швидке прогресування інфекції пов'язують із долученням газоутворюючих збудників. В окремих пацієнтів ми відзначали екстенсивне поширення зони патологічного процесу в межах години до декількох десятків сантиметрів (рис. 9).

Охоплення патологічним процесом більше одного анатомічного сегмента. За відсутності помітного швидкого поширення патологічного процесу, наступним важливим «важким» симптомом є залучення більше ніж одного анатомічного сегмента. Ми його відзначали у 26% випадків. Зазвичай цей симптом мав найбільше практичне застосування на кінцівках. Охоплення двох анатомічних сусідніх зон, напр., «передпліччя-плече», «кисть-передпліччя», «стопа-гомілка» або «гомілка-стегно» є ще одним

Оригінальні дослідження

«червоним прапорцем» що вказує на необхідність негайної хірургічної санації.

Ще більш важливим є виявлення мультифокального ураження – поширення НФ на ділянки, які є віддаленими між собою (рис. 10).

До системних клінічних характеристик НФ, які притаманні для НФ, слід віднести насамперед таку ознаку, як «*відсутність ефекту консервативного лікування*», коли стан пацієнта погіршується, незважаючи на призначення антибіотикотерапії, протизапальних препаратів, інфузійної терапії,



Рис. 7 Субепідермальні міхури з прозорим вмістом



Рис. 8 Субепідермальні міхури із геморагічним та каламутним вмістом



Рис. 9. Швидке поширення патологічного процесу (упродовж години відзначено поширення з плеча на бокову поверхню грудної клітки на надключичну ділянку)



Рис. 10. Приклад одночасного ураження НФ обох нижніх кінцівок. Під час хірургічного втручання виявлено поширення патологічного процесу на обох кінцівках до пахвинних згинів

корекції глікемії тощо. Це пояснюється патогенезом НФ – антибактерійний засіб не може потрапити у ділянку триваючого некрозу фасції і оточуючих тканин [1,3-5]. В окремих випадках не допомагає навіть хірургічне втручання, виконане як при звичайних гнійних процесах – «розкриття та дренажування».

За наших спостереженнями та даними літератури, відсутність покращення упродовж 24 годин після первинної санації гнійника є підставою трактувати хірургічну інфекцію м'яких тканин як нетипову і є показанням для повторної ревізії та активного пошуку інтраопераційних ознак НФ.

Системна реакція організму на НФ проявляється тими ж ознаками, що й на інші інфекції м'яких тканин. Відмінність полягає лише у тому, що при НФ системні прояви виявляються значно швидше – до 72-96 год від початку первинних проявів.

Критичні симптоми некротизуючого фасциїту.

Виявлення цих симптомів вже не повинно викликати сумнівів щодо діагнозу та необхідності хірургічного втручання, часом ампутації за життєвими показаннями. Але при низькій частоті НФ, навіть наявність цих симптомів не завжди закінчувалася негайною хірургічною санацією.

До критичних симптомів некротизуючого фасциїту ми відносимо:

- некрози шкіри на тлі усіх (або більшості) попередніх симптомів;
- крепітація (або наявність газоутворення) у підшкірній клітковині;
- гіпотонія, поліорганна недостатність і септичний шок.

Некроз шкіри характеризує безсумнівні незворотні зміни шкіри, які потребують висічення. При цьому слід пам'ятати, що видимі нашірні зміни - це лише «верхівка айсберга», яка за площею значно відстає від розмірів некрозу підшкірної клітковини та фасції, яка при цьому має бути висічена (рис. 11). Тому хірургічне втручання не повинно завершуватися лише висіченням по краю демаркації шкіри, а насамперед полягати в

розширеній фасціонекректомії.

Крепітація і газоутворення характерно лише для газоутворюючих збудників НФ, і не є частою ознакою. Однак їх наявність навіть за відсутності інших клінічних ознак одразу дозволяє трактувати даний патологічний процес як критичний. Інколи газоутворення в підшкірних тканинах може бути виявлено під час додаткових обстежень – зокрема на рентгенограмі його описують у 32% [1, 6], нам вдалося візуалізувати цю ознаку лише у 6% пацієнтів (рис. 12).

Таким чином, виокремлення симптомів та ознак НФ на окремі групи дає можливість переосмислити їх значення на кожному відрізку до операційного періоду та прийняти найоптимальніше рішення щодо подальшого надання медичної допомоги хворим із некротизуючим фасцитом.



Рис. 11. Обширні некрози шкіри внаслідок некротизуючого фасциїту



Рис. 12. Газоутворення в м'яких тканинах на рентгенограмі верхньої кінцівки у пацієнта із анаеробним неклостридіальним НФ (стрілки вказують на нагромадження газів на рівні фасції)

Висновок. Клінічні симптоми НФ є динамічними та залежать від стадії захворювання. Своєчасне раннє розпізнавання як найменших початкових, так і критичних симптомів є ключем до порятунку життя. Лікарі усіх спеціальностей повинні бути обізнаними із проявами цієї хвороби. Це дозволить знизити рівень смертності та поліпшити результати лікування.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані спонукають до подальших досліджень ефективності застосування клінічних ознак та симптомів у клінічних умовах.

References

1. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2253-65. DOI: 10.1056/NEJMra1600673.
2. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(8):1454-60.
3. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg.* 2009;208(2):279-88. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.032.
4. Wong CH, Wang YS. The diagnosis of necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18(2):101-6. DOI: 10.1097/01.qco.0000160896.74492.ea.
5. Borschitz T, Schlicht S, Siegel E, Hanke E, von Stebut E. Improvement of a Clinical Score for Necrotizing Fasciitis: 'Pain Out of Proportion' and High CRP Levels Aid the Diagnosis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132775. DOI: 10.1371/journal.pone.0132775.
6. Alayed KA, Tan C, Daneman N. Red Flags for Necrotizing Fasciitis: A Case Control Study. *Int J Infect Dis.* 2015;36:15-20. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.04.021.
7. Wang YS, Wong CH, Tay YK. Staging of necrotizing fasciitis based on the evolving cutaneous features. *Int J Dermatol.* 2007;46(10):1036-41. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2007.03201.x.

Відомості про автора

Стояновський І.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри хірургії №1 ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3336-1016>

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

Information about the authors

Ihor Stoianovskiy – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Surgery №1, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3336-1016>.

Sergii Khimich – Doctor of Medicine, Prof., Head of the Department of General Surgery, National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-2140>.

Надійшла до редакції 11.11.24
© І.В.Стояновський, С.Д.Хіміч, 2024

ПОРІВНЯННЯ МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ КРОЛИКІВ У НОРМІ, ПІСЛЯ КІСТКОРУЙНІВНОЇ ТРАВМИ ТА ПРИ РІЗНИХ ВАРИАНТАХ ЗАПОВНЕННЯ КІСТКОВОГО ДЕФЕКТУ ОСТЕОПЛАСТИЧНИМИ МАТЕРІАЛАМИ

І.В. Челпанова, З.З. Масна

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

Ключові слова: кролики, кісткова тканина, нижня щелепа, мінеральні елементи, репаративний остеогенез, остеопластичні матеріали, хітозан.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 68-73.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.11

E-mail: masnazz@gmail.com



Резюме. Вступ. Пошук ефективних методів лікування травм та дефектів щелепи із забезпеченням відновлення не тільки об'єму, але і якісних властивостей їх кісткової тканини належить сьогодні до першочергових завдань хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії та травматології.

Мета дослідження - вивчення особливостей посттравматичного відновлення мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи після експериментального нанесення кісткового дефекту та заповнення його різними остеопластичними матеріалами.

Матеріал і методи. Дослідження виконане на 145 статевозрілих, безпородних кроликах-самцях, масою 2,5-3,0 кг, віком 6-7 місяців.

Кістковий дефект моделювали в міжзубній ділянці коміркової частини нижньої щелепи. Стоматологічним бором формували трепанаційний отвір діаметром 3,0 мм та до 4 мм у глибину.

Тварин розподілено на 7 груп (по 20 кроликів залежно від заповнення дефекту: кров'яним згустком; ОКФ-Н; ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін; β -ТКФ; Хітозан-А; Кол-К; Кол-К-Лінкоміцин. П'ять інтактних тварин використано для вивчення вмісту досліджуваних мінеральних елементів у кістковій тканині нижньої щелепи кролика в нормі.

Мінеральний склад кісткової тканини вивчали шляхом проведення атомно-абсорбційного та емісійного спектрального аналізу. Контроль здійснювали на 84-ту добу після нанесення травми.

Результати. Дослідження мінерального складу КТ НЩ тварин контрольної та експериментальних груп через 84 доби після нанесення кісткової травми засвідчило різний вміст досліджуваних мінеральних елементів та різне їх співвідношення, залежно від матеріалу, використаного для заповнення кісткового дефекту.

Отримані результати дослідження засвідчили, що мінеральний склад кісткової тканини нижньої щелепи кролика після нанесення кісткоруйнивої травми та заповнення кісткового дефекту різними кістковопластичними масами через 84 доби залишається децю відмінним від норми і має характерні особливості, що залежать від використаного матеріалу. При цьому показники вмісту кальцію залишаються вищими від норми в усіх експериментальних групах, хоча при використанні ОКФ-Н, ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін та Кол-К-Лінкоміцин є нижчими, ніж у контролі.

Показник фосфору повертається до норми лише при використанні матеріалу Кол-К, показник магнію – при використанні ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін та Хітозан-А, показник натрію – при застосуванні β -ТКФ та Хітозан-А, а показник калію – при заповненні дефекту ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін та у групі контролю.

Висновки. Мінеральний склад кісткової тканини змінюється після нанесення кісткоруйнивої травми за рахунок істотного збільшення показників вмісту кальцію, фосфору та магнію, які залишаються вищими, ніж в інтактних тварин до 84-ї доби експерименту. Менше вираженою є динаміка вмісту натрію та калію, їх показники на 84-ту добу експерименту істотно не різняться від норми. При використанні для заповнення кісткового дефекту остеопластичних матеріалів динаміка вмісту в кістковій тканині досліджуваних мінеральних елементів є іншою і відмінною від контролю. Найменш істотно різнилися кількісні показники вмісту досліджуваних елементів з нормою при заповненні кісткового ефекту матеріалом ОКФ-Н та ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін.

COMPARISON OF THE BONE TISSUE MINERAL COMPOSITION IN THE RABBITS LOWER JAW IN THE NORMAL CONDITION, AFTER A BONE-DESTRUCTIVE INJURY AND WITH DIFFERENT OPTIONS OF FILLING THE BONE DEFECT WITH OSTEOPLASTIC MATERIALS

I. Chelpanova, Z. Masna

Key words: rabbits, bone tissue, mandible, mineral elements, reparative osteogenesis, osteoplastic materials, chitosan.

Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 4 (112). P. 68-73.

Resume. Introduction. The search for effective methods of treating injuries and defects of the jaws to ensure the restoration of not only the volume but also the qualitative properties of their bone tissue is one of the primary objectives of surgical dentistry, maxillofacial surgery and traumatology today.

The aim of the work was to investigate the features of post-traumatic regeneration of the mineral components of the bone tissue of the lower jaw after experimental infliction of a bone defect and its filling with different osteoplastic materials.

Materials and Methods. The study was conducted on 145 sexually mature male mongrel rabbits weighing 2.5-3.0 kg, aged 6–7 months. A bone defect was modeled in the interdental region of the alveolar part of the lower jaw. A cavity 4 mm deep and 3 mm wide was formed using a dental bur. The animals were divided into 7 groups (20 rabbits in each) depending on the filling of the defect: blood clot; OCP-N; OCP-N-Chitosan-Ampicillin; β -TCP; Chitosan-A; Col-C; Col-C-lincomycin. Five intact animals were used to study the content of the studied mineral elements in the bone tissue of the lower jaw of a rabbit in norm. The mineral composition of bone tissue was studied by atomic absorption and emission spectral analysis. Control was performed on day 84 after the injury.

Results. The study of the mineral composition of the lower jaw bone tissue of animals in the control and experimental groups 84 days after bone injury showed a different content of the studied mineral elements and their different ratio, depending on the material used to fill the bone defect. The obtained results of the study showed that the mineral composition of the rabbit lower jaw bone tissue after infliction of a bone-destroying injury and filling of the bone defect with various osteoplastic materials after 84 days remains somewhat different from the norm and has characteristic features that depend on the material used. At the same time, the calcium content remains higher than normal in all experimental groups, although when using OCP-N, OCP-N-Chitosan-Ampicillin, and Col-C-lincomycin, it is lower than in the control. The phosphorus value returns to normal only when using the Col-C material, the magnesium value – when using OCP-N-Chitosan-Ampicillin and Chitosan-A, the sodium value – when using β -TCP and Chitosan-A, and the potassium value – when filling the defect with OCP -N-Chitosan-Ampicillin and in the control group.

Conclusions. The mineral composition of bone tissue changes after bone-destroying trauma due to a significant increase in the content of calcium, phosphorus and magnesium, which remain higher than in intact animals until day 84 of the experiment. The dynamics of sodium and potassium content is less pronounced; their values on day 84 of the experiment don't differ significantly from the norm. When osteoplastic materials are used to fill the bone defect, the dynamics of the content of the studied mineral elements in the bone tissue is different and different from the control. The quantitative indicators of the content of the studied elements differed least significantly from the norm when filling the bone effect with OCP-N and OCP-N-Chitosan-Ampicillin.

Вступ. Пошук ефективних методів лікування травм та дефектів щелеп із забезпеченням відновлення не тільки об'єму, але і якісних властивостей їх кісткової тканини належить сьогодні до першочергових завдань хірургічної стоматології, щелепно-лицевої хірургії та травматології [1]. Для закриття кісткових дефектів у клініці широко використовують аутолітичну кістку, яка містить остеогенні клітини, а її структура слугує природним каркасом для новоутвореної кістки, а

також різні остеопластичні матеріали, переважно на основі фосфату кальцію [2-5]. Такі препарати, переважно в гранульованій або пастоподібній формі, при заповненні кісткового дефекту сприяють регенерації кісткової тканини, дозволяючи їй проринкати і рости в каркас, що забезпечує їх вибір при лікуванні малих і середніх кісткових дефектів, синусліфтингу та збільшенні кісткової пропозиції при підготовці до встановлення зубних імплантатів [6-11].

Оригінальні дослідження

Мета дослідження – вивчення особливостей посттравматичного відновлення мінерального складу кісткової тканини нижньої щелепи після експериментального нанесення кісткового дефекту та заповнення його різними остеопластичними матеріалами.

Матеріал і методи. Дослідження виконане в рамках планової наукової роботи кафедри нормальної анатомії і кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операцій та ожирінні” (номер державної реєстрації 0120U002129).

Дослідження виконане на 145 статевозрілих, безпородних кроликах-самцях, масою 2,5-3,0 кг, віком 6-7 місяців. Упродовж експерименту тварини знаходились в умовах віварію на стандартному харчовому раціоні. Всі етапи дослідження проведено 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» згідно з директивою Ради ЄС 2010/63/EU про дотримання постанов, законів, адміністративних положень Держав ЄС з питань захисту тварин, які використовуються з науковою метою. Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно з наказом МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року.

Кістковий дефект у міжзубній ділянці коміркової частини нижньої щелепи моделювали під загальним наркозом (Тіопенат («Брофарма», Україна) внутрішньоочеревинно з розрахунку 25 мг/кг маси тіла тварини). Стоматологічним бором кулястої форми формували трепанаційний отвір та циліндричним бором збільшували його розмір до 3,0 мм діаметром та до 4 мм у глибину. Після заповнення кісткового дефекту кров'яним згустком чи остеотропним матеріалом рану наглухо зашивали, шов обробляли 3% розчином йоду.

Всіх експериментальних тварин розподілено на 7 груп по 20 кроликів у кожній:

I група – контрольна – дефект кісткової тканини загоювався під кров'яним згустком;

II група – дефект заповнювали остеотропним матеріалом CompactBoneV (Dentegris, Німеччина), основним кристалічним матеріалом якого є нативний октакальційфосфат (ОКФ-Н);

III група – дефект заповнювали остеотропним матеріалом з октакальційфосфатом із додаванням хітозан-ацетату з ампіциліном (Київмедпрепарат, Україна) (ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін);

IV група – дефект заповнювали остеотропним матеріалом Synthetic β -tricalcium phosphate CerasorbM B-TCP (Inc. in North Carolina, USA) (β -ТКФ);

V група – кістковий дефект заповнювали хітозаном, активованим оцтовою кислотою (ChitopharmTMM; Product no.44202); Norway; (Хітозан-А);

VI група – дефект заповнювали натуральним колагеновим конусом Collacone («Botiss dental», Germany) (Кол-К);

VII група – кістковий дефект заповнювали натуральним колагеном Collacone («Botiss dental», Germany) з одночасним дом'язовим уведенням Лінкоміцину (Кол-К-Лінкоміцин).

Ще п'ять інтактних тварин використано для вивчення вмісту досліджуваних мінеральних елементів у кістковій тканині нижньої щелепи кролика в нормі.

Мінеральний склад кісткової тканини вивчали шляхом проведення атомно-абсорбційного та емісійного спектрального аналізу (СА), виконаного на атомно-абсорбційному спектрофотометрі ААС-1N (CarlZeissJena, Німеччина) із використанням полум'я пропан-бутан-повітря.

Визначали вміст п'яти мінеральних елементів (кальцій (Ca), фосфор (P), магній (Mg), натрій (Na), калій (K)). Вміст магнію визначали атомно-абсорбційним методом із використанням способу градувального графіка та способу добавок. Вміст кальцію, натрію та калію визначали за допомогою атомно-емісійного методу з використанням способу порівняння та способу добавок. Визначення вмісту фосфору проводили з використанням фотометричного методу після побудови градувального графіка та способом добавок [14]. Концентрацію досліджуваних елементів у зразках кісткової тканини вказували у мг/г.

Контроль здійснювали на 84-ту добу після нанесення травм.

Статистичний аналіз проводили із використанням програмного забезпечення MS Office та IBM SPSS Statistics 26. Результати, які підпорядковувались нормальному закону розподілу, подано у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє арифметичне, SD – стандартне відхилення середнього. Для визначення істотності встановлених змін використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Для визначення вірогідних відмінностей між середніми показниками норми, показниками контрольної та експериментальних груп, а також для порівняння даних групи контролю з кожною експериментальною групою використовували t-критерій Стюдента. Різницю між групами вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз мінерального складу кісткової тканини (КТ) нижньої щелепи (НЩ) інтактного кролика дав змогу визначити у її складі вміст кальцію (Ca), фосфору (P), магнію (Mg), натрію (Na) та калію (K) у кількостях, що є можливими для виміру (табл.).

Дослідження мінерального складу КТ НЩ тварин контрольної та експериментальних груп через 84 доби

після нанесення кісткової травми засвідчило різний вміст досліджуваних мінеральних елементів та різне їх співвідношення, залежно від матеріалу, використаного для заповнення кісткового дефекту.

При заповненні дефекту кров'яним згустком у тварин, які увійшли до групи контролю, вміст кальцію на 84-ту добу на 38,2% ($p < 0,05$) перевищував показник інтактних тварин, вміст фосфору на 28,1% ($p < 0,05$) вищим, ніж у нормі, показник вмісту магнію залишався вищим від норми на 22,1% ($p < 0,05$), показники вмісту натрію та калію неістотно перевищували норму – на 2,6% та 1,0% відповідно (табл.).

Після заповнення кісткового дефекту остеотропним матеріалом ОКФ-Н показник вмісту кальцію на 84-ту добу експерименту неістотно перевищував норму, залишаючись на 25,7% ($p < 0,05$) нижчим, ніж у контролі. Вміст фосфору також був вищим від норми – на 7,0% ($p < 0,1$), але нижчим, ніж у

контрольних тварин на 16,7% ($p < 0,05$). Показники вмісту магнію та натрію перевищували норму на 29,8% ($p < 0,05$) та 15,9% ($p < 0,05$) відповідно та були вищими, ніж у тварин контрольної групи відповідно на 6,3% ($p < 0,1$) та 12,9% ($p < 0,05$). Вміст калію в КТ НЩ у тварин даної групи був нижчим, ніж у нормі на 22,8% ($p < 0,05$) та нижчим, ніж у контролі на 25,6% ($p < 0,05$).

У тварин, яким кістковий дефект заповнювали матеріалом ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін, вміст кальцію на 84-ту добу експерименту перевищував норму на 24% ($p < 0,05$), залишаючись нижчим від контролю на 11% ($p < 0,05$). Вміст фосфору опускався нижче норми на 4,5% ($p < 0,1$) та нижче контролю на 6,9% ($p < 0,1$), вміст магнію неістотно перевищував норму, залишаючись на 19% ($p < 0,05$) нижчим від контролю, вміст натрію також неістотно перевищував норму та контроль, а вміст калію опускався нижче норми на 2,1% ($p < 0,1$) і нижче контролю на 3,1% ($p < 0,1$).

Таблиця

Мінеральний склад КТ НЩ кролика в нормі та через 84 доби після нанесеної хірургічної травми і заповнення дефекту різними остеопластичними матеріалами, за даними СА (мг/г)

	Ca	P	Mg	Na	K
норма	13,99±0,28	10,83±0,66	2,35±0,45	2,27±0,33	1,93±0,11
контроль	19,34±0,98	13,91±0,79	2,87±0,47	2,33±0,25	1,95±0,12
ОКФ-Н	14,37±0,60	11,59±0,57	3,05±0,15	2,63±0,17	1,49±0,10
ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін	17,36±0,38	10,36±0,28	2,40±0,21	2,38±0,26	1,89±0,13
(β-ТКФ)	19,47±0,35	11,28±0,40	2,57±0,19	2,32±0,22	2,01±0,21
Хітозан-А	25,18±0,37	11,17±0,28	2,42±0,13	2,23±0,75	2,05±0,15
Кол-К	22,45±0,37	10,95±0,63	2,77±0,38	2,38±0,36	2,04±0,37
Кол-К-лінкоміцин	18,15±0,24	10,45±0,54	2,17±0,28	2,51±0,45	2,10±0,12

Після заповнення кісткового дефекту β-трикальційфосфатом у формі гранул (β-ТКФ) на 84-ту добу експерименту в КТ НЩ збільшувались показники вмісту всіх досліджуваних елементів. Вміст кальцію перевищував норму на 38,1% ($p < 0,05$), майже не відрізняючись від контролю, показник фосфору був вищим за норму на 4,2% ($p < 0,1$), але нижчим від контролю на 19,0% ($p < 0,05$). Вміст магнію залишався на 9,4% ($p < 0,1$) вищим від норми та на 10,5% ($p < 0,05$) нижчим, ніж у контролі. Вміст натрію перевищував норму лише на 2,2% ($p < 0,1$), не відрізняючись, при цьому, від показника контролю, вміст калію перевищував норму на 4,1% ($p < 0,1$), а контроль - на 3,1% ($p < 0,1$).

Через 84 доби після заповнення кісткового дефекту матеріалом Хітозан-А з гепаринізованою кров'ю в КТ НЩ спостерігали зростання показників вмісту кальцію, фосфору та магнію і зниження показників натрію та калію. Вміст кальцію перевищував норму на 80% ($p < 0,01$), а контроль - на 39,2% ($p < 0,01$), вміст фосфору був вищим від норми лише на 3,1% ($p < 0,1$), але залишався нижчим від контролю на 19,7% ($p < 0,05$). Показник вмісту магнію неістотно перевищували норму, залишаючись нижчим від контролю на 15,7% ($p < 0,05$). Показник вмісту натрію був неістотно нижчим від норми та контролю. Вміст калію

залишався вищим, ніж в інтактних тварин та тварин контрольної групи на 4,1% ($p < 0,1$) та 3,0% ($p < 0,1$) відповідно.

При заповненні кісткового дефекту матеріалом Кол-К на 84-ту добу експерименту вміст кальцію перевищував показники норми на 70,2% ($p < 0,01$) та на 16,1% ($p < 0,1$) показники контролю, вміст фосфору, істотно не відрізняючись від норми, залишався нижчим від контролю на 21,3% ($p < 0,1$). Вміст магнію перевищував норму на 17,9% ($p < 0,1$), але залишаючись неістотно нижчим від контролю, вміст натрію був вищим від норми на 4,8% ($p < 0,1$), істотно не відрізняючись від показників контролю, а показник вмісту калію перевищував норму на 5,7% ($p < 0,1$), контроль – на 4,6% ($p < 0,1$).

На 84-ту добу після заповнення кісткового дефекту матеріалом Кол-К-Лінкоміцин вміст кальцію підіймався на 29,7% ($p < 0,05$) вище норми, залишаючись лише на 6, 2% ($p < 0,1$) нижчим, ніж у контролі.

Показник вмісту фосфору, не маючи істотної різниці з нормою, залишався нижчим, ніж у контролі на 24,9% ($p < 0,05$). Показник вмісту магнію залишався на 7,7% ($p < 0,1$) нижчим від норми та на 24,4% ($p < 0,05$) нижчим від контролю; вміст натрію перевищував норму на 10,6% ($p < 0,1$), а контроль - на 7,7% ($p < 0,1$);

Оригінальні дослідження

вміст калію перевищував норму і контроль на 8,8% ($p < 0,1$) та 7,7% ($p < 0,1$) відповідно.

Отримані результати дослідження засвідчили, що мінеральний склад кісткової тканини нижньої щелепи кролика після нанесення кісткоруйнівної травми та заповнення кісткового дефекту різними остеопластичними масами через 84 доби залишається дещо відмінним від норми і має характерні особливості, що залежать від використаного матеріалу. При цьому показники вмісту кальцію залишаються вищими від норми в усіх експериментальних групах, хоча при використанні ОКФ-Н, ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін та Кол-К-Лінкоміцин є нижчими, ніж у контролі.

Показник фосфору повертається до норми лише при використанні матеріалу Кол-К, показник магнію – при використанні ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін та Хітозан-А, показник натрію – при застосуванні β -трикальційфосфату (β -ТКФ) та активованого хітозану (Хітозан-А), а показник калію – при заповненні дефекту ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін та в контрольній групі.

Засвідчуючи ефективне відновлення мінерального складу кісткової тканини при корекції кісткових дефектів щелеп, отримані результати суттєво доповнюють дані про перебіг регенерації кісткової тканини в стоматологічній практиці та підтверджують, що застосування комбінованих матеріалів з антибіотиками для відновлення кісткової тканини в ділянках дефекту покращує результати репаративного остеогенезу і мінералізації [6-8, 15, 6].

Висновки

1. Мінеральний склад кісткової тканини змінюється після нанесення кісткоруйнівної травми за рахунок істотного збільшення показників вмісту кальцію, фосфору та магнію, які залишаються вищими, ніж в інтактних тварин до 84-ї доби експерименту. Менше вираженою є динаміка вмісту натрію та калію, їх показники на 84-ту добу експерименту істотно не різняться від норми

2. При використанні для заповнення кісткового дефекту остеотропних матеріалів динаміка вмісту в кістковій тканині досліджуваних мінеральних елементів є іншою і відмінною від контролю.

3. Найменш істотно різнились кількісні показники вмісту досліджуваних елементів з нормою при заповненні кісткового ефекту матеріалом ОКФ-Н та ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін.

4. Вміст кальцію в КТ НЩ через 84 доби експерименту у всіх групах залишався вищим від норми. При цьому при заповненні дефекту матеріалами ОКФ-Н, ОКФ-Н-Хітозан-Ампіцилін та Кол-К-Лінкоміцин досліджуваний показник мав проміжне значення між нормою і контролем.

Перспективи подальших досліджень. Результати вивчення особливостей мінерального складу кісткової тканини різних ділянок скелета та закономірностей його динаміки після травм і відновних операцій можуть стати теоретичним підґрунтям для пошуку нових та удосконалення існуючих способів корекції кісткових дефектів з відновленням як необхідного об'єму, так і належної якості кісткової тканини.

References

1. Ferraz MP. Bone grafts in dental medicine: an overview of autografts, allografts and synthetic materials. *Materials* (Basel). 2023;16(11):4117. DOI: 10.3390/ma16114117.
2. Battafarano G, Rossi M, De Martino V, Marampon F, Borro L, Secinaro A, et al. Strategies for Bone Regeneration: From Graft to Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1128. DOI: 10.3390/ijms22031128.
3. Kolte A, Kolte R, Bawankar P, Rathi PR, Warkad S, Bajaj P, et al. Comprehensive Classification System for Localized Alveolar Bone Deficiencies in Treatment Planning for Dental Implants: A Proposed Classification and Prevalence Study. *Cureus*. 2024;16(8):e67769. DOI: 10.7759/cureus.67769.
4. Goutam M, Batra N, Jyothirmayee K, Bagrecha N, Deshmukh P, Malik S. A Comparison of Xenograft Graft Material and Synthetic Bioactive Glass Allograft in Immediate Dental Implant Patients. *J Pharm Bioallied Sci*. 2022;14(1):980-82. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_808_21.
5. Shibuya N, Jupiter DC. Bone graft substitute: allograft and xenograft. *Clin Podiatr Med Surg*. 2015;32(1):21-34. DOI: 10.1016/j.cpm.2014.09.011.
6. Ezirganlı Ş, Polat S, Barış E, Tatar İ, Çelik HH. Comparative investigation of the effects of different materials used with a titanium barrier on new bone formation. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(3):312-19. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02323.x
7. Othman Z, Fernandes H, Groot AJ, Luider TM, Alcinesio A, Pereira DM, et al. The role of ENPP1/PC-1 in osteoinduction by calcium phosphate ceramics. *Biomaterials*. 2019;210:12-24. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.021.
8. Gupta H, Pandey A, Agarwal R, Mehra H, Gupta S, Gupta N, et al. Application of calcium sulfate as graft material in implantology and maxillofacial procedures: A review of literature. *Natl J Maxillofac Surg*. 2024;15(2):183-87. DOI: 10.4103/njms.njms_33_22.
9. Canuto RA, Pol R, Martinasso G, Muzio G, Gallesio G, Mozzati M. Hydroxyapatite paste Ostim, without elevation of full-thickness flaps, improves alveolar healing stimulating BMP- and VEGF-mediated signal pathways: an experimental study in humans. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24 Suppl A100:42-8. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02363.x.
10. Félix Lanao RP, Leeuwenburgh SC, Wolke JG, Jansen JA. In vitro degradation rate of apatitic calcium phosphate cement with incorporated PLGA microspheres. *Acta Biomater*. 2011;7(9):3459-68. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.05.036.
11. Ambard AJ, Mueninghoff L. Calcium phosphate cement: review of mechanical and biological properties. *J Prosthodont*. 2006;15(5):321-28. DOI: 10.1111/j.1532-849X.2006.00129.x.
12. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986;123:52.
13. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. *Off J Eur Union*. 2010;53(L276):33-79.
14. Loria MG. Analysis of experimental studies of atomic absorption spectrophotometer. *Visnyk VPI*. 2005;4:19-25.
15. Sohuyko RR. Peculiarities of density dynamics and mineral content of the mandible after bone-destructive injury and after the lincomycin use. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2019;2(154):320-5. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-320-325.

16. Sohujko R, Masna Z. Density and mineral content dynamics of bone tissue on the background of opioid influence. Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2019;55(1):40-56. DOI: 10.25040/ntsh2019.01.04.

Відомості про авторів

Челпанова І.В. – канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-5215-814X>.

Масна З.З. – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; <https://orcid.org/0000-0003-2057-7061>.

Information about the authors

Chelpanova I.V. – MD, PhD Assoc. Prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5215-814X>.

Masna Z.Z. – MD DSci, Prof., Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Head of the Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2057-7061>.

*Надійшла до редакції 18.11.24
© І.В. Челпанова, З.З. Масна, 2024*

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES IN METASTATIC HER2-POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS' SURVIVAL**O.I. Vynnychenko¹, Yu.V. Moskalenko², T.V. Derevianko², R.A. Moskalenko²**¹Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine;²Sumy State University, Sumy, Ukraine.**Key words:** tumor-associated macrophages, survival, HER2, breast cancer, CD163+, CD68+.Bukovinian Medical Herald.
2024. V. 28, № 4 (112). P. 74-80.**DOI:** 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.12**E-mail:** vynnychenkool@ukr.net;
yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua;
tom4ukderevyancko@gmail.com;
r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua;**Resume.** Recent studies indicate an essential role of the tumor microenvironment in the effectiveness of therapy and survival of patients with various types of cancers, including HER2-positive breast cancer. Tumor-associated macrophages are one of the most common immune cells of the tumor microenvironment, with both pro-tumorigenic and anti-tumorigenic properties. **The aim** of our study was to clarify the prognostic role of M1 (CD68+) and M2 (CD163+) macrophages in patients with metastatic HER2-positive breast cancer.**Material and methods.** We studied the tumor tissue of 78 patients with metastatic HER2-positive breast cancer. Tumor tissue samples underwent immunohistochemical examination with antibodies to CD68+ and CD163+ to determine the phenotype of M1 and M2 macrophages, respectively. Data on category T, category N and methods of drug therapy were obtained from primary medical records. Kaplan-Meier method, Cox regression analysis, and log-rank test were used for statistical analysis.**Results.** The average duration of the follow-up period before registration of disease progression was 21.3±2.79 months. Median progression-free survival was 14.3 months and 13.2 months for patients with high and low CD68+ expression, respectively (Log-rank p=0.6168), and 14.9 months and 12.6 months for patients with low and high expression of CD163+, respectively (Log-rank p=0.0003). Follow-up of patients until death continued for an average of 35.0±2.98 months. Median overall survival was 24.1 months and 29.0 months for patients with high and low CD68+ expression, respectively (Log-rank p=0.5788), and 36.7 months and 22.0 months for patients with low and high expression of CD163+, respectively (Log-rank p=0.0001). Patients receiving a combination of trastuzumab with chemotherapy, without regional lymph node metastases, with low expression of CD163+, and those with hormone-positive HER2-positive breast cancer used hormone therapy have better overall survival. **Conclusions.** High CD163+ expression is a predictor of poor progression-free survival and overall survival in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. CD68+ expression did not show prognostic significance.**ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПУХЛИНОАСОЦІЙОВАНИХ МАКРОФАГІВ У ВИЖИВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАСТАТИЧНИМ HER2-ПОЗИТИВНИМ РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ****О. Винниченко, Ю. Москаленко, Т. Дерев'янюк, Р. Москаленко****Ключові слова:**

пухлиноасоційовані макрофаги, виживання, HER2, рак молочної залози, CD163+, CD68+.

Буковинський медичний вісник.
2024. Т. 28, № 4 (112). С. 74-80.**Резюме.** Останні дослідження вказують на суттєву роль пухлинного мікрооточення в ефективності терапії та виживаності хворих на різні типи раку, у тому числі HER2-позитивного раку молочної залози. Пухлиноасоційовані макрофаги є одними з найпоширеніших імунних клітин пухлинного мікрооточення, які мають як протуморогенні, так і протипухлинні властивості.**Мета дослідження** – з'ясувати прогностичну роль макрофагів M1 (CD68+) і M2 (CD163+) у пацієнтів із метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози.**Матеріал і методи.** Ми досліджували пухлинну тканину 78 пацієнтів з метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози. Зразки

пухлинної тканини піддавалися імуногістохімічному дослідженню з антитілами до CD68+ та CD163+ для визначення фенотипу M1 та M2 макрофагів відповідно. Дані про категорію T, категорію N та методи медикаментозної терапії отримані з первинної медичної документації. Для статистичного аналізу використовували метод Каплана-Мейєра, регресійний аналіз Кокса та логарифмічний ранговий критерій.

Результати. Середня тривалість періоду спостереження до реєстрації прогресування захворювання становила (21,3±2,79) місяців. Медіана виживаності без прогресування становила 14,3 місяця та 13,2 місяця для пацієнтів із високою та низькою експресією CD68+ відповідно (Log-rank $p=0,6168$), 14,9 місяця та 12,6 місяця для пацієнтів із низькою та високою експресією CD163+ відповідно (Log-rank $p=0,0003$). Спостереження за пацієнтами до смерті тривало, у середньому (35,0±2,98) місяців. Медіана загальної виживаності становила 24,1 місяця та 29,0 місяця для пацієнтів із високою та низькою експресією CD68+ відповідно (Log-rank $p=0,5788$) та 36,7 місяця та 22,0 місяця для пацієнтів із низькою та високою експресією CD163+ відповідно (Log-rank $p=0,0001$). Пацієнти, які отримують комбінацію трастузумабу з хімотерапією, без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, з низькою експресією CD163+, а також пацієнти з гормонально-позитивним HER2-позитивним раком молочної залози, які застосовували гормональну терапію, мають кращу загальну виживаність.

Висновки. Висока експресія CD163+ є предиктором поганої виживаності без прогресування та загальної виживаності у пацієнтів із метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози. Експресія CD68+ не мала прогностичного значення.

Introduction. Despite advancements in early diagnosis and treatment, breast cancer continues to be a significant issue globally. Among all subtypes, HER2-positive breast cancer, which expresses receptors for human epidermal growth factor 2, accounts for 14% of all cases. One of the most powerful factors determining patient survival is the tumor staging at the time of diagnosis. In patients with localized HER2-positive breast cancer, the 5-year survival rate is 94.0% and 84.2% for hormone-positive and hormone-negative types, respectively, but it drops to 45.8% and 39.7% in the case of metastatic stages [1]. The primary treatment for metastatic HER2-positive breast cancer is systemic drug therapy, which encompasses anti-HER2 monoclonal antibodies, chemotherapy, hormonal therapy, tyrosine kinase inhibitors, and antibody-drug conjugates [2].

Recent studies indicate the important role of the tumor microenvironment in the effectiveness of therapy and survival of patients with various types of cancers, including breast cancer [3]. The prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes has been widely reported in the scientific literature [4, 5], while the role of tumor-associated macrophages in the response to drug therapy and progression of breast cancer is not definitively defined [6].

Among all immune cells of the tumor microenvironment, tumor-associated macrophages are most closely related to carcinogenesis and disease progression [7, 8]. These cells show significant heterogeneity and high plasticity. According to their properties, they are divided into two groups: antitumorogenic (M1-type macrophages), which are activated by the classical pathway, and pro-tumorogenic

(M2-type macrophages), which are activated by an alternative pathway [9]. Macrophages of the M2 type are primarily associated with a worse prognosis [10, 11]. However, depending on the subtype of breast cancer, the prognostic effects may differ.

Although targeted therapy has significantly improved the survival of patients with HER2-positive breast cancer, this subtype is still considered aggressive, primarily due to treatment resistance that develops de novo or during anti-HER2 therapy [12]. The prognostic role of M1 and M2 macrophages has been evaluated in several studies involving patients with different stages of HER2-positive breast cancer. The results obtained were ambiguous. The authors reported both a negative effect of M2-type macrophages on patient survival [13] and an absence of correlation or a positive effect of M1-type macrophages [14], so we consider that the prognostic role of these cells has not been definitively determined. The ambiguity of the effects of tumor-associated macrophages may be related to the immunomodulatory effect of trastuzumab, which induces an antitumor immune response and changes the tumor microenvironment [15].

The aim of our study was to clarify the prognostic role of M1 (CD68+) and M2 (CD163+) macrophages in patients with metastatic HER2-positive breast cancer.

Materials and methods

Study design. We studied the tumor tissue of 78 patients treated at the Sumy Regional Clinical Oncology Center from 2014 to 2024. Patients with metastatic stages of HER2-positive breast cancer over the age of 18 were included in the study. All patients had archival tumor tissue samples and immunohistochemistry (IHC) or fluorescence in situ hybridization (FISH) results confirming HER2

Оригінальні дослідження

receptor overexpression and HER2/neu gene amplification (if applicable). In addition, the inclusion criteria were monotherapy with trastuzumab or a combination of trastuzumab with chemotherapy (at least two cycles). The study did not include patients with localized breast cancer and those who, for some reason, did not receive trastuzumab therapy, had another malignant tumor, inflammatory, infectious, and autoimmune diseases 2 weeks before the start of specialized drug therapy. Data on category T, category N and methods of drug therapy were obtained from primary medical records. The follow-up period and assessment of response to therapy were described in our previous study [16]. Data on the death of patients were taken from the cancer registry of the Sumy Regional Clinical Oncology Center. The end date when patient survival was evaluated was July 1, 2024. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Sumy Regional Clinical Oncology Center (protocol No. 2/3, dated January 15, 2024). All alive patients signed informed consent for voluntary participation in the study before the start of the study.

Immunohistochemistry. To carry out IHC examination of tumor tissue samples of HER2-positive breast cancer, we made serial sections with a thickness of 4 μm , which were applied to SuperFrost adhesive glass (Thermo Scientific, USA). Deparaffinized sections were treated with 0.1 M citrate buffer at 95–98 $^{\circ}\text{C}$. The "In Vitro" system (Master-Diagnostica, Spain) was used for detection results. Antibodies to CD68+ (Master-Diagnostica, Spain) and CD163+ (Master-Diagnostica, Spain) were used to determine the phenotype of M1 and M2 macrophages, respectively. Passive and active control of the obtained results was carried out to control the quality of IHC. Six fields of view with a diameter of 1 mm and the highest density of the studied cells were analyzed. After this, we calculated the average value and divided all samples into

high and low-expression groups. The cutoff values for M1 and M2 macrophages were 40 CD68+ cells and 25 CD163+ cells per field of view, respectively.

Statistical analysis. Statistical analysis was performed using Stata V.18.0 (StataCorp, Texas, USA; <https://www.stata.com>; 2024). The Kaplan-Meier method and the logarithmic test made it possible to visualize the survival curves and assess the reliability of the difference between the studied groups of patients. The Cox proportional hazards model predicted the impact of tumor-associated macrophages on progression-free survival and overall survival. The threshold of statistical significance was considered $p < 0.05$.

The results and discussion

Immunohistochemistry. During the IHC of breast cancer tissue, regarding the assessment of the presence of macrophages of the M1 phenotype among the tumor microenvironment, we found a wide range of these cells, from a small number to significant infiltration (Fig. 1 a, b). Macrophages were characterized by an intense positive cytoplasmic reaction against antibodies to CD68+ and were clearly detected in the tumor microenvironment. The primary location of M1 macrophages is the stroma of tumor tissue. Some macrophages were found in the tumor parenchyma among atypical glandular complexes and cells.

To assess the level of infiltration of the breast cancer tissue by M2-phenotype macrophages, we performed an IHC with antibodies against CD163+. The number of CD163-positive cells varied from single cells in the stroma to high infiltration of both the stroma and the parenchyma of the breast cancer tissue (Fig. 1 c, d). Macrophages of the M2 phenotype had an intensely stained cytoplasm and membrane, were mainly located in the stroma, and a certain number of CD163+ cells were present between the glandular complexes of the carcinoma.

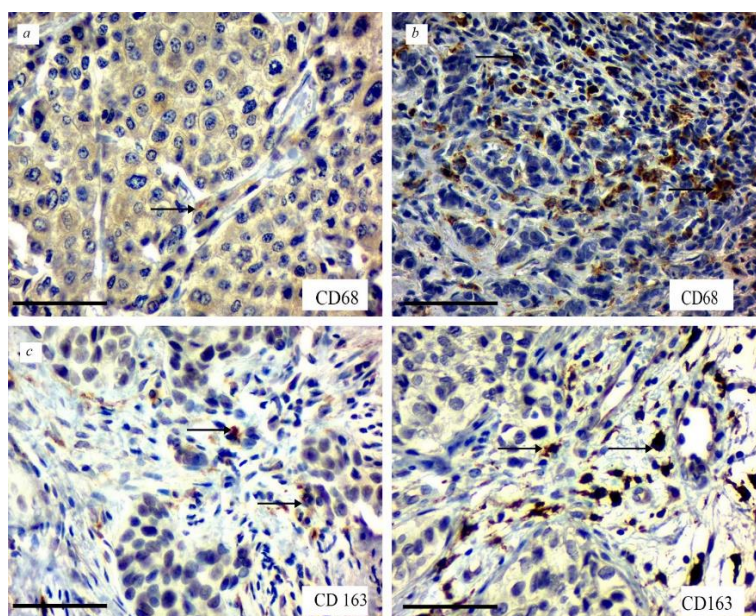


Fig. 1. Immunohistochemistry of the breast cancer tissue with antibodies against CD68+ (a, b) and CD163+ (c, d). Staining of nuclei with Mayer's hematoxylin. Magnification is indicated in the lower-left corner of each image as a marker corresponding to 200 μm

Characteristics of patients. Seventy-eight women with metastatic HER2-positive breast cancer participated in the study. Category T1-2 was registered in 39 (50.0%) patients. 38 (48.7%) patients had metastases in regional lymph nodes. Monotherapy with trastuzumab was performed for 27 (34.6%) patients and hormonal therapy - for 35 (44.9%) patients. 46 (59.0%) patients had hormone-positive breast cancer. High expression of M1 and M2 macrophages was determined in 31 (39.7%) and 40 (51.3%) patients, respectively (Table 1).

Impact of CD68+ expression on patient survival. The long-term follow-up period of patients began after the start of trastuzumab therapy. The average duration of the follow-up period before registration of disease progression was 21.3±2.79 months. During this period, 72/78 (92.3%) patients had disease progression, including 28/31 (93.3%) patients with high CD68+ expression and 44/47 (93.6%) patients with low CD68+ expression. Median progression-free survival was 14.3 months and 13.2 months for patients with high and low CD68+ expression, respectively (Log-rank p=0.6168; Fig. 2).

Follow-up of patients until death continued for an average of 35.0±2.98 months. Fatal outcomes of breast cancer were recorded in 69/78 (88.5%) patients, including 27/31 (87.1%) patients with high CD68+ expression and 42/47 (89.4%) patients with low CD68+ expression. Median overall survival was 24.1 months and 29.0 months for patients with high and low CD68+ expression, respectively (Log-rank p=0.5788; Fig. 3).

Impact of CD163+ expression on patient survival. Disease progression was reported in 35/40 (87.5%) patients with low and 37/38 (97.4%) patients with high CD163+ expression. Median progression-free survival was 14.9 months and 12.6 months for patients with low and high CD163+ expression, respectively (Log-rank p=0.0003; Fig. 4).

Death occurred in 32/40 (80.0%) patients with low and 37/38 (97.4%) patients with high CD163+ expression. Median overall survival was 36.7 months and 22.0 months for patients with low and high expression of CD163+, respectively (Log-rank p=0.0001; Fig. 5).

Independent predictors of progression-free survival and overall survival. In Cox regression analysis, independent predictors of progression-free survival were

Table 1

Characteristics of the studied cohort of patients

Clinicopathological characteristics	Total number of patients, n=78
Category T, n (%)	
1-2	39 (50,0)
3-4	39 (50,0)
Category N, n (%)	
0	40 (51,3)
1-3	38 (48,7)
Hormonal status, n (%)	
Positive	46 (59,0)
Negative	32 (41,0)
Trastuzumab-containing regimen, n (%)	
Trastuzumab monotherapy	27 (34,6)
Trastuzumab+chemotherapy	51 (65,4)
Hormonal therapy, n (%)	
Present	35 (44,9)
Absent	43 (55,1)
Macrophages M1 (CD68+), n (%)	
>40 (high expression)	31 (39,7)
≤40 (low expression)	47 (60,3)
Macrophages M2 (CD163+), n (%)	
<25 (high expression)	38 (48,7)
≥25 (low expression)	40 (51,3)

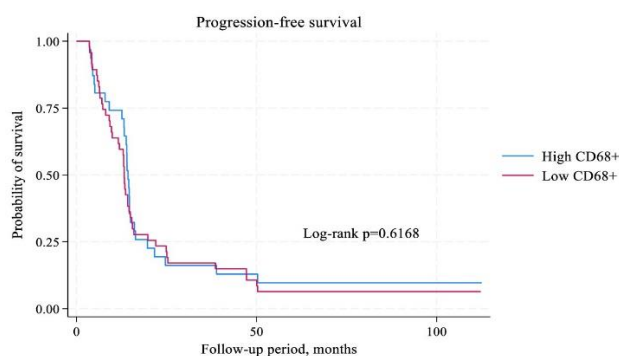


Fig. 2. Kaplan-Meier curves illustrating progression-free survival in patients with high and low CD68+ expression

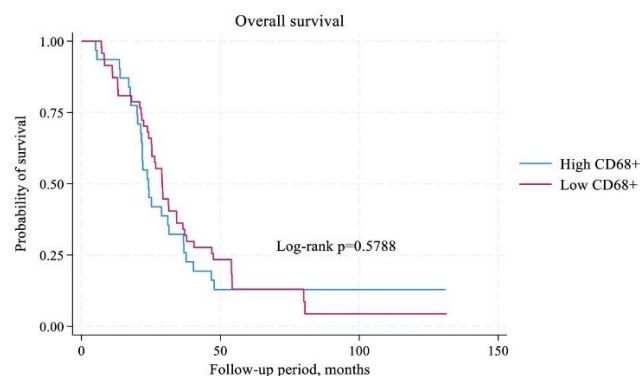


Fig. 3. Kaplan-Meier curves illustrating overall survival in patients with high and low CD68+ expression

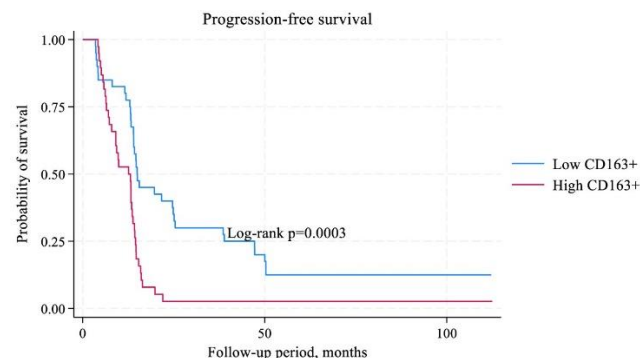


Fig. 4. Kaplan-Meier curves illustrating progression-free survival in patients with low and high CD163+ expression

Оригінальні дослідження

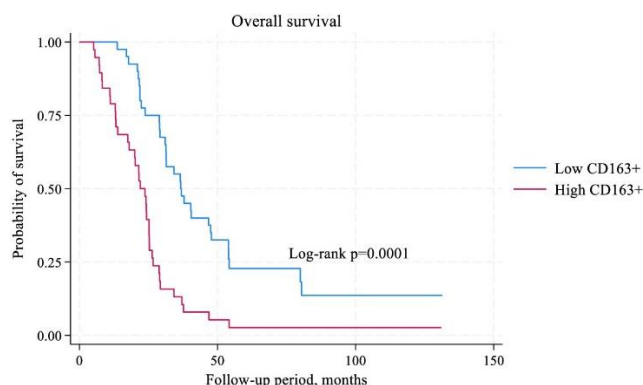


Fig. 5. Kaplan-Meier curves illustrating overall survival in patients with low and high CD163+ expression

hormone therapy, N category, and M2 macrophage expression. Patients with hormone-positive HER2-positive breast cancer receiving hormone therapy, without regional lymph node metastases, and those with low expression of CD163+ have better progression-free survival. Trastuzumab-based therapy regimen, hormone therapy, N category, and M2 macrophage expression were identified

as independent predictors of overall survival. Patients receiving the combination of trastuzumab with chemotherapy, without regional lymph node metastases, with low CD163+ expression, and those with hormone-positive HER2-positive breast cancer using hormone therapy had better overall survival (Table 2).

We found that patients with low CD163+ expression had better progression-free and overall survival. CD68+ did not demonstrate an association with survival. This fact suggests that CD163+ is of great importance in the progression of HER2-positive breast cancer.

Immunological factors can potentially impact the effectiveness of antitumor therapy and patient survival, so this direction is actively researched [17]. All cells of the tumor microenvironment are closely connected. Pro-inflammatory and anti-inflammatory macrophages are involved in the pathogenesis of HER2-positive breast cancer. You et al. [18] found that overexpression of HER2 leads to increased secretion of chemokine ligand 2, which activates tumor-associated macrophages. Macrophage recruitment and active production of interleukin-8 and interleukin-1β, in turn, initiates carcinogenesis.

Table 2

Cox proportional hazards model determining predictors of progression-free survival and overall survival.

Clinicopathological characteristics	Progression-free survival			Overall survival		
	Hazard ratio	95% CI	p	Hazard ratio	95% CI	p
Trastuzumab-containing regimen (Trastuzumab monotherapy versus Trastuzumab+chemotherapy)	0,63	0,38–1,04	0,072	0,57	0,34–0,95	0,032
Hormonal therapy (present versus absent)	0,60	0,37–0,99	0,046	0,42	0,25–0,70	0,001
Category T (T1-2 versus T3-4)	1,31	0,78–2,21	0,294	0,92	0,54–1,57	0,771
Category N (N0 versus N1-3)	0,59	0,36–0,96	0,037	0,52	0,32–0,89	0,016
Expression of macrophages M1 (CD68+) (high versus low)	1,52	0,92–2,52	0,099	1,00	0,60–1,66	0,977
Expression of macrophages M2 (CD163+) (low versus high)	2,22	1,29–3,83	0,004	3,21	1,83–5,63	0,001

Stimulation of angiogenesis is another factor that leads to the progression of HER2-positive breast cancer. Kang et al. [19] described the role of the protein matrix metalloproteinase 11, which is contained in protumorigenic macrophages and leads to increased recruitment of monocytes and migration of tumor cells. In this study, HER2-positive tumors demonstrated more aggressive behavior than HER2-negative tumors. Tumor-associated macrophages are highly plastic, so an increase in the population of one phenotype may be due to increased recruitment or a shift from one phenotype to another (e.g., from M1 macrophages to M2 macrophages).

Our study demonstrated that the prognostic effect of CD163+ expression is independent of the use of trastuzumab. All patients enrolled in the study received trastuzumab therapy. However, patients with high CD163+ expression benefited less from treatment, resulting in

poorer survival. Therefore, macrophages of the M2 type can reduce the effect of monoclonal antibodies against HER2. Some authors have studied the effect of macrophage polarization on the efficacy of anti-HER2 therapy and the survival of patients with HER2-positive breast cancer. They concluded that using drugs targeting the immunosuppressive microenvironment and anti-HER2 monoclonal antibodies may be a helpful approach to improve patient outcomes [20].

Targeted therapy aimed at polarization of macrophages may help overcome resistance to trastuzumab, which is particularly important in treating patients with metastatic disease [21]. An ongoing study investigates the efficacy and safety of a combination of HER2-targeted immunostimulatory antibody conjugate and anti-HER2 therapy in patients with metastatic HER2-positive breast cancer [22]. However, it should be considered that the

effectiveness of trastuzumab therapy can be influenced by tumor-associated macrophages and other cells, such as tumor-infiltrating lymphocytes [23]. This confirms the close interaction between the cells of the tumor microenvironment and their complex influence on the effectiveness of drug therapy.

In the current study, we found no prognostic significance of CD68+. This may be due to the heterogeneity of cells expressing these receptors [24]. However, CD163+ was an independent predictor of progression-free survival and overall survival. The obtained results coincide with the conclusions of other authors [25]. This allows the evaluation of CD163+ as a biomarker that can be successfully used in routine clinical practice to identify patients who will benefit from trastuzumab therapy. Moreover, our results are an additional argument for the need to develop targeted drugs to change the polarization of macrophages from M2 to M1. This approach will improve the prognosis for patients with

HER2-positive breast cancer.

The current study has some limitations. We did not study the prognostic value of tumor-associated macrophages depending on the hormonal status of the tumor. Hormone therapy was a predictor of a better prognosis in patients with hormone-positive HER2-positive breast cancer. However, we did not evaluate the role of M1 and M2 macrophages in patients' survival depending on hormonal statuses.

Conclusions. High CD163+ expression is a predictor of poor progression-free survival and overall survival in patients with metastatic HER2-positive breast cancer. CD68+ expression did not show prognostic value. In addition, regional lymph node metastases, trastuzumab therapy, and hormonal therapy impact survival.

Prospects for further research. In the future, we plan to study the prognostic value of regulatory T-lymphocytes in patients with metastatic HER2-positive breast cancer.

References

1. SEER data, Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts Accessed November 12, 2024. <https://seer.cancer.gov/staffacts/html/breas-t-subtypes.html>
2. Stanowicka-Grada M, Senkus E. Anti-HER2 Drugs for the Treatment of Advanced HER2 Positive Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2023 Nov;24(11):1633-50. DOI: 10.1007/s11864-023-01137-5.
3. Chao X, Liu L, Sun P, Yang X, Li M, Luo R, Huang Y, He J, Yun J. Immune parameters associated with survival in metaplastic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020 Aug 18;22(1):92. DOI: 10.1186/s13058-020-01330-6.
4. Thomas N, Garaud S, Langou M, Sofronii D, Boisson A, De Wind A, Duwel V, Craciun L, Larsimont D, Awada A, Willard-Gallo K. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Scoring in Neoadjuvant-Treated Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024 Aug 20;16(16):2895. DOI: 10.3390/cancers16162895.
5. El Bairi K, Haynes HR, Blackley E, Fineberg S, Shear J, Turner S, et al. The tale of TILs in breast cancer: A report from The International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Dec 1;7(1):150. DOI: 10.1038/s41523-021-00346-1.
6. Munir MT, Kay MK, Kang MH, Rahman MM, Al-Harrasi A, Choudhury M, Moustaid-Moussa N, Hussain F, Rahman SM. Tumor-Associated Macrophages as Multifaceted Regulators of Breast Tumor Growth. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 18;22(12):6526. DOI: 10.3390/ijms22126526.
7. Huang X, Cao J, Zu X. Tumor-associated macrophages: An important player in breast cancer progression. *Thorac Cancer*. 2022 Feb;13(3):269-276. doi: 10.1111/1759-7714.14268. Epub 2021 Dec 15. Erratum in: *Thorac Cancer*. 2022 Dec;13(23):3437. DOI: 10.1111/1759-7714.14709.
8. Larionova I, Tuguzbaeva G, Ponomaryova A, Stakheyeva M, Cherdynitseva N, Pavlov V, Choinzonov E, Kzhyshkowska J. Tumor-Associated Macrophages in Human Breast, Colorectal, Lung, Ovarian and Prostate Cancers. *Front Oncol*. 2020 Oct 22;10:566511. DOI: 10.3389/fonc.2020.566511.
9. Dieci MV, Miglietta F, Guarneri V. Immune Infiltrates in Breast Cancer: Recent Updates and Clinical Implications. *Cells*. 2021 Jan 23;10(2):223. DOI: 10.3390/cells10020223.
10. Allison E, Edirimanne S, Matthews J, Fuller SJ. Breast Cancer Survival Outcomes and Tumor-Associated Macrophage Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Ther*. 2023 Mar;11(1):27-48. DOI: 10.1007/s40487-022-00214-3.
11. Jeong H, Hwang I, Kang SH, Shin HC, Kwon SY. Tumor-Associated Macrophages as Potential Prognostic Biomarkers of Invasive Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2019 Mar;22(1):38-51. DOI: 10.4048/jbc.2019.22.e5.
12. Kreutzfeldt J, Rozeboom B, Dey N, De P. The trastuzumab era: current and upcoming targeted HER2+ breast cancer therapies. *Am J Cancer Res*. 2020 Apr 1;10(4):1045-67.
13. Tiainen S, Tumelius R, Rilla K, Hämäläinen K, Tammi M, Tammi R, Kosma VM, Oikari S, Auvinen P. High numbers of macrophages, especially M2-like (CD163-positive), correlate with hyaluronan accumulation and poor outcome in breast cancer. *Histopathology*. 2015 May;66(6):873-83. DOI: 10.1111/his.12607.
14. Honkanen TJ, Tikkanen A, Karihtala P, Mäkinen M, Väyrynen JP, Koivunen JP. Prognostic and predictive role of tumour-associated macrophages in HER2 positive breast cancer. *Sci Rep*. 2019 Jul 29;9(1):10961. DOI: 10.1038/s41598-019-47375-2.
15. Luque M, Sanz-Álvarez M, Morales-Gallego M, Madoz-Gúrpide J, Zazo S, Domínguez C, Cazorla A, Izarzugaza Y, Arranz JL, Cristóbal I, Rojo F. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Immune Response in HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 8;14(24):6034. DOI: 10.3390/cancers14246034.
16. Vynnychenko OI, Moskalenko YV. Prognostic impact of body mass index on metastatic HER2-positive breast cancer survival. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(3):363-76. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2024.363-376>
17. Onkar SS, Carleton NM, Lucas PC, Bruno TC, Lee AV, Vignali DAA, Oesterreich S. The Great Immune Escape: Understanding the Divergent Immune Response in Breast Cancer Subtypes. *Cancer Discov*. 2023 Jan 9;13(1):23-40. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0475.
18. You D, Kim H, Jeong Y, Yoon SY, Lo E, Kim S, Lee JE. Tumorigenicity of EGFR- and/or HER2-Positive Breast Cancers Is Mediated by Recruitment of Tumor-Associated Macrophages. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 11;24(2):1443. DOI: 10.3390/ijms24021443.
19. Kang SU, Cho SY, Jeong H, Han J, Chae HY, Yang H, Sung CO, Choi YL, Shin YK, Kwon MJ. Matrix metalloproteinase 11 (MMP11) in macrophages promotes the migration of HER2-positive breast cancer cells and monocyte recruitment through CCL2-CCR2 signaling. *Lab Invest*. 2022 Apr;102(4):376-90. DOI: 10.1038/s41374-021-00699-y.
20. Najji O, Ghouzlani A, Rafii S, Sadiqi RU, Kone AS, Harmak Z, Choukri K, Kandoussi S, Karkouri M, Badou A. Investigating

Оригінальні дослідження

tumor immunogenicity in breast cancer: deciphering the tumor immune response to enhance therapeutic approaches. *Front Immunol.* 2024 Oct 23;15:1399754. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1399754.

21. Vivekanandhan S, Knutson KL. Resistance to Trastuzumab. *Cancers (Basel).* 2022 Oct 19;14(20):5115. DOI: 10.3390/cancers14205115.

22. Li BT, Pegram MD, Lee K-W, Sharma M, Lee J, Spira AI, Hanna GJ, Kang Y-K, Rasco DW, Moore KN, et al. A Phase 1/2 Study of a First-in-Human Immune-Stimulating Antibody Conjugate (ISAC) BDC-1001 in Patients with Advanced HER2-Expressing Solid Tumors. *J. Clin. Oncol.* 2023;41:2358. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2538.

23. Jääskeläinen MM, Tiainen S, Siiskonen H, Ahtiainen M, Kuopio T, Rönkä A, Kettunen T, Hämäläinen K, Rilla K, Harvima I, Mannermaa A, Auvinen P. The prognostic and predictive role of tumor-infiltrating lymphocytes (FoxP3 + and CD8 +) and tumor-associated macrophages in early HER2 + breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Sep;201(2):183-92. DOI: 10.1007/s10549-023-07017-8.

24. Song J, Xiao T, Li M, Jia Q. Tumor-Associated Macrophages: Potential Therapeutic Targets and Diagnostic Markers in Cancer. *Pathol. Res. Pract.* 2023;249:154739. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154739.

25. Jamiyan T, Kuroda H, Yamaguchi R, Abe A, Hayashi M. CD68- and CD163-positive tumor-associated macrophages in triple negative cancer of the breast. *Virchows Arch.* 2020 Dec;477(6):767-75. DOI: 10.1007/s00428-020-02855-z.

Information about the authors

Vynnychenko O.I. – Ph.D, oncologist of Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>.

Moskalenko Y.V. – Ph.D, Associate Professor, Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>.

Derevianko T.V. – student of Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3518-0535>.

Moskalenko R.A. – DM, Professor, Department of Pathology, Sumy State University, Sumy, Ukraine. +380979802731, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>.

Відомості про авторів

Винниченко О.І. - канд.мед.наук, хірург-онколог Сумського обласного клінічного онкологічного центру, м. Суми, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>.

Москаленко Ю.В. - канд.мед.наук, доцент, кафедра онкології та радіології Сумського державного університету, м.Суми, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5398-0298>.

Дерев'янюк Т.В. - студентка Медичного інституту (Сумський державний університет). ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3518-0535>.

Москаленко Р.А. – д-р мед. наук, професор, кафедра патологічної анатомії Сумського державного університету. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>.

Надійшла до редакції 12.11.24

© O. Vynnychenko, Y. Moskalenko, T. Derevianko, R. Moskalenko, 2024

ПРИЧИНИ ТА НАСЛІДКИ ОЖИРІННЯ: АНАЛІЗ КЛЮЧОВИХ ФАКТОРІВ ТА РИЗИКІВ

Т.О. Воронцова, Т.Р. Коник, М.Б. Трохименко, О.І. Хлібовська, П.В. Гоцинський, В.Г. Дживак

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

Ключові слова: ожиріння, вітамін Д, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, цукровий діабет, причини ожиріння.

Буковинський медичний вісник.
2024. Т. 28, № 4 (112). С. 81-87.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.13

E-mail: voroncova@tdmu.edu.ua;
trohymenko_marbor@tdmu.edu.ua;
chlibovska@tdmu.edu.ua;
hoschynsky@tdmu.edu.ua;
djyvak@tdmu.edu.ua.

Резюме. Вступ. Дитяче ожиріння є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, що відображається на фізичному, психологічному та соціальному здоров'ї. За останні десятиліття рівень дитячого ожиріння значно зріс, перетворившись на глобальну епідемію, яка впливає на мільйони дітей. Серед основних причин дитячого ожиріння виділяють генетичну схильність, ендокринні порушення, нездоровий спосіб життя, неправильне харчування та низький рівень фізичної активності. Ожиріння у дітей супроводжується серйозними наслідками для здоров'я. Кардіометаболічні порушення, включаючи артеріальну гіпертензію, дисліпідемію та підвищення рівня глюкози в крові є найпоширенішими наслідками. Всі ці стани збільшують ризик серцево-судинних захворювань у майбутньому. Діти з ожирінням частіше страждають від цукрового діабету 2-го типу, який супроводжується порушенням обміну глюкози та хронічними ускладненнями. Для боротьби з дитячим ожирінням потрібен комплексний підхід, який включає освітні, медичні та соціальні заходи. Раннє втручання є ключовим для профілактики серйозних наслідків. Освіта батьків і дітей про принципи здорового харчування та користь фізичної активності повинна бути пріоритетом. Програми у школах можуть сприяти формуванню здорових звичок, пропонуючи уроки фізкультури та навчальні матеріали.

Мета роботи - всебічний аналіз проблеми причин та наслідків дитячого ожиріння, зокрема вивчення основних факторів ризику, супутніх захворювань та наслідків для здоров'я в короткостроковій і довгостроковій перспективі.

Висновок. Дитяче ожиріння є багатофакторною проблемою, яка поєднує генетичні, поведінкові та соціально-економічні чинники, спричиняючи серйозні медичні, психологічні та соціальні наслідки. Ефективна профілактика потребує раннього втручання, освіти для батьків і дітей, а також міждисциплінарного підходу до лікування. Узгоджені зусилля на рівні сім'ї, суспільства та держави є ключем до подолання цієї проблеми та забезпечення здорового майбутнього для наступних поколінь.

CAUSES AND CONSEQUENCES OF OBESITY: ANALYSIS OF KEY FACTORS AND RISKS

T.O. Vorontsova, T.R. Konyk, M.B. Trokhymenko, O.I. Khlibovska, P.V. Hoshchynskyi, V.G. Dzhyvak

Key words: obesity, vitamin D, insulin resistance, metabolic syndrome, diabetes mellitus, causes of obesity.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 4 (112). P. 81-87.

Resume. Introduction. Childhood obesity is one of the most pressing problems in modern medicine, affecting physical, psychological and social health. Over the past decades, the level of childhood obesity has increased significantly, becoming a global epidemic affecting millions of children. Among the main causes of childhood obesity are genetic predisposition, endocrine disorders, unhealthy lifestyle, unhealthy diet and low physical activity. Obesity in children is accompanied by serious health consequences. Cardiometabolic disorders, including hypertension, dyslipidaemia and elevated blood glucose levels, are the most common consequences. All of these conditions increase the risk of cardiovascular disease in the future. Obese children are more likely to suffer from type 2 diabetes, which is accompanied by impaired glucose metabolism and chronic complications. Combating childhood obesity requires a comprehensive approach that includes educational, medical and social measures. Early intervention is key to preventing serious consequences. Educating parents and children about healthy eating and the benefits of physical activity should be a priority. Programmes in schools can promote healthy habits by offering physical

education classes and educational materials.

Objective: *comprehensive analysis of the causes and consequences of childhood obesity, including the study of the main risk factors, comorbidities and health consequences in the short and long term.*

Conclusion. *Childhood obesity is a multifactorial problem that combines genetic, behavioural, and socioeconomic factors, causing serious medical, psychological, and social consequences. Effective prevention requires early intervention, education for parents and children, and a multidisciplinary approach to treatment. Concerted efforts at the level of family, society and the state are key to overcoming this problem and ensuring a healthy future for future generations.*

Вступ. Дитяче ожиріння є серйозною загрозою для сучасного та майбутнього здоров'я дітей, що охоплює як фізичні, так і психосоціальні аспекти [1]. Незважаючи на досягнення в медичній науці, рівень дитячого ожиріння продовжує зростати, перетворюючись на глобальну тенденцію [2]. Серед ключових причин цього явища — вплив генетичних, епігенетичних, соціально-економічних та поведінкових факторів, які діють комплексно та підсилюють один одного [3]. Ожиріння в ранньому віці не тільки спричиняє численні наслідки для здоров'я, але й підвищує ризик хронічних захворювань у дорослому віці, збільшуючи навантаження для охорони здоров'я та суспільства загалом [4,5]. Дитяче ожиріння супроводжується значними психологічними та соціальними наслідками, як-от стигматизація та булінг, що посилює емоційні проблеми та ускладнює процес лікування [6]. Актуальність теми дитячого ожиріння полягає в його загрозливих наслідках для здоров'я на індивідуальному та суспільному рівнях, що зумовлює потребу в удосконаленні системи профілактики та лікування, підвищенні обізнаності батьків, дітей та громадськості, а також активізації зусиль усіх сторін для забезпечення здорового майбутнього для наступних поколінь.

Мета дослідження - всебічний аналіз проблеми причин та наслідків дитячого ожиріння, зокрема вивчення основних факторів ризику, супутніх захворювань та наслідків для здоров'я в короткостроковій і довгостроковій перспективі.

Матеріал і методи

Проведено систематичний огляд і аналіз літератури у провідних наукових базах PubMed, Scopus і Google Scholar, що дозволяє глибше зрозуміти сучасний стан досліджень у цій галузі та виокремити найбільш доказові наукові дані. Перевага надавалася систематичним оглядам, клінічним дослідженням та аналітичним статтям, що були опубліковані англійською мовою. Критерії включення: статті, що досліджують причини або наслідки дитячого ожиріння; наукові роботи, які розглядали медичні та соціально-психологічні причини та наслідки; дослідження із залученням осіб віком до 18 років; роботи що опубліковані в рецензованих журналах. Пошук проводився за такими ключовими словами та їх комбінаціями: 'Childhood obesity', 'Pediatric obesity', 'Obesity causes children', 'Obesity risk factors', 'Genetic predisposition obesity', 'Socioeconomic factors obesity', 'Psychological impact obesity', 'Physical inactivity children', 'Unhealthy eating habits', 'Comorbidities childhood obesity', 'Metabolic syndrome children',

'Obesity prevention strategies', 'Endocrine disorders obesity', 'Emotional overeating', 'Social stigma obesity', 'Nutritional deficiencies obesity', 'Epigenetics childhood obesity', 'Screen time and obesity', 'Lifestyle interventions obesity', 'Childhood obesity trends', 'Family influence obesity', 'Obesity-related health complications', 'Obesity and mental health children'.

Результати дослідження та їх обговорення

Дитяче ожиріння – це хронічний медичний стан, зумовлений різноманітними факторами, що взаємодіють між собою і створюють підґрунтя для накопичення надлишкової жирової маси, перевищуючи фізіологічні потреби дитячого організму [7]. Патогенез ожиріння включає не лише генетичні аспекти, а й ендокринні, метаболічні, поведінкові та соціально-економічні чинники, що потребують глибокого аналізу та комплексного підходу [8,9].

Серед біологічних факторів ризику виділяється генетична схильність до ожиріння [10,11]. Генетичні дослідження свідчать про існування численних генетичних мутацій і поліморфізмів, які зумовлюють підвищений апетит, зниження енергетичних витрат та посилене накопичення жиру [12]. Наприклад, мутації генів FTO та MC4R пов'язані з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) у дітей. Гени, що впливають на активність нейромедіаторних систем, особливо дофамінергічної, також можуть сприяти розвитку гіперфагії. У таких дітей спостерігається порушення регуляції апетиту, підвищене відчуття голоду та схильність до переїдання, що, разом із факторами зовнішнього середовища, веде до накопичення надлишкової маси тіла [13].

Стаття автора Claude Bouchard (2009) присвячена аналізу генетичних факторів, що сприяють розвитку дитячого ожиріння [14]. Розглянуто, як спадковість та генетична схильність впливають на ризик надмірної маси тіла у дітей. Особливу увагу приділено тому, що наявність ожиріння у батьків підвищує ризик його розвитку у дітей, особливо за умов важкого ожиріння у старшого покоління. Стаття підкреслює значення взаємодії генетичних факторів із зовнішнім середовищем, де генетична схильність до ожиріння може посилюватись при доступі до калорійної їжі та обмеженій фізичній активності. Окрім того, дослідження показали наявність окремих генів, які навіть при невеликому індивідуальному впливі, через частоту зустрічальності у популяції значно підвищують ризик ожиріння. Вплив спадкових факторів також проявляється у вазі при народженні, яка може впливати на ризик ожиріння в майбутньому. Асортативне парування — шлюб між людьми з

надмірною вагою — також сприяє передачі схильності до ожиріння наступному поколінню, що частково пояснює зростання рівня дитячого ожиріння.

Ендокринні та метаболічні порушення є важливими компонентами патогенезу дитячого ожиріння [15]. Дефіцит вітаміну D3 також є поширеним явищем серед дітей з ожирінням, і це пов'язано з низкою метаболічних та ендокринних порушень. Зокрема, гіпотиреоз — стан, за якого порушується вироблення тиреоїдних гормонів, знижує швидкість метаболізму, що сприяє накопиченню жирової тканини [16]. Інсулінорезистентність також відіграє важливу роль у розвитку ожиріння, оскільки підвищений рівень інсуліну в крові призводить до зниження активності ліпази, що сприяє накопиченню жиру [17]. Низка досліджень демонструє, що дефіцит вітаміну D3 пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку інсулінорезистентності, цукрового діабету, кардіометаболічних порушень і системного запалення. Основними механізмами дії вітаміну D3 є покращення функції β-клітин підшлункової залози, підвищення чутливості тканин до інсуліну, пригнічення прозапальних цитокінів та модулювання кальцієвого обміну. Наукова робота Jianping Ye (2013) аналізує причини та механізми розвитку інсулінорезистентності, особливо в умовах ожиріння, та пропонує нову енергетично-центричну концепцію інсулінорезистентності [18]. Автор висвітлює основні гіпотези, що пояснюють розвиток інсулінорезистентності: запалення, мітохондріальну дисфункцію, гіперінсулінемію, ліпотоксичність та інші фактори, такі як окиснювальний стрес, ендоплазматичний стрес, генетичні особливості, старіння та гіпоксія. Проте жодна з цих концепцій не призвела до створення ефективної терапії для лікування інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2-го типу. Висувається ідея, що інсулінорезистентність є результатом надлишкової енергії в клітинах, а надлишок АТФ виступає як сигнал, що інгібує активність AMPK — основного регулятора енергетичного балансу. Таким чином, зниження рівня АТФ, шляхом обмеження його виробництва або стимуляції витрат, може стати перспективним напрямом лікування інсулінорезистентності. Ця концепція пояснює ефективність таких методів, як зниження ваги, фізична активність та обмеження калорійності раціону, оскільки вони зменшують надлишок АТФ у чутливих до інсуліну клітинах. Інші гормональні дисбаланси, такі як надлишок кортизолу, що спостерігається при синдромі Кушинга, або порушення рівня лептину та адипонектину, значно впливають на регуляцію апетиту та жировий обмін, посилюючи розвиток ожиріння [19,20].

Харчові звички дітей також є критичним фактором ризику, враховуючи сучасний стиль харчування, зосереджений на швидких продуктах харчування з високим вмістом насичених жирів і швидких вуглеводів, веде до постійного надходження надлишкової енергії, яку організм не в змозі ефективно використати [21]. Вживання підсолоджених напоїв, фастфуду, сніків з високою калорійністю та низьким вмістом клітковини, вітамінів і мінералів сприяє

швидкому збільшенню ваги [22]. Багато дітей мають звичку до частих перекусів, що теж веде до постійного енергетичного профіциту. Часта відсутність структурованого режиму харчування призводить до хаотичного прийому їжі, що також впливає на регуляцію апетиту і може сприяти переїданню.

Науковий огляд E. K. Rousham et al. (2022), проведений за дорученням ВООЗ, присвячений оцінці впливу споживання нездорової їжі та напоїв на ризик надмірної ваги й ожиріння у дітей віком ≤10,9 років [22]. Автори розглядали зростання кількості нездорових продуктів у раціоні дітей у різних країнах, особливо під час прикорму, а також відзначають, що більшість нездорової їжі характеризується високою калорійністю, але низькою харчовою цінністю. Вони аналізують дані на основі досліджень із високим, середнім і низьким рівнями доходів у різних країнах, включаючи як високорозвинені, так і країни з низьким та середнім рівнем доходу. У даному систематичному огляді було вивчено наслідки споживання солодких напоїв, продуктів із штучними підсолоджувачами та ультраоброблених продуктів на показники зростання, склад тіла та ризик ожиріння у дітей різного віку. Встановлено, що споживання солодких напоїв може сприяти збільшенню ІМТ, відсотку жирової маси та ризику надмірної ваги/ожиріння у дітей.

Фізична активність є ключовим компонентом енергетичного балансу, а її низький рівень веде до накопичення зайвих калорій і розвитку ожиріння [23]. Діти часто проводять багато часу перед екранами телевізорів, комп'ютерів чи мобільних пристроїв, що значно знижує їх рухову активність. Малоактивний спосіб життя сприяє зменшенню енергетичних витрат, що в умовах надмірного споживання калорій призводить до збільшення маси тіла. Більше того, брак фізичних навантажень негативно впливає на серцево-судинну та дихальну систему, що також погіршує загальний стан здоров'я дитини [24].

Laily Hanifah et al. (2023) присвятили своє дослідження проблемі малорухливого способу життя і недостатньої фізичної активності серед дітей в Індонезії [25]. Вони вказують, що 57% дітей мають недостатній рівень фізичної активності, що сприяє розвитку таких захворювань, як ожиріння, діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання та проблеми з психічним здоров'ям. Основні фактори, що сприяють цьому, включають збільшення часу, проведеного перед екранами смартфонів та телевізорів, відсутність достатніх місць для фізичної активності, культурні та соціальні норми, які надають пріоритет академічним досягненням, а також наслідки пандемії COVID-19.

Соціально-економічні чинники посідають важливе місце у формуванні дитячого ожиріння. Низький рівень доходів сім'ї та недостатня обізнаність батьків у питаннях здорового способу життя можуть обмежувати доступ до якісних продуктів харчування та здорових варіантів дозвілля. Наприклад, сім'ї з нижчим рівнем доходу можуть обирати дешеві, висококалорійні продукти, замість збалансованого харчування [26]. Рівень освіти та культурні харчові традиції також можуть впливати на харчові звички дітей, створюючи схильність до переїдання або вибору висококалорійних страв. У статті David C. Lieb. et al.

Наукові огляди

(2017) розглядається зростаюча епідемія дитячого ожиріння та діабету 2-го типу в Сполучених Штатах Америки та підкреслюється, що ці захворювання непропорційно впливають на дітей з нижчих соціально-економічних верств населення та певних етнічних меншин [27]. Ключовими факторами, що сприяють цій нерівності, є обмежений доступ до здорової їжі, безпечних місць для фізичної активності та якісної медичної допомоги. У статті йдеться про необхідність цілеспрямованих втручань для поліпшення дитячого харчування та фізичної активності, особливо в громадах і школах з низьким рівнем доходу.

Психологічні аспекти відіграють значну роль у розвитку дитячого ожиріння [28]. Стрес, емоційне напруження, депресія або низька самооцінка можуть спонукати дитину до нездорових харчових звичок, таких як емоційне переїдання [29]. Харчова поведінка в таких випадках стає способом уникнути негативних емоцій або впоратися з ними, що призводить до надмірного вживання їжі, навіть без почуття голоду. Психоемоційний стан дитини, на який можуть впливати сімейні конфлікти, шкільні проблеми чи соціальні фактори, потребує особливої уваги в контексті профілактики та лікування ожиріння.

У статті Gurvinder Kalra et al. (2012) підкреслюється, що ключові психологічні аспекти включаючи низьку самооцінку, незадоволеність виглядом свого тіла та наслідки соціальної стигматизації, можуть призвести до негативних емоційних станів, таких як депресія та тривога [30]. Молоді особи з ожирінням можуть стикатися зі знущаннями, булінгом та дискримінацією серед однолітків, що може ще більше зашкодити їхньому психічному благополуччю та сприяти емоційному харчуванню, створюючи цикл набору ваги та психологічного дистресу. Сімейна динаміка, на думку авторів, також відіграє певну роль, а саме стиль виховання, ставлення батьків до їжі, відповідно впливають на ставлення дітей до їжі та відношення до фізичних навантажень. У цій науковій роботі також зазначається, що діти з ожирінням частіше мають батьків зі схожими захворюваннями, що свідчить про те, що поведінка і психологічні реакції в сім'ї сприяють створенню спільного середовища. Щодо лікування, то автори рекомендують застосовувати комплексний підхід, який би враховував психологічні потреби дітей, такі як когнітивно-поведінкова терапія, сімейне консультування та шкільні програми, спрямовані на підвищення самооцінки та розвиток здорових механізмів подолання проблем. Вирішення цих психологічних аспектів може знизити ризик довгострокових проблем зі здоров'ям, пов'язаних з ожирінням, і допомогти запобігти циклу проблем з психічним і фізичним здоров'ям у дітей, які страждають на ожиріння. Як наслідок вже з дитячого віку можуть виникати кардіометаболічні порушення, цукровий діабет 1-го та 2-го типу, гормональні та ендокринні розлади, дефіцит вітамінів і мікроелементів.

Медичні наслідки дитячого ожиріння є багатогранними і часто зачіпають кілька систем організму, що спричиняє низку серйозних проблем зі

здоров'ям як у дитячому, так і в дорослому віці [31]. Одним із найпоширеніших наслідків є кардіометаболічні порушення [32]. Дитяче ожиріння часто супроводжується артеріальною гіпертензією, дисліпідемією (підвищеним рівнем холестерину та тригліцеридів) і порушенням толерантності до глюкози [33]. Всі ці стани є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань і діабету 2-го типу в дорослому віці. Підвищений тиск і надлишок жирових відкладень на судинах створюють навантаження на серцево-судинну систему, що збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця та атеросклерозу [34]. Зміни рівня ліпідів у крові, пов'язані з ожирінням, також сприяють утворенню атеросклеротичних бляшок, що ще більше погіршує стан судин у майбутньому.

Діти з ожирінням також стикаються з високим ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу, навіть у підлітковому віці [35]. Основою цього розладу є порушення метаболізму глюкози, яке виникає через інсулінорезистентність, спричинену збільшенням кількості жирової тканини [36,37]. У таких дітей організм перестає ефективно реагувати на інсулін, що порушує регуляцію рівня глюкози у крові. Якщо це вчасно не виявити та не лікувати, то в майбутньому може розвинути повноцінний діабет 2-го типу, який призводить до низки таких ускладнень, як захворювання нирок, очей та нервової системи.

Респіраторні проблеми є ще однією розповсюдженою групою ускладнень дитячого ожиріння [38]. Зокрема, абдомінальне ожиріння, що характеризується накопиченням жирової тканини в ділянці живота, може спричинити синдром обструктивного апное уві сні [40]. Це розлад, за якого під час сну відбуваються часті зупинки дихання через звуження дихальних шляхів. Синдром обструктивного апное уві сні не тільки порушує якість сну, але й підвищує ризик серцево-судинних ускладнень, таких як гіпертонія. Крім того, періодичне зниження рівня кисню в крові може негативно впливати на когнітивний розвиток дитини, оскільки мозок отримує недостатню кількість кисню для належного функціонування, що може призводити до проблем із концентрацією, навчанням та поведінкою.

Emanuela di Palmo et al. (2021) у своїй роботі досліджували взаємозв'язок між ожирінням у дітей та респіраторними захворюваннями, такими як астма та синдром обструктивного апное сну (OSAS), зазначаючи, що ожиріння є значущим фактором ризику для цих станів [40]. Для астми характерні загальні патогенетичні фактори з ожирінням: вплив забруднювачів повітря, пасивного паління, нездорової дієти та дефіциту вітаміну D. Дисанаміс, тобто невідповідність розвитку легень і дихальних шляхів, відіграє роль у зниженні функції легень. OSAS пов'язаний із механічними і гормональними чинниками, такими як жирові відкладення навколо верхніх дихальних шляхів і резистентність до лептину. У статті також розглядається, як ожиріння збільшує ризик важкого перебігу COVID-19 через хронічне запалення та підвищену експресію рецептора ACE2. Основний акцент робиться на профілактиці ожиріння через освітні програми та ранні зміни способу життя, а

також автори рекомендують подальше вивчення генетичних і епігенетичних механізмів, що пов'язують ці стани.

Ожиріння також має серйозний вплив на опорно-рухову систему дітей, оскільки через надлишкову вагу кістки та суглоби зазнають підвищеного навантаження, що спричиняє біль у суглобах, порушення ходи та проблеми з поставою [41,42]. Діти з ожирінням мають вищий ризик розвитку плоскостопості, оскільки їхня вага чинить додатковий тиск на стопи, що призводить до їх сплюснення [43]. У деяких випадках може також спостерігатися підвищений ризик розвитку дисплазії кульшових суглобів — стану, коли голівка стегнової кістки не повністю відповідає кульшовій западині, що може з часом призвести до необхідності ортопедичних втручань.

Автори статті Demet Merder-Coşkun et al. (2017) досліджують вплив ожиріння на ортопедичний стан і функціональність дітей віком 5–16 років [44]. У їхньому дослідженні взяли участь 318 дітей, з яких 39,3% мали нормальну вагу, а 61,7% – надмірну або ожиріння. Оцінено ортопедичний стан за допомогою педіатричних методик GALS і pREMS, виміряно діапазон рухів (ROM), проведено тести балансу (стоячі на одній нозі, «встати й піти»), а також оцінено емоційну функціональність за інструментом Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI). Основні результати їхнього дослідження виявили, що плоскостопість значно частіше у дітей з ожирінням. Тести балансу показали коротший час стояння на одній нозі і довший час проходження тесту «встати й піти» у дітей із зайвою вагою. Субшкала «задоволення життям» PODCI виявилася значно нижчою у дітей з ожирінням. У висновках автори декларують, що ожиріння негативно впливає на опорно-рухову систему, баланс, рухливість і емоційний стан дітей. Регулярна оцінка стану опорно-рухової системи та заходи для зниження ВМІ можуть зменшити ризик ортопедичних ускладнень у дітей з ожирінням.

Marjolein Krul et al. (2009) у своїй роботі вивчали зв'язок між ожирінням і проблемами опорно-рухової системи у дітей віком 2–17 років [45]. Основою аналізу стали дані 2459 дітей, що були отримані через електронні медичні записи сімейних лікарів у Нідерландах. Дослідження показує, що діти з надмірною вагою або ожирінням частіше мали скарги на проблеми нижніх кінцівок, зокрема біль у щиколотках і ступнях. У віковій групі 2–11 років значно частіше фіксувався біль у шиї та спині. Серед підлітків 12–17 років спостерігалось зростання звернень до лікарів із проблемами нижніх кінцівок.

Основні причини включали підвищений тиск на суглоби через зайву вагу та структурні зміни у ступнях, як-от зниження висоти склепіння. Автори підкреслюють ризик, коли низька фізична активність через біль ускладнює втрату ваги, що поглиблює ортопедичні проблеми. Стаття рекомендує педіатрам та сімейним лікарям звертати увагу на ці проблеми для своєчасного втручання.

У відповідь на стрес і депресію багато дітей з ожирінням використовують їжу як спосіб боротьби з емоційними проблемами [46]. Це явище відоме як емоційне переїдання, коли їжа стає способом заспокоєння і відволікання від негативних почуттів, та сприяє подальшому набору ваги, утворюючи замкнене коло – чим більше дитина їсть для полегшення стресу, тим більше зростає її вага, що лише підсилює негативні емоції [47].

Оглядова стаття Francesca Favieri et al. (2021) досліджує взаємозв'язок між емоційною регуляцією, емоційним інтелектом і переїданням у дітей та підлітків [48]. Виявлено, що сімейні фактори, такі як стиль прив'язаності та рівень емоційної підтримки, впливають на розвиток адаптивних харчових звичок. Підлітковий вік визначено як критичний період для формування емоційної компетентності та харчової поведінки. Відмінності між статями та соціокультурними контекстами вказують, що дівчата частіше демонструють схильність до емоційного переїдання через соціальний тиск, пов'язаний із зовнішнім виглядом. Автори зазначають, що недостатність емоційної регуляції є значущим фактором ризику формування переїдання, яке виступає реакцією на негативні емоції.

Висновки

Дитяче ожиріння є багатофакторною проблемою, яка поєднує генетичні, поведінкові та соціально-економічні чинники, спричиняючи серйозні медичні, психологічні та соціальні наслідки. Ефективна профілактика потребує раннього втручання, освіти для батьків і дітей, а також міждисциплінарного підходу до лікування. Узгоджені зусилля на рівні сім'ї, суспільства та держави є ключем до подолання цієї проблеми та забезпечення здорового майбутнього для наступних поколінь.

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. Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annu Rev Clin Psychol.* 2020;16:351-78. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-100219-060201.
2. González-Álvarez MA, Lázaro-Alquézar A, Simón-Fernández MB. Global Trends in Child Obesity: Are Figures Converging? *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9252. DOI: 10.3390/ijerph17249252.
3. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med (Lond).* 2023;23(4):284-91. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0168.
4. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1499-505. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28701B.
5. Farpour-Lambert NJ, Baker JL, Hassapidou M, Holm JC, Nowicka P, O'Malley G, et al. Childhood Obesity Is a Chronic Disease Demanding Specific Health Care—a Position Statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Facts.* 2015;8(5):342-9. DOI: 10.1159/000441483.

Наукові огляди

6. Rankin J, Matthews L, Cobley S, Han A, Sanders R, Wiltshire HD, et al. Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;7:125-46. DOI: 10.2147/AHMT.S101631.
7. Xu S, Xue Y. Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment. *Exp Ther Med.* 2016;11(1):15-20. DOI: 10.3892/etm.2015.2853.
8. Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drownowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2017;38(4):267-96. DOI: 10.1210/er.2017-00111.
9. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:706978. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.
10. Bouchard C. Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(5):802-20. DOI: 10.1002/oby.23116.
11. Littleton SH, Berkowitz RI, Grant SF. Genetic Determinants of Childhood Obesity. *Mol Diagn Ther.* 2020;24(6):653-63. DOI: 10.1007/s40291-020-00496-1.
12. Grimm ER, Steinle NI. Genetics of eating behavior: established and emerging concepts. *Nutr Rev.* 2011;69(1):52-60. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00361.x.
13. Manfredi L, Accoto A, Couyoumdjian A, Conversi D. A Systematic Review of Genetic Polymorphisms Associated with Binge Eating Disorder. *Nutrients.* 2021;13(3):848. DOI: 10.3390/nu13030848.
14. Bouchard C. Childhood obesity: are genetic differences involved? *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1494-501. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27113C.
15. Mazur A, Molnár D, Gawlik AM, Telega G, Vlachopapadopoulou E, Wojcik M. Editorial: Endocrine and metabolic consequences of childhood obesity, volume II. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1239914. DOI: 10.3389/fendo.2023.1239914.
16. Teixeira PF, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820917869. DOI: 10.1177/2042018820917869.
17. Wondmkun YT. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3611-16. DOI: 10.2147/DMSO.S275898.
18. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* 2013;7(1):14-24. DOI: 10.1007/s11684-013-0262-6.
19. Meinardi JR, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(3):245-54. DOI: 10.1530/EJE-07-0262.
20. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte.* 2017;7(1):57-62. DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151.
21. Kim J, Lim H. Nutritional Management in Childhood Obesity. *J Obes Metab Syndr.* 2019;28(4):225-35. DOI: 10.7570/jomes.2019.28.4.225.
22. Rousham EK, Goudet S, Markey O, Griffiths P, Boxer B, Carroll C, et al. Unhealthy Food and Beverage Consumption in Children and Risk of Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2022;13(5):1669-96. DOI: 10.1093/advances/nmac032.
23. Singh SA, Dhanasekaran D, Ganamurali N, L P, Sabarathinam S. Junk food-induced obesity- a growing threat to youngsters during the pandemic. *Obes Med.* 2021;26:100364. DOI: 10.1016/j.obmed.2021.100364.
24. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation.* 2012;126(1):126-32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087213.
25. Hanifah L, Nasrulloh N, Sufyan DL. Sedentary Behavior and Lack of Physical Activity among Children in Indonesia. *Children (Basel).* 2023;10(8):1283. DOI: 10.3390/children10081283.
26. Williams AS, Ge B, Petroski G, Kruse RL, McElroy JA, Koopman RJ. Socioeconomic Status and Other Factors Associated with Childhood Obesity. *J Am Board Fam Med.* 2018;31(4):514-21. DOI: 10.3122/jabfm.2018.04.170261.
27. Lieb DC, Snow RE, DeBoer MD. Socioeconomic factors in the development of childhood obesity and diabetes. *Clin Sports Med.* 2009;28(3):349-78. DOI: 10.1016/j.csm.2009.02.004.
28. Newson L, Sides N, Rashidi A. The psychosocial beliefs, experiences and expectations of children living with obesity. *Health Expect.* 2024;27(1):e13973. DOI: 10.1111/hex.13973.
29. Yau YH, Potenza MN. Stress and eating behaviors. *Minerva Endocrinol.* 2013;38(3):255-67.
30. Kalra G, De Sousa A, Sonavane S, Shah N. Psychological issues in pediatric obesity. *Ind Psychiatry J.* 2012;21(1):11-7. DOI: 10.4103/0972-6748.110941.
31. Kumari S, Shukla S, Acharya S. Childhood Obesity: Prevalence and Prevention in Modern Society. *Cureus.* 2022;14(11):e31640. DOI: 10.7759/cureus.31640.
32. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):166-83. DOI: 10.1111/nyas.13602.
33. Leopold S, Zachariah JP. Pediatric Obesity, Hypertension, Lipids. *Curr Treat Options Pediatr.* 2020;6(2):62-77. DOI: 10.1007/s40746-020-00188-2.
34. Močnik M, Marčun Varda N. Cardiovascular Risk Factors in Children with Obesity, Preventive Diagnostics and Possible Interventions. *Metabolites.* 2021;11(8):551. DOI: 10.3390/metabo11080551.
35. Oranika US, Adeola OL, Egbuchua TO, Okobi OE, Alrowaili DG, Kajero A, et al. The Role of Childhood Obesity in Early-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: A Scoping Review. *Cureus.* 2023;15(10):e48037. DOI: 10.7759/cureus.48037.
36. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1161521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1161521.
37. Prodan A, Dzhyvak VG. Metabolic syndrome: Correlation between main hormones and oxidative stress parameters. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2022;29(2):214-9.
38. Mangova M, Lipek T, Vom Hove M, Körner A, Kiess W, Treudler R, et al. Obesity-associated asthma in childhood. *Allergol Select.* 2020;4:76-85. DOI: 10.5414/ALX02178E.
39. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2:S303-9. DOI: 10.2337/dc08-s272.
40. di Palmo E, Filice E, Cavallo A, Caffarelli C, Maltoni G, Miniaci A, et al. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link? *Children (Basel).* 2021;8(3):177. DOI: 10.3390/children8030177.

41. 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.
42. Vincent HK, Heywood K, Connelly J, Hurley RW. Obesity and weight loss in the treatment and prevention of osteoarthritis. *PM R.* 2012;4(5 Suppl):S59-67. DOI: 10.1016/j.pmrj.2012.01.005.
43. Smith S, Sumar B, Dixon K. Musculoskeletal pain in overweight and obese children. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(1):11-5. DOI: 10.1038/ijo.2013.187.
44. Merder-Coşkun D, Uzuner A, Keniş-Coşkun Ö, Çelenlioğlu AE, Akman M, Karadağ-Saygı E. Relationship between obesity and musculoskeletal system findings among children and adolescents. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2017;63(3):207-14. DOI: 10.5606/tftrd.2017.422.
45. Krul M, van der Wouden JC, Schellevis FG, van Suijlekom-Smit LW, Koes BW. Musculoskeletal problems in overweight and obese children. *Ann Fam Med.* 2009;7(4):352-6. DOI: 10.1370/afm.1005.
46. Dakanalis A, Mentzelou M, Papadopoulou SK, Papandreou D, Spanoudaki M, Vasios GK, et al. The Association of Emotional Eating with Overweight/Obesity, Depression, Anxiety/Stress, and Dietary Patterns: A Review of the Current Clinical Evidence. *Nutrients.* 2023;15(5):1173. DOI: 10.3390/nu15051173.
47. Frayn M, Livshits S, Knäuper B. Emotional eating and weight regulation: a qualitative study of compensatory behaviors and concerns. *J Eat Disord.* 2018;6:23. DOI: 10.1186/s40337-018-0210-6.
48. Favieri F, Marini A, Casagrande M. Emotional Regulation and Overeating Behaviors in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Behav Sci (Basel).* 2021;11(1):11. DOI: 10.3390/bs11010011.

Відомості про авторів

Воронцова Т.О. – канд. мед. наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. E-mail: voroncova@tdmu.edu.ua. ORCID ID: 0000-0002-2544-1887.

Коник Т.Р. – студентка п'ятого курсу медичного факультету, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. E-mail: konyk_tetrom@tdmu.edu.ua. ORCID ID: 0009-0004-3129-2381.

Трохименко М.Б. – студентка п'ятого курсу медичного факультету, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. E-mail: trohymenko_marbor@tdmu.edu.ua. ORCID ID: 0009-0008-1221-8943.

Хлібовська О. І. – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. E-mail: chlibovska@tdmu.edu.ua. ORCID ID: 0000-0003-3293-0010.

Гоцинський П. В. – канд. мед. наук, доцент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. E-mail: hoschynskyi@tdmu.edu.ua. ORCID ID: 0000-0002-5849-0335.

Дживак В. Г. – д-р філософії (Медицина), асистент кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна. E-mail: djyvak@tdmu.edu.ua. ORCID ID: 0000-0002-4885-7586.

Information about the authors

Voroncova T.O. – PhD, MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-2544-1887.

Konyk T.R. – 5th year student of the Faculty of Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0009-0004-3129-2381.

Trokhymenko M.B. – 5th year student of the Faculty of Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0009-0008-1221-8943.

Khlibovska O.I. – PhD, MD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Postgraduate Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-3293-0010.

Hoshchynskyi P.V. – PhD, MD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-5849-0335.

Dzhyvak V.G. - PhD, MD, Assistant Professor of the Department of Children's Diseases and Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-4885-7586.

Надійшла до редакції 15.12.24

© Т.О. Воронцова, Т.Р. Коник, М.Б. Трохименко, О.І. Хлібовська, П.В. Гоцинський, В.Г. Дживак, 2024

КАРДІОВЕРСІЯ ТА ЗБЕРЕЖЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРСИСТУВАЛЬНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ: СТРАТЕГІЇ ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

О.О. Ханюков, Я.Д. Кочкарова

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Ключові слова: фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, дисфункція міокарда, катетерна абляція, кардіоверсія, стратегії лікування, серцево-судинний ризик.

Буковинський медичний вісник. 2024. Т. 28, № 4 (112). С. 88-94.

DOI: 10.24061/2413-0737.28.4.112.2024.14

E-mail:
o.khaniukov@mail.com;
y.kochkarova@proton.me.

Резюме. Вступ. Фібриляція передсердь є однією з найпоширеніших аритмій у світі та призводить до підвищеного ризику ускладнень, таких як системні емболії, серцева недостатність та ін., саме тому раннє та ефективне лікування ФП є важливим питанням у сфері охорони здоров'я.

Мета дослідження - визначити предиктори ефективності відновлення та утримання синусового ритму, визначити оптимальну стратегію лікування хворих з персистувальною формою фібриляції передсердь.

Матеріал і методи. Проведено аналіз джерел літератури, що включає міжнародні клінічні рекомендації, оригінальні дослідження та мета-аналізи існуючих джерел, проведено їх системний аналіз та узагальнення для визначення предикторів ефективного відновлення та утримання синусового ритму в пацієнтів із фібриляцією передсердь.

Результати. У результаті проведеного аналізу даних літератури визначено низку важливих факторів, що є предикторами відновлення та утримання синусового ритму в пацієнтів із персистувальною ФП: вік, тривалість пароксизму ФП, наявність структурної патології серця та супутньої патології, такої, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, наявність дисфункції лівого шлуночка тощо. Також важливим фактором є стратегія лікування, що має підбиратися для кожного пацієнта індивідуально.

Висновки. Існує низка факторів, що мають доведений вплив на імовірність відновлення та утримання синусового ритму в пацієнтів із фібриляцією передсердь, які мають бути враховані при підборі оптимальної стратегії лікування даної категорії хворих.

Перспективи подальших досліджень — незважаючи на значні досягнення у вивченні та лікуванні хворих на персистувальну фібриляцію передсердь, питання вибору оптимальної стратегії лікування залишається відкритим. Так, необхідні подальші дослідження для порівняння ефективності катетерної абляції та фармакологічного лікування антиаритмічними засобами не тільки в розрізі ефективності утримання синусового ритму, а й у контексті довготривалого прогнозу для даних пацієнтів. Також необхідні подальші дослідження з метою визначення оптимальної стратегії відновлення синусового ритму.

CARDIOVERSION AND PRESERVATION OF SINUS RHYTHM IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION: EFFECTIVE TREATMENT STRATEGIES

O.O. Khaniukov, Y.D. Kochkarova

Key words: atrial fibrillation, coronary heart disease, hypertension, myocardial dysfunction, catheter ablation, cardioversion, treatment strategies, cardiovascular risk.

Bukovinian Medical Herald.

2024. V. 28, № 4 (112). P. 88-94.

Resume. Introduction. Atrial fibrillation (AF) is a very common cardiac arrhythmia that affects millions of people worldwide. The prevalence of AF is increasing due to an aging population, an increase in comorbidities, and increased recognition and detection of asymptomatic cases. AF is associated with an increased risk of stroke, heart failure, and mortality, making early and effective treatment of AF an important public health issue. Increasing the effectiveness of cardioversion allows for a shorter time to restore sinus rhythm and improved treatment outcomes. Despite the high success rate of cardioversion, recurrence of AF is quite common. Maintaining sinus rhythm is important to reduce the risk of AF-related complications, such as heart failure, which is why this issue is so important.

Objective. To identify predictors of the effectiveness of restoring and maintaining sinus rhythm, to determine the optimal treatment strategy for patients with persistent atrial fibrillation.

Materials and methods. An analysis of literature sources was conducted, including international clinical guidelines, original studies and meta-analyses of existing

sources, their systematic analysis and generalization were conducted to identify predictors of effective restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation.

Results. As a result of the analysis of the literature, a number of important factors were identified that are predictors of the restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with persistent AF: age, duration of AF paroxysm, the presence of structural heart pathology and concomitant pathology, such as arterial hypertension, diabetes mellitus, the presence of left ventricular dysfunction, etc. Another important factor is the treatment strategy, which should be selected for each patient individually.

Conclusions. Treatment of persistent atrial fibrillation requires a multidisciplinary approach that includes both pharmacological and non-pharmacological measures. Pharmacological strategies include antiarrhythmic drugs, heart rate control drugs, and anticoagulant therapy, while non-pharmacological strategies include ablation therapy, electrical cardioversion, and ablation therapy. The available literature on the efficacy of different approaches to restore and maintain sinus rhythm in patients with atrial fibrillation suggests that ablation therapy may be more effective than pharmacological therapy alone, but further studies are needed to confirm these findings. It is important to note that the choice of treatment strategy should be individualized based on the patient's clinical profile, comorbidities, and patient choice.

Prospects for further research. Despite significant achievements in the study and treatment of patients with atrial fibrillation, the question of choosing the optimal treatment strategy for patients with persistent atrial fibrillation remains open. There is ongoing debate about the effectiveness of pharmacological and non-pharmacological approaches to cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. Several studies have compared the effectiveness of these two approaches, but the results have been conflicting. Thus, further studies are needed to compare the efficacy of catheter ablation and pharmacological treatment with antiarrhythmic agents not only in terms of the effectiveness of maintaining sinus rhythm, but also in the context of long-term prognosis for these patients. Further studies are also needed to determine the optimal strategy for restoring sinus rhythm.

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) — дуже поширена серцева аритмія, яка трапляється серед мільйонів людей у всьому світі. Поширеність ФП зростає через старіння населення, зростання частоти супутніх захворювань, а також збільшення розпізнавання та виявлення безсимптомних випадків захворювання [1]. ФП асоціюється з підвищеним ризиком інсульту, серцевої недостатності та смертності. Саме раннє та ефективне лікування ФП є важливим питанням у сфері охорони здоров'я [2].

Кардіоверсія, яка передбачає відновлення нормального синусового ритму, є важливою стратегією лікування ФП. Існує два види кардіоверсії: електрична і фармакологічна. Електрична кардіоверсія є найефективнішим методом відновлення синусового ритму [3]. Фармакологічна кардіоверсія, що передбачає застосування антиаритмічних препаратів для відновлення синусового ритму, є більш дешевою та доступною альтернативою, проте рівень її успішності нижчий, ніж електричної кардіоверсії, а ризик небажаних явищ, таких як проаритмія, вищий [4].

Незважаючи на високий рівень успішності кардіоверсії, рецидив ФП є досить поширеним явищем [5]. Підтримання синусового ритму є важливим для зниження ризику ускладнень, пов'язаних із ФП, таких як серцева недостатність, що і зумовлює актуальність даного питання [6, 7, 8].

Підвищення ефективності кардіоверсії та прогнозування підтримки синусового ритму важливі

для лікування персистувальної фібриляції передсердь. Успіх кардіоверсії залежить від кількох факторів, включаючи тип і тривалість ФП, наявність структурного захворювання серця та застосування антиаритмічних препаратів [1]. Ризик рецидиву ФП навіть після успішної кардіоверсії залишається високим. Рецидив ФП асоціюється з підвищеним ризиком інсульту, серцевої недостатності та смертності, тому виявлення предикторів утримання синусового ритму після кардіоверсії має вирішальне значення для оптимізації стратегії лікування таких хворих [1]. Існує низка факторів, що достовірно впливають на ризик рецидиву ФП, зокрема вік, тривалість ФП, розмір лівого передсердя та наявність таких супутніх захворювань, як артеріальна гіпертензія, діабет та ожиріння [9].

Підвищення ефективності кардіоверсії дозволяє скоротити час до відновлення синусового ритму та покращити результати лікування. Застосування нових антикоагулянтів, таких як нові пероральні антикоагулянти (НОАК), спростило лікування ФП, усунувши необхідність застосування антагоністів вітаміну К (АВК) з парентеральними антикоагулянтами, що значно знизило ризик кровотечі [4]. Крім того, катетерна абляція стала ефективною стратегією лікування ФП із високим рівнем успіху та низьким ризиком ускладнень [10, 11, 12]. Однак висока вартість і досвід, що необхідні для виконання катетерної абляції, обмежують її широке використання.

Наукові огляди

Фактори ризику рецидиву фібриляції передсердь після кардіоверсії. Вік і супутні захворювання є важливими факторами ризику рецидиву фібриляції передсердь після кардіоверсії. Літній вік і наявність супутніх захворювань, таких, як гіпертонічна хвороба, цукровий діабет і серцева недостатність, пов'язані з вищим ризиком рецидиву ФП після кардіоверсії.

Кілька досліджень показали, що вік є незалежним предиктором рецидиву ФП після кардіоверсії [1, 9, 13]. Це може бути пов'язано з віковими змінами електрофізіології передсердь, такими, як посилення фіброзу та зниження швидкості провідності, що може сприяти розвитку та прогресуванню ФП, а також тим, що літні пацієнти частіше мають супутні захворювання, такі, як артеріальна гіпертензія та діабет, які також можуть сприяти розвитку ФП [14, 15].

Супутні захворювання також є сильними провідниками рецидиву ФП після кардіоверсії. Наприклад, показано, що артеріальна гіпертензія значно підвищує ризик рецидиву ФП [16]. Це може бути пов'язано з впливом гіпертензії на ремоделювання передсердь, включаючи збільшення фіброзу передсердь і запалення [14]. Подібним чином, цукровий діабет асоціюється з вищим ризиком рецидиву ФП після кардіоверсії, можливо, через вплив гіперглікемії на фіброз і запалення передсердь [17]. За результатами досліджень, серцева недостатність - ще одне поширене супутнє захворювання у пацієнтів з ФП, також підвищує ризик рецидиву ФП після кардіоверсії [18].

Розмір і функція передсердь. Розмір і функція передсердь є важливими факторами ризику рецидиву фібриляції передсердь після кардіоверсії. Доведено, що збільшення лівого передсердя та порушення функції передсердь асоціюються з вищим ризиком рецидиву ФП після кардіоверсії.

Наявні дані літератури вказують на те, що розмір лівого передсердя є незалежним предиктором рецидиву ФП після кардіоверсії [19]. Це може бути пов'язано з впливом ремоделювання передсердь на субстрат і підтримку ФП. Збільшення лівого передсердя може призвести до збільшення фіброзу передсердь, запалення та електричного ремоделювання, що може сприяти розвитку та персистенції ФП [20]. Крім того, розмір лівого передсердя часто використовується як маркер тяжкості захворювання та може відображати ступінь вираженості основної патології серця.

Порушення функції передсердь також є предиктором рецидиву ФП після кардіоверсії. Показано, що дисфункція передсердь, оцінена за допомогою ехокардіографії або інших методів візуалізації, пов'язана з вищим ризиком рецидиву ФП [21]. Найімовірніше це зумовлено роллю скорочення передсердь у підтримці нормальної електрофізіології передсердь і запобіганні розвитку ФП [22].

Ще одним важливим фактором ризику рецидиву ФП є тривалість фібриляції передсердь до кардіоверсії. Загалом, чим довша тривалість ФП, тим вищий ризик рецидиву після кардіоверсії.

Наявні дослідження вказують, що пацієнти з персистувальною ФП, визначеною як ФП, що триває

більше 7 днів, мають вищий ризик рецидиву ФП після кардіоверсії порівняно з пацієнтами з пароксизмальною ФП, визначеною як ФП, яка триває менше 7 днів, що може бути пов'язано з ремоделюванням передсердь і електричними змінами, які виникають при тривалих епізодах ФП, та ускладнюють досягнення та підтримку синусового ритму після кардіоверсії [1, 4, 5].

Також добре встановленим фактором ризику рецидиву ФП після кардіоверсії є пароксизми фібриляції передсердь в анамнезі. Пацієнти, які перенесли кілька епізодів ФП або які раніше проходили кардіоверсію, мають вищий ризик рецидиву, ніж ті, у кого цього не було.

У наявних даних літератури, ФП в анамнезі визначено як значний фактор ризику рецидиву ФП після кардіоверсії [23]. Цей ризик був додатково підвищений у пацієнтів, які раніше проходили кардіоверсію або які мали більшу тривалість ФП до кардіоверсії. Одним із потенційних пояснень цього підвищеного ризику є наявність основних структурних або електричних аномалій у передсердях, що може знизити ефективність кардіоверсії та ускладнити подальшу підтримку синусового ритму.

Окрім віку, супутніх захворювань, розміру та функції передсердь, тривалості ФП та анамнезу ФП, існує низка інших факторів, які можна визначити як потенційні фактори ризику рецидиву ФП після кардіоверсії.

Одним із таких факторів є наявність дисфункції лівого шлуночка, яка, як показано, підвищує ризик появи ФП [24]. Діастолічна дисфункція може призвести до підвищення тиску в лівому передсерді, що, у свою чергу, може спричинити ремоделювання передсердь і фіброз [20].

Крім того, прийом антиаритмічних препаратів, таких як аміодарон і соталол, можуть бути ефективними для запобігання рецидиву ФП, але вони також можуть мати значні побічні ефекти та протипокази, до того ж у деяких хворих відзначається непереносимість даної групи антиаритмічних засобів [25, 26]. Інші препарати, такі як β -блокатори та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, можуть мати захисний ефект проти рецидиву ФП [1].

Нарешті, фактори способу життя, такі як куріння, вживання алкоголю та відсутність фізичної активності також були ідентифіковані як потенційні фактори ризику рецидиву ФП після кардіоверсії, а їх усунення шляхом зміни способу життя може бути важливою частиною комплексної стратегії лікування пацієнтів із ФП [1].

Ожиріння, яке частіше за все визначається за ІМТ, асоціюється з підвищеним ризиком рецидиву фібриляції передсердь після кардіоверсії [13]. Механізми, що лежать в основі цього зв'язку, до кінця не вивчені, але можуть включати у себе збільшення розтягнення передсердь і фіброз, а також метаболічні зміни, пов'язані з ожирінням, такі як інсулінорезистентність і запалення [27].

Артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та ішемічна хвороба серця також є важливими предикторами підтримки синусового ритму після кардіоверсії. Артеріальна гіпертензія пов'язана з

ремоделюванням і фіброзом передсердь, що може сприяти розвитку та персистенції фібриляції передсердь [19]. Цукровий діабет асоціюється з підвищеним ризиком рецидиву фібриляції передсердь після кардіоверсії, можливо, через зміни в електрофізіології передсердь і підвищений оксидативний стрес [17]. Ішемічна хвороба серця може сприяти розвитку фібриляції передсердь через ішемічне пошкодження міокарда передсердь, а також через системні запальні та метаболічні ефекти [28].

Електрокардіографічні (ЕКГ) критерії також можуть допомогти визначити вірогідність збереження синусового ритму після кардіоверсії [29]. Вважається, що тривалість зубця Р і дисперсія на ЕКГ є предикторами рецидиву ФП після кардіоверсії [1]. Подовжена тривалість зубця Р асоціюється зі збільшенням лівого передсердя та підвищеним ризиком рецидиву ФП [13].

Біомаркери широко вивчалися як потенційні предиктори рецидиву ФП після кардіоверсії. Серед них найбільш перспективними біомаркерами є мозковий натрійуретичний пептид (BNP) і N-кінцевий натрійуретичний пептид про-В типу (NT-proBNP) [30]. Ці біомаркери виробляються у відповідь на стрес стінки міокарда, і показано, що вони підвищені в пацієнтів із ФП і збільшенням лівого передсердя.

За наявними даними літератури високі рівні BNP і NT-proBNP пов'язані з підвищеним ризиком рецидиву ФП після кардіоверсії [30].

Інші біомаркери, такі як високочутливий С-реактивний білок і галектин-3, також досліджувалися як потенційні предиктори рецидиву ФП після кардіоверсії [30]. Однак докази щодо цих біомаркерів є менш узгодженими, і необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити їх корисність у прогнозуванні рецидиву ФП.

Загалом BNP і NT-proBNP наразі є найбільш перспективними біомаркерами для прогнозування рецидиву ФП після кардіоверсії. Впровадження цих біомаркерів у клінічну практику може допомогти ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком рецидиву ФП та ухвалити терапевтичні рішення.

Фармакологічні стратегії для покращення підтримки синусового ритму після кардіоверсії. Антиаритмічні препарати (ААП) широко використовуються в лікуванні фібриляції передсердь для покращення підтримки синусового ритму після кардіоверсії. Вибір ААП залежить від клінічних характеристик пацієнта та наявності основного структурного захворювання серця. До найбільш часто використовуваних ААП належать препарати класу Ic (флекаїнід і пропafenон) і препарати класу III (аміодарон, соталол і дофетилід) [1, 4]. Незважаючи на те, що ці препарати продемонстрували ефективність у підтримці синусового ритму, вони пов'язані зі значними побічними ефектами, такими як проаритмія, органа токсичність і лікарські взаємодії [31].

Наявні рекомендації Американської кардіологічної асоціації/Американського коледжу кардіології/Товариства серцевого ритму рекомендують використовувати ААП у пацієнтів із ФП, які мають стійкі симптоми, незважаючи на адекватний контроль ЧСС, і в тих, хто не є

кандидатами на катетерну абляцію [1]. Крім того, ААП рекомендовані пацієнтам із пароксизмальною ФП, які мають високий ризик рецидиву, наприклад пацієнтам із рецидивною ФП або структурним захворюванням серця в анамнезі [1].

Незважаючи на потенційні переваги, використання ААП обмежене у зв'язку з порівняно низькою ефективністю та значними побічними ефектами [23]. Крім того, ефективність ААП обмежується наявністю супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і серцева недостатність, що може знизити їх ефективність і підвищити ризик побічних ефектів [1].

Антикоагулянтна терапія. Антикоагулянтна терапія є важливим компонентом лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь адже кардіоверсія пов'язана з підвищеним ризиком тромбоемболічних подій через потенційне утворення тромбів у лівому передсерді [1]. Антикоагулянтна терапія знижує цей ризик, запобігаючи утворенню тромбів, таким чином знижуючи ризик інсульту та інших тромбоемболічних ускладнень [1, 6].

Існує кілька доступних антикоагулянтних терапій, включаючи антагоністи вітаміну К (АВК) і нові оральні антикоагулянти (НОАК). АВК, такі як варфарин, протягом багатьох років були основою антикоагулянтної терапії [3]. Однак використання АВК пов'язане з кількома обмеженнями, включаючи необхідність частого моніторингу, обмеження в харчуванні та взаємодію з лікарськими засобами [4]. НОАК, такі як дабігатран, ривароксабан, апіксабан та ендоксабан, виникли як життєздатна альтернатива АВК в останні роки, та мають безліч переваг у практичному використанні [13]. НОАК мають швидкий початок дії, передбачуваний антикоагулянтний ефект і менше взаємодій з іншими ліками та харчовими продуктами [1].

Вибір антикоагулянтної терапії повинен бути індивідуальним для кожного пацієнта, виходячи з ризику тромбоемболічних подій і кровотеч, а також супутніх захворювань і режиму лікування [13]. За сучасними рекомендаціями пацієнти, яким проводять кардіоверсію з приводу ФП, мають отримувати антикоагулянтну терапію принаймні чотири тижні до та чотири тижні після кардіоверсії, незалежно від використовуваного методу кардіоверсії [19]. Крім того, антикоагулянтну терапію слід продовжувати необмежений час у пацієнтів з ФП, які мають високий ризик інсульту або системної емболії [31].

Інші фармакологічні втручання. Окрім препаратів для контролю ритму та антикоагулянтної терапії, вивчено низку інших фармакологічних втручань щодо їх ефективності покращення підтримки синусового ритму після кардіоверсії у пацієнтів із ФП. До них відноситься використання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) і статинів.

Показано, що інгібітори АПФ і БРА мають потенційну користь у зниженні частоти ускладнень та смертності в осіб із фібриляцією передсердь [32]. Ці препарати впливають на ренін-ангіотензинову систему, знижуючи рівень ангіотензину II, потужного вазоконстриктора, і альдостерону, який сприяє

Наукові огляди

затримці натрію та виведенню калію. Знижуючи рівні цих речовин, інгібітори АПФ та БРА допомагають зменшити ремоделювання передсердь, яке відбувається у пацієнтів з ФП, тим самим зменшуючи ймовірність рецидиву ФП.

Також показано, що статини, які зазвичай використовуються для зниження рівня холестерину, мають потенційну користь у зниженні ризику рецидиву ФП після кардіоверсії [33]. Дослідження показали, що статини можуть мати протизапальну та антиоксидантну дію, що може допомогти зменшити окиснювальний стрес і запалення, які сприяють ремоделюванню передсердь у пацієнтів з ФП.

Хоча ці фармакологічні втручання є перспективними щодо покращення підтримки синусового ритму після кардіоверсії, необхідні подальші дослідження, щоб підтвердити їхню ефективність і безпеку для цієї групи пацієнтів.

Нефармакологічні стратегії для покращення підтримки синусового ритму після кардіоверсії. Абляційна терапія стала ефективною немедикаментозною стратегією для покращення підтримки синусового ритму після кардіоверсії у пацієнтів з фібриляцією передсердь [10, 11]. Катетерна абляція – це малоінвазивна процедура, яка передбачає руйнування невеликих ділянок серцевої тканини, відповідальних за ініціювання або підтримку ФП [12]. Це досягається за допомогою використання катетера, який доставляє високочастотну енергію до цільової тканини, спричиняючи її руйнування або рубцювання, таким чином запобігаючи аномальним електричним сигналам, які викликають ФП [10].

Доведено, що катетерна абляція є ефективною для досягнення тривалої підтримки синусового ритму та зниження ризику рецидиву ФП у пацієнтів із пароксизмальною та персистувальною ФП [11]. Кілька досліджень продемонстрували перевагу катетерної абляції над антиаритмічними препаратами з точки зору підтримки синусового ритму, зменшення симптомів і покращення якості життя пацієнтів з ФП [11].

Хоча катетерна абляція загалом безпечна, вона пов'язана з невеликим ризиком ускладнень, таких як кровотеча, інфекція та пошкодження серця чи кровоносних судин [10]. Крім того, катетерна абляція не є ефективною для всіх пацієнтів, і деяким може знадобитися кілька процедур для досягнення довготривалої підтримки синусового ритму [21].

Гібридний підхід до підтримки синусового ритму після кардіоверсії поєднує фармакологічні та немедикаментозні стратегії для досягнення максимальної ефективності та мінімізації побічних ефектів. Одним із таких підходів є поєднання катетерної абляції та антиаритмічної терапії. Дослідження показали, що цей підхід може призвести до значного покращення підтримки синусового ритму порівняно з будь-яким лікуванням окремо [34].

Тривають дебати щодо ефективності фармакологічних і немедикаментозних підходів до кардіоверсії у пацієнтів із персистувальною фібриляцією передсердь. Кілька досліджень порівнювали ефективність цих двох підходів, але результати виявилися суперечливими [6, 22].

Деякі дослідження свідчать про те, що

немедикаментозні підходи, такі як абляційна терапія, можуть бути більш ефективними для досягнення тривалої підтримки синусового ритму порівняно з лише фармакологічною терапією [35, 36]. Мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень виявив, що абляційна терапія була пов'язана зі значно вищим рівнем довготривалої підтримки синусового ритму порівняно з антиаритмічними препаратами [37].

Важливо відзначити, що як фармакологічні, так і нефармакологічні підходи мають свої унікальні ризики та переваги [6]. Фармакологічній терапії можна надавати перевагу в пацієнтів, які не є кандидатами на інвазивні процедури або які віддають перевагу неінвазивному підходу, тоді як немедикаментозним підходам можна надавати перевагу в пацієнтів, у яких фармакологічна терапія виявилася неефективною або які мають значне структурне захворювання серця [38].

Висновки

Таким чином, лікування персистувальної фібриляції передсердь потребує мультидисциплінарного підходу, що включає як фармакологічні, так і немедикаментозні заходи. Фармакологічні стратегії включають антиаритмічні препарати, препарати для контролю ЧСС і антикоагулянтну терапію, тоді як немедикаментозні стратегії включають абляційну терапію, електричну кардіоверсію. Найвні дані літератури щодо дослідження ефективності різних підходів до відновлення та підтримання синусового ритму у хворих з фібриляцією передсердь свідчать про те, що абляційна терапія може бути більш ефективною, ніж лише фармакологічна терапія, але для підтвердження цих висновків необхідні подальші дослідження. Важливо зазначити, що вибір стратегії лікування має бути індивідуальним, виходячи з клінічного профілю пацієнта, супутніх захворювань та вибору хворого.

Напрямки майбутніх досліджень. Фібриляція передсердь є серйозною проблемою для здоров'я, яка уражує мільйони людей у всьому світі. Незважаючи на наявність кількох варіантів лікування, досі немає консенсусу щодо оптимального підходу до підтримки синусового ритму після кардіоверсії. Використання фармакологічних засобів, включаючи антиаритмічні та антикоагулянти, а також немедикаментозні втручання, такі як абляційна терапія та електрична кардіоверсія, показали багатообіцяючі результати. Однак існує потреба в подальших порівняльних дослідженнях ефективності, щоб визначити найбільш ефективні варіанти лікування. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на оцінці довгострокової ефективності та безпеки різних фармакологічних і нефармакологічних стратегій, включаючи використання гібридних підходів, які поєднують дані втручання. Крім того, дослідження мають вивчати використання нових технологій, таких як алгоритми машинного навчання та переносні пристрої для раннього виявлення та лікування фібриляції передсердь. Підсумовуючи, лікування персистувальної фібриляції передсердь вимагає мультидисциплінарного підходу, який враховує індивідуальні особливості та переваги пацієнта. Клініцисти повинні враховувати наявні докази порівняльної ефективності та безпеки різних варіантів лікування, коли ухвалюють рішення щодо

ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь. Потрібні розуміння оптимального лікування цього стану та подальші дослідження, щоб покращити наше забезпечити пацієнтам найкращі можливі результати.

References

1. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *JACC*. 2024;83(1):109-279. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.08.017.
2. Roman S, Patel K, Hana D, Guice KC, Patel J, Stadnick C, et al. Rate versus rhythm control for atrial fibrillation: from AFFIRM to EAST-AFNET 4 - a paradigm shift. *Future Cardiol*. 2022;18(4):354-53. DOI: 10.2217/fca-2021-0034.
3. Stiell IG, Sivilotti MLA, Taljaard M, Birmie D, Vadeboncoeur A, Hohl CM, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet*. 2020;395(10221):339-49. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32994-0.
4. Milman B, Burns BD. Atrial fibrillation: an approach to diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Pract*. 2021;23(5):1-28.
5. McIntyre WF, Vadakken ME, Connolly SJ, Mendoza PA, Lengyel AP, Rai AS, et al. Atrial Fibrillation Recurrence in Patients With Transient New-Onset Atrial Fibrillation Detected During Hospitalization for Noncardiac Surgery or Medical Illness: A Matched Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2023;176(10):1299-1307. DOI: 10.7326/M23-1411.
6. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):125-51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
8. Cheung CC, Nattel S, Macle L, Andrade JG. Management of Atrial Fibrillation in 2021: An Updated Comparison of the Current CCS/CHRS, ESC, and AHA/ACC/HRS Guidelines. *Can J Cardiol*. 2021;37(10):1607-18. DOI: 10.1016/j.cjca.2021.06.011.
9. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P, et al. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):623-44. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000568.
10. Parameswaran R, Al-Kaisey AM, Kalman JM. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and evolving technologies. *Nature reviews. Cardiology*. 2021;18(3):210-25. DOI: 10.1038/s41569-020-00451-x.
11. Turagam M, Musikantow D, Whang W, Koruth JS, Miller MA, et al. Assessment of Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for First-line Therapy of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiology*. 2021;6(6):697-705. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.0852.
12. Reddy VY, Gerstenfeld EP, Natale A, Whang W, Cuoco FA, Patel C, et al. Pulsed Field or Conventional Thermal Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Eng J Med*. 2023;389(18):1660-71. DOI: 10.1056/NEJMoa2307291.
13. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2020;36(12):1847-948. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.09.001.
14. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
15. Wang N, Yu Y, Sun Y, Zhang H, Wang Y, Chen C, et al. Acquired risk factors and incident atrial fibrillation according to age and genetic predisposition. *Eur Heart J*. 2023;44(47):4982-93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad615.
16. Gawalko M, Linz D. Atrial Fibrillation Detection and Management in Hypertension. *Hypertension*. 2023;80(3):523-33. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19459.
17. Bisson A, Bodin A, Fauchier G, Herbert J, Angoulvant D, Ducluzeau PH, et al. Sex, age, type of diabetes and incidence of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a nationwide analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):24. DOI: 10.1186/s12933-021-01216-7.
18. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, Suling A, Brandes A, Breithardt G, et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation*. 2021;144(11):845-58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056323.
19. Holder S, Amin P. Atrial Fibrillation: Common Questions and Answers About Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2024;109(5):398-404.
20. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2225-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.061.
21. Khan HR, Yakupoglu HY, Kralj-Hans I, Haldar S, Bahrami T, Clague J, et al. Left Atrial Function Predicts Atrial Arrhythmia Recurrence Following Ablation of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2023;16(6):e015352. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.123.015352.
22. Mannina C, Ito K, Jin Z, Yoshida Y, Russo C, Nakanishi K, et al. Left Atrial Strain and Incident Atrial Fibrillation in Older Adults. *Am J Cardiol*. 2023;206:161-67. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.08.060.
23. Brandes A, Crijns HJGM, Rienstra M, Kirchhof P, Grove EL, Pedersen KB, et al. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Europace*. 2020;22(8):1149-61. DOI: 10.1093/europace/eaab057.
24. Palmiero P, Caretto P, Zito A, Ciccone MM, Pelliccia F, Maiello M. Left ventricular diastolic function in atrial fibrillation: Methodological implications and clinical considerations. *Echocardiography*. 2024;41(4):e15818. DOI: 10.1111/echo.15818.
25. Istratoaie S, Sabin O, Vesa ŞC, Cismaru G, Donca VI, Buzoianu AD. Efficacy of amiodarone for the prevention of atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Cardiovasc J Afr*. 2021;32(6):327-38. DOI: 10.5830/CVJA-2020-060.
26. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD005049. DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub5.
27. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2159-69.

Наукові огляди

DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.002.

28. Essa H, Lip GYH. Atrial fibrillation and vascular disease: Coronary artery disease and/or peripheral artery disease? Arch Cardiovasc Dis. 2021;114(3):173-75. DOI: 10.1016/j.acvd.2021.02.002.

29. Lankveld T, de Vos CB, Limantoro I, Zeemering S, Dudink E, Crijns HJ, et al. Systematic analysis of ECG predictors of sinus rhythm maintenance after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2016;13(5):1020-27. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.01.004.

30. Oikonomou E, Zografos T, Papamikroulis GA, Siasos G, Vogiatzi G, Theofilis P, et al. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure. Curr Med Chem. 2019;26(5):873-87. DOI: 10.2174/0929867324666170830100424.

31. Prasai P, Shrestha DB, Saad E, Trongtorsak A, Adhikari A, Gaire S, et al. Electric Cardioversion vs. Pharmacological with or without Electric Cardioversion for Stable New-Onset Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023;12(3):1165. DOI: 10.3390/jcm12031165.

32. Menichelli D, Poli D, Antonucci E, Palareti G, Pignatelli P, Pastori D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and mortality risk in elderly patients with atrial fibrillation. Insights from the nationwide START registry. Eur J Intern Med. 2024;119:84-92. DOI: 10.1016/j.ejim.2023.08.019.

33. Oraii A, Vasheghani-Farahani A, Oraii S, Roayaei P, Balali P, Masoudkabar F. Update on the efficacy of statins in primary and secondary prevention of atrial fibrillation. Rev Port Cardiol. 2021;40(7):509-18. DOI: 10.1016/j.repce.2020.11.024.

34. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, Saad EB, Sepelri Shamloo A, Andrade JG, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Europace. 2024;26(4):euae043. DOI: 10.1093/europace/euae043.

35. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2015;372(19):1812-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1408288.

36. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7(1):31-8. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000806.

37. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Salcedo J, Brodt C, Barberini P, et al. Very long-term outcomes of atrial fibrillation ablation. Heart Rhythm. 2023;20(5):680-88. DOI: 10.1016/j.hrthm.2023.02.002.

38. Saleh K, Haldar S. Atrial fibrillation: a contemporary update. Clin Med (Lond). 2023;23(5):437-41. DOI: 10.7861/clinmed.2023-23.5.Cardio2.

39. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-e360.

Відомості про авторів

Ханюков Олексій Олександрович – д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>.

Кочкарова Янілджан Джуманязовна – аспірант каф. внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна. <https://orcid.org/0009-0005-2573-7628>.

Information about the authors

Khaniukov Oleksii Oleksandrovych – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Kochkarova Yaniljan Dzhumanyazovna – post-graduate fellow, Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

Надійшла до редакції 25.11.24
© *О.О. Ханюков, Я.Д. Кочкарова, 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", "Ювілей", "Рецензії", "Листи до редакції", "Історія кафедри", "Пам'ятні дати".

2. Обсяг оригінальної статті – 12 стандартних машинописних сторінок, оглядової – до 15 сторінок, коротких повідомлень – до 3 сторінок. Мова видання: українська, англійська.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на електронну пошту у вигляді текстового файлу, набраного у форматі редактора Word. Ім'я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал – полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вміщувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи (α , β , γ – тощо) необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма – тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не I_g чи IG; інтерлейкіни, навпаки, потрібно скорочувати кирилицею – ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за винятком тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків – прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення – загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи введення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Електронний варіант статті має бути точним аналогом друкованого варіанта. Редакція переконливо просить авторів перевіряти електронні носії на наявність комп'ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за такою схемою:

Взірець оформлення: оригінальні дослідження
(Original research)

УДК**Назва роботи мовою оригіналу статті**

Автори (П.П. Петренко...)

Назва установ, де працюють автори (мовою оригіналу статті). Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову цифру в кінці прізвища. 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 —

розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод забарвлення (або імпрегнації). Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунка не повинні повторювати матеріалів таблиць.

10. Позначення на рисунках **не виконувати** засобами MS Word, бажано застосовувати Adobe Photoshop, Paint... тощо.

11. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 — для огляду) наводиться по мірі цитування. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку [у квадратних дужках].

Приклади бібліографічного опису за Ванкуверським стилем:

Стаття з журналу (1-6 авторів) тільки номер журналу.

Мальований ВВ, Мальована ІВ, Бойко СМ. Лікування хронічного гнійного мезотимпаніту в стадії загострення у дорослих. Шпитальна хірургія. 2013;3:93-5.

Стаття з журналу (1-6 авторів) том і номер журналу (номер).

Потяженко ММ, Невоїт АВ. Неінфекційні захворювання: пошук альтернативних рішень проблеми з біофізичних позицій. Практикуючий лікар. 2019;1(37):57-62.

Стаття з журналу (7 і більше авторів).

Чопей ІВ, Росул ММ, Гечко ММ, Чубірко КІ, Корабельщикова МО, Іваньо НВ та ін. Серцево-судинний континуум: роль сімейного лікаря в профілактиці серцево-судинних захворювань. Wiadomosci Lekarskie. 2014;2:243-47.

Книга

Мурашко НВ, Данілова 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 україномовних джерел потрібно наступна структура бібліографічного посилання: автор (транслітерація), назва статті (транслітерація) та переклад назви книги або статті на англійську мову (в квадратних дужках), назва джерела (транслітерація), вихідні дані в цифровому форматі, вказівка на мову статті в дужках (in Ukrainian). DOI (якщо є)

Джерела кирилицею в транслітерованому вигляді можна здійснити автоматично на сайті: <http://www.slovnyk.ua/services/translit.php> для української мови.

References

Boichuk TM, Rohovyi Yule, Ariichuk OI. Patofiziologhiia nyrok za nefrolitiazu [Pathophysiology of the kidneys in nephrolithiasis]. Chernivtsi: Bukovyna druk; 2018. 195 p. (in Ukrainian).

Або

Dudchuk MV. Pryntsypy likuvannia khronichnoho zapal'noho protsesu dodatkiv 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

<i>Оригінальні дослідження</i>	Original research
О. Адамович, Р. Согуйко, А.С. Головацький, Н. Сопнієва, М. Габа, О. Масна-Чала, З. Масна ПОРІВНЯННЯ СИМЕТРИЧНОСТІ СТРУКТУР ЛИЦЯ У ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК ЗРІЛОГО ВІКУ	O. Adamovych, R. Sohuyko, A.S. Holovatskyi, N. Sopnieva, M. Haba, O. Masna-Chala, Z. Masna COMPARISON OF FACIAL STRUCTURE SYMMETRY IN MATURE MEN AND WOMEN
3-7	
О.В. Бакун ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ СА125, HE4 ТА РІВНЯ МЕЗОТЕЛІНУ В ЯКОСТІ ДІАГНОСТИКИ ЕНДОМЕТРІОЗУ, АСОЦІЙОВАНОГО ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ	O.V. Bakun COMPARATIVE ANALYSIS OF CA125, HE4 INDICATORS AND MESOTHELIN LEVEL AS DIAGNOSTICS FOR ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY
8-13	
Р.А. Бота ОЦІНКА ЛЕЙКОЦИТАРНИХ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ, ЗОКРЕМА СПІВВІДНОШЕННЯ НЕЙТРОФІЛІВ ДО ЛІМФОЦИТІВ, У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ	R.A. Bota EVALUATION OF LEUKOCYTE INFLAMMATORY MARKERS, SPECIFICALLY THE NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO, IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE
14-19	
А.В. Бронюк ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК ТА ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ СТЕМІ ПІСЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ	A.V. Broniuk DYNAMICS OF RENAL FUNCTIONAL STATUS AND PREDICTORS OF ACUTE KIDNEY INJURY DEVELOPMENT IN STEMI PATIENTS AFTER REVASCULARIZATION
20-25	
М.І. Герасимюк ПРОГНОЗ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ТОНЗИЛІТУ У ПАЦІЄНТІВ РІЗНОЇ СТАТІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РЕГРЕСІЙНОГО АНАЛІЗУ	M.I. Herasymiuk PREDICTION OF THE RISK OF CHRONIC TONSILITIS PROGRESS IN PATIENTS OF DIFFERENT SEX USING REGRESSION ANALYSIS
26-33	
В.О. Гончарук, О.Г. Попадинець СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШКІРИ В УМОВАХ ЙОДОДЕФІЦИТУ	Honcharuk V.O., Popadynets O.H. STRUCTURE AND METABOLISM OF THE SKIN IN IODINE DEFICIENCY
34-41	
О.Ю. Желєзняков ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ТА ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У ДОВОСННІЙ ЧАС ТА ПІД ЧАС ВІЙСЬКОВОЇ АГРЕСІЇ	O.Yu. Zhelezniakov COMPARATIVE ANALYSIS OF THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH OBESITY AND GESTATIONAL DIABETES MELLITUS BEFORE AND DURING MILITARY AGGRESSION
42-46	
Х.Б. Квіт ВПЛИВ КОРЕКЦІЇ МІКРОБІОМУ КИШКІВНИКА НА ПЕРЕБІГ НАЖХП	Kh.B. Kvit THE IMPACT OF GUT MICROBIOME MODULATION ON NAFLD PROGRESSION
47-52	

Зміст

О.Я. Матвіюк ДИНАМІКА ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ДОРОСЛИХ, ХВОРИХ НА КІР, ІЗ РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ	53- 60	O.Ya. Matviuk COMPARATIVE ANALYSIS OF CA125, HE4 INDICATORS AND MESOTHELIN LEVEL AS DIAGNOSTICS FOR ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY
І.В.Стояновський, С.Д.Хіміч КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ТА СИМПТОМИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ НЕКРОТИЗУЮЧОГО ФАСЦІІТУ	61- 67	I.V. Stoianovskyi, S.D. Khimich CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS AT DIFFERENT STAGES OF NECROTIZING FASCIITIS
І. Челпанова, З. Масна ПОРІВНЯННЯ МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ КРОЛИКІВ У НОРМІ, ПІСЛЯ КІСТКОРУЙНІВНОЇ ТРАВМИ ТА ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ЗАПОВНЕННЯ КІСТКОВОГО ДЕФЕКТУ ОСТЕОПЛАСТИЧНИМИ МАТЕРІАЛАМИ	68- 73	I. Chelpanova, Z. Masna COMPARISON OF THE BONE TISSUE MINERAL COMPOSITION IN THE RABBITS LOWER JAW IN THE NORMAL CONDITION, AFTER A BONE-DESTRUCTIVE INJURY AND WITH DIFFERENT OPTIONS OF FILLING THE BONE DEFECT WITH OSTEOPLASTIC MATERIALS
О. Вуппнученко, У. Москаленко, Т. Деревианко, Р. Москаленко PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF TUMOR- ASSOCIATED MACROPHAGES IN METASTATIC HER2-POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS' SURVIVAL	74- 80	О. Винниченко, Ю. Москаленко, Т. Дерев'янюк, Р. Москаленко ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПУХЛИНОАСОЦІЙОВАНИХ МАКРОФАГІВ У ВИЖИВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МЕТАСТАТИЧНИМ HER2-ПОЗИТИВНИМ РАКОМ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Наукові огляди

Scientific reviews

Т.О. Воронцова, Т.Р. Коник, М.Б. Трохименко, О.І. Хлібовська, П.В. Гоцинський, В.Г. Джывак ПРИЧИНИ ТА НАСЛІДКИ ОЖИРІННЯ: АНАЛІЗ КЛЮЧОВИХ ФАКТОРІВ ТА РИЗИКІВ	81- 87	T.O. Vorontsova, T.R. Konyk, M.B. Trokhymenko, O.I. Khlibovska, P.V. Hoshchynskyi, V.G. Dzhyvak CAUSES AND CONSEQUENCES OF OBESITY: ANALYSIS OF KEY FACTORS AND RISKS
О.О. Ханюков, Я.Д. Кочкарова КАРДІОВЕРСІЯ ТА ЗБЕРЕЖЕННЯ СИНУСОВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРСИСТУВАЛЬНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ: СТРАТЕГІЇ ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ	88- 94	O.O. Khaniukov, Y.D. Kochkarova CARDIOVERSION AND PRESERVATION OF SINUS RHYTHM IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION: EFFECTIVE TREATMENT STRATEGIES
Вимоги	95- 98	Requirements
Зміст	99- 100	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