

Запорізький медичний журнал



Том 24, № 1(130), січень – лютий 2022 р.

<http://zmj.zsmu.edu.ua>

Науково-практичний журнал
Запорізького державного медичного університету

ISSN (print): 2306-4145. ISSN (online): 2310-1210

Видається з вересня 1999 р. Періодичність – 1 раз на два місяці.
Свідоцтво про реєстрацію KB № 25086-15026ПР від 31.12.2021 р.
Передплатний індекс – 90253

Атестований як наукове фахове видання України категорії «А»,
в якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
доктора філософії, доктора та кандидата наук

Галузь знань – охорона здоров'я (22);
спеціальності: медицина – 222, педіатрія – 228, стоматологія – 221,
фармація, промислова фармація – 226
(наказ МОН України № 1301 від 15.10.2019 р.)

Журнал включений до WEB OF SCIENCE[®], Ulrich's Periodicals
Directory (США), WorldCat (США), The National Center
for Biotechnology Information (США), National Library of Medicine (США),
WORLDWIDE ELIBRARY (США), DOAJ, ROAD (Франція), Google Scholar
(Академія) та інші міжнародні наукометричні бази даних

Статті рецензуються за процедурою Double-blind.
Ліцензія Creative Commons

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМУ,
протокол № 7 від 27.01.2022 р. Підписано до друку 02.02.2022 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу В. М. Миклашевський
Літературний редактор О. С. Савеленко
Технічний редактор Ю. В. Полупан

Адреса редакції та видавця:



ЗДМУ, пр. Маяковського, 26,
м. Запоріжжя, Україна, 69035



med.jur@zsmu.zp.ua



<http://zmj.zsmu.edu.ua>

Головний редактор

професор Ю. М. Колесник (Запоріжжя)

Заступник головного редактора

професор В. А. Візір (Запоріжжя)

Відповідальний секретар

професор В. В. Сиволап (Запоріжжя)

Редакційна колегія

проф. А.В. Абрамов (Запоріжжя)
проф. М.М. Альохін (Москва, Росія)
акад. НАМН України, проф. М.А. Андрейчин (Тернопіль)
проф. І.Ф. Бєленічев (Запоріжжя)
проф. І.М. Бондаренко (Дніпро)
проф. Марґус Війгімаа (Таллінн, Естонія)
проф. М.Л. Головаха (Запоріжжя)
проф. М.М. Долженко (Київ)
проф. Н.Г. Завгородня (Запоріжжя)
акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожан (Одеса)
проф. Луціш Запутко (Познань, Польща)
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польща)
проф. А.Г. Каплаушенко (Запоріжжя)
проф. В.М. Клименко (Запоріжжя)
акад. НАМН України, проф. В.М. Коваленко (Київ)
проф. С.І. Коваленко (Запоріжжя)
проф. С.М. Коваль (Харків)
проф. О.А. Козьолкін (Запоріжжя)
проф. М.О. Корж (Харків)
чл.-кор. НАН, акад. НАМН України О.В. Коркушко (Київ)
проф. Г.О. Леженко (Запоріжжя)
чл.-кор. НАМН України, проф. В.М. Лісовий (Харків)
проф. І.А. Мазур (Запоріжжя)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданськ, Польща)
проф. С.М. Недельська (Запоріжжя)
чл.-кор. НАМН України, проф. В.З. Нетяженко (Київ)
акад. НАМН, чл.-кор. НАН України,
проф. О.С. Никоненко
проф. Петер Нільссон (Мальме, Швеція)
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Італія)
проф. О.І. Панасенко (Запоріжжя)
чл.-кор. НАМН України, проф. Т.О. Перцева (Дніпро)
проф. Ю.М. Степанов (Дніпро)
проф. В.Д. Сиволап (Запоріжжя)
проф. В.О. Туманський (Запоріжжя)
проф. Генрієтта Фаркаш (Будапешт, Угорщина)
акад. НАМН України, проф. Ю.І. Фещенко (Київ)
проф. Свапандип Сингх Чимні (Амрітсар, Індія)
проф. Яцек Шепетовський (Вроцлав, Польща)

Віддруковано у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС», вул. Кругова, 165/1, м. Запоріжжя, Україна, 69068. e-mail: xpresszp@gmail.com
Свідоцтво про держреєстрацію АОО №198468 от 01.07.1999 р.
Формат 60x84/8. Папір крейдяний, безкислотний. Умовн. друк. арк. 6. Наклад 200 прим. Замовлення № 1/22

Scientific Medical Journal. Publisher Zaporizhzhia State Medical University

Zaporozhye Medical Journal (established in September 1999) is an multidisciplinary publication for exchange of scientific and clinical information, publishing original research and news encompassing all aspects of medicine and is published 6 times a year. The journal publishes articles, original papers, reviews and book reviews of general interest in medicine. Submit papers are peer-reviewed. License Creative Commons

Indexing: WEB OF SCIENCE, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, The National Library of Medicine, The National Center for Biotechnology Information, ROAD, Google Scholar

Editorial office: Maiakovskiy Avenue, 26, Zaporizhzhia, 69035, UKRAINE. **E-mail:** med.jur@zsmu.zp.ua

Editor-in-Chief

Yu. M. Kolesnyk
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

V. A. Vizir
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Executive secretary

V. V. Syvolap
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Editorial Board

A.V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
M.A. Andreichyn (Ternopil, Ukraine)
I.F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.M. Bondarenko (Dnipro, Ukraine)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
M.M. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
M.L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
M.O. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
S.M. Koval (Kharkiv, Ukraine)
S.I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
O.A. Koziolkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
H.O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

V.M. Lisovyi (Kharkiv, Ukraine)
I.A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
S.M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.Z. Netiazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
O.S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.I. Panasenکو (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.O. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
Yu.M. Stepanov (Dnipro, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland)
V.O. Tumanskyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
N.H. Zavorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
Marek Ziętek (Wroclaw, Poland)

Запорожский медицинский журнал. Том 24, № 1(130), январь – февраль 2022 г.

Научно-практический журнал Запорожского государственного медицинского университета. Издаётся с сентября 1999 года.

Периодичность выхода – 1 раз в два месяца. Свидетельство о регистрации КВ № 25086-15026ПР от 31.12.2021 г. Подписной индекс – 90253

Статьи рецензируются по процедуре Double-blind. Лицензия Creative Commons. Журнал включён в WEB OF SCIENCE, Ulrich's Periodicals Directory (CША), WorldCat (CША), The National Center for Biotechnology Information (CША), National Library of Medicine (CША), WORLDWIDE ELIBRARY(CША), DOAJ, ROAD (Франция), Google Scholar (Академия) и другие международные наукометрические базы данных

Адрес редакции и издателя: ЗГМУ, пр. Маяковского, 26, г. Запорожье, Украина, 69035. **E-mail:** med.jur@zsmu.zp.ua

Главный редактор

проф. Ю. М. Колесник
(Запорожье)

Зам. гл. редактора

проф. В. А. Визир
(Запорожье)

Ответственный секретарь

проф. В. В. Сыволап
(Запорожье)

Редакционная коллегия

проф. А.В. Абрамов (Запорожье)
проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
академик НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. И.Ф. Беленичев (Запорожье)
проф. И.Н. Бондаренко (Днепро)
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запутко (Познань, Польша)
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польша)
проф. А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
проф. В.Н. Клименко (Запорожье)
акад. НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. С.И. Коваленко (Запорожье)
проф. С.Н. Коваль (Харьков)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)

чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. И.А. Мазур (Запорожье)
проф. Кишиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
проф. С.Н. Недельская (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
акад. НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Джаннаро Пагано (Неаполь, Италия)
проф. А.И. Панасенко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. Ю.М. Степанов (Днепро)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
проф. В.А. Туманский (Запорожье)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
акад. НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)
проф. Яцек Шепетовски (Вроцлав, Польша)

Оригінальні дослідження

- 5** Взаємозв'язок циркулюючих мікроРНК із ліpidними показниками при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу
Серік С. А., Сердобінська-Канівець Е. М., Бондар Т. М.
- 13** Вплив еплеренону на рівень альдостерону та фактора Віллебранда у хворих на інфаркт міокарда з хронічною хворобою нирок
Ташук В. К., Полянська О. С., Гулага О. І.
- 17** Визначення тривалості тимчасової непрацездатності в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда залежно від індексу маси тіла
Котелюх М. Ю.
- 23** Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в пацієнтів із морбідним ожирінням
Лаврик А. С., Кучерук В. В., Дмитренко О. П., Терешкевич І. С., Литвинчук Г. М., Раздобудько Ю. М.
- 30** Антирефлюксні хірургічні втручання при стравоході Барретта
Шевченко Б. Ф., Пролом Н. В., Бабій О. М., Тарабаров С. О., Зеленюк О. В.
- 38** Дослідження сироваток крові пацієнтів із лімфаденопатією на антитіла до збудників кліщових та інших інфекцій
Андрейчин М. А., Гук М. Т., Шкільна М. І., Штокайло К. Я., Корда М. М.
- 44** Вегетативне забезпечення центральної гемодинаміки та фізичної працездатності плавчих і жінок-бігунів у річному циклі тренувального процесу
Михалюк Є. Л., Сиволап В. В., Гороховський Є. Ю.
- 49** Оцінювання ефективності фотодинамічної терапії хвороби Боуена вульви
Дунаєвська В. В., Горкавий Є. О.
- 56** Класифікація стресових факторів, пов'язаних із пандемією COVID-19 та карантинном, серед військовослужбовців української армії
Данілевська Н. В.
- 61** Медико-психологічні аспекти розвитку професійної деформації особистості працівників екстреної медичної допомоги
Лалименко О. С., Завгородній І. В., Капустник В. А., Бекельман І., Забашта В. Ф., Стиценко М. О.
- 70** Хірургічне лікування мультифокальної епілепсії
Костюк К. Р., Бунякін В. М., Чебурахін В. В., Шевельов М. М., Медведєв Ю. М., Попов А. О., Тевзадзе Д. А., Дічко С. М., Мусулевська В. В., Канайкін О. М.
- 79** Характеристика CD56-позитивних клітин у легенях морської свинки в динаміці експериментального алергічного запалення
Попко С. С., Євтушенко В. М., Зідрашко Г. А.
- 84** Вплив фітонірингового засобу BNO 2103 на перебіг експериментального ексудативного запалення, викликаного різними флогогенами
Черних В. В., Зупанець І. А., Шебеко С. К.

Фундаментальні дослідження

- 91** Карбоксилімісні хіназоліни та споріднені гетероцикли як носії протизапальної активності
Красовська Н. І., Ставицький В. В., Носуленко І. С., Воскобойнік О. Ю., Коваленко С. І.

Огляди

- 102** Багатоплідна вагітність і розв'язання проблем її ускладнення
Франчук М. О., Маланчук Л. М., Франчук О. А.
- 109** Моніторинг та оцінювання еволюції вірусу SARS-CoV-2
М'ясоєдов В. В., Нартів П. В., Юрко К. В., Лісовий В. М., Капустник В. А., Бондаренко А. В., Черняк М. Є., Якущенко В. А., Кучерявченко В. В., Маслова В. С., Бондаренко О. В.
- 115** Erector spine plane block як універсальний, безпечний та ефективний компонент мультимодальної анестезії
Барса М. М.
- 123** Мікробіом кишечника як таргетний орган під час діагностики та лікування нервово-психічних розладів і захворювань
Мінухін В. В., Книш О. В., Ждамарова Л. А., Большакова Г. М., Войда Ю. В.

Клінічний випадок

- 132** Практичне застосування Міжнародної класифікації функціонування при проходженні медико-соціальної експертизи дитини з церебральним паралічем
Назар О. В., Гдиря О. В., Моїсєєнко Р. О., Мартинюк В. Ю., Владимиров О. А.
- 138** Рея-подібний синдром у дитини віком 13 років (клінічний випадок)
Шульгай О. М., Кінаш М. І., Шульгай А.-М. А.

Original research

- 5** Correlation between circulating microRNA and lipid indices in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus
Serik S. A., Serdobinska-Kanivets E. M., Bondar T. M.
- 13** Effect of eplerenone on aldosterone and von Willebrand factor levels in patients with myocardial infarction and chronic kidney disease
Tashchuk V. K., Polianska O. S., Hulaha O. I.
- 17** Determination of the temporary disability duration in patients with acute myocardial infarction depending on the body mass index
Koteliukh M. Yu.
- 23** Gastroesophageal reflux disease in patients with morbid obesity
Lavryk A. S., Kucheruk V. V., Dmytrenko O. P., Tereshkevich I. S., Lytvynchuk H. M., Razdobudko Yu. M.
- 30** Anti-reflux surgical treatment for Barrett's oesophagus
Shevchenko B. F., Prolom N. V., Babii O. M., Tarabarov S. O., Zeleniuk O. V.
- 38** Detection of serum antibodies to tick-borne and other infections in patients with lymphadenopathy
Andreichyn M. A., Huk M. T., Shkilna M. I., Shtokailo K. B., Korda M. M.
- 44** Autonomic support of central hemodynamics and physical working capacity in female swimmers and runners in a one-year training cycle
Mykhaliuk Ye. L., Syvolap V. V., Horokhovskiy Ye. Yu.
- 49** An assessment of photodynamic therapy efficacy for the treatment of Bowen's disease of the vulva
Dunaievskaya V. V., Horkavyyi Ye. O.
- 56** Classification of stressful factors associated with COVID-19 pandemic and quarantine among Ukrainian military personnel
Danilevska N. V.
- 61** Medical-psychological aspects of professional deformation of personality development among emergency medical staff
Lalymenko O. S., Zavorodnii I. V., Kapustnyk V. A., Boeckelmann I., Zabashta V. F., Stytsenko M. O.
- 70** Surgical treatment for multifocal epilepsy
Kostiuk K. R., Buniakin V. M., Cheburakhin V. V., Shevelov M. M., Medvediev Yu. M., Popov A. O., Tevzadze D. A., Dichko S. M., Musulievskaya V. V., Kanaikin O. M.
- 79** Characteristics of CD56-positive cells in guinea pig lung in the dynamics of experimental allergic inflammation
Popko S. S., Yevtushenko V. M., Zidrashko H. A.
- 84** Effect of phytoneering remedy BNO 2103 on the course of experimental exudative inflammation caused by different phlogogens
Chernykh V. V., Zupanets I. A., Shebeko S. K.

Basic research

- 91** Carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles as carriers of anti-inflammatory activity
Krasovska N. I., Stavyskyi V. V., Nosulenko I. S., Voskoboinik O. Yu., Kovalenko S. I.

Review

- 102** Multiple pregnancy and solutions to the problem of its complications
Franchuk M. O., Malanchuk L. M., Franchuk O. A.
- 109** Monitoring and assessment of SARS-CoV-2 evolution
Miasoiedov V. V., Nartov P. V., Yurko K. V., Lesovoy V. M., Kapustnyk V. A., Bondarenko A. V., Cherniak M. Ye., Yakushchenko V. A., Kucheriavchenko V. V., Maslova V. S., Bondarenko O. V.
- 115** Erector spine plane block as a universal, safe and effective component of multimodal anesthesia
Barsa M. M.
- 123** Gut microbiome as a target organ in diagnosis and treatment of neuropsychiatric disorders and diseases
Minukhin V. V., Knysh O. V., Zhdamarova L. A., Bolshakova H. M., Voids Yu. V.

Case report

- 132** Practical application of the International classification of functioning during medical and social expertise of a child with cerebral palsy
Nazar O. V., Hdyria O. V., Moiseienko R. O., Martyniuk V. Yu., Vladymyrov O. A.
- 138** Reye's-like syndrome in 13-year-old child (a case report)
Shulhai O. M., Kinash M. I., Shulhai A.-M. A.

Взаємозв'язок циркулюючих мікроРНК із ліpidними показниками при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу

С. А. Серик^{id}*, A, C, D, E, F, Е. М. Сердобінська-Канівець^{id} B, C, D, Т. М. Бондар^{id} B, C, E

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», м. Харків

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

Мета роботи – вивчити рівні циркулюючих мікроРНК-27a, -221 та їхні взаємозв'язки з ліpidними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та цукровий діабет 2 типу.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 58 пацієнтів з ІХС і цукровим діабетом 2 типу, 22 хворих на ІХС без діабету і 19 здорових осіб контрольної групи. МікроРНК-27a-3p і -221-3p визначали у плазмі крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Для нормалізації використовували малу ядерну РНК U6.

Результати. Найнижчі рівні циркулюючих мікроРНК-27a і -221 виявили у хворих на ІХС та діабет. Зменшення обох мікроРНК у пацієнтів із діабетом виявилось значущим порівняно не тільки з контролем ($p = 0,024$, $p = 0,006$), але і з хворими на ІХС без діабету ($p = 0,011$, $p = 0,001$). У пацієнтів з ІХС без діабету рівні мікроРНК-27a і -221 змінювалися несуттєво.

У хворих на ІХС із діабетом рівень мікроРНК-221 вірогідно позитивно корелював із холестеринемією ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ($R = 0,382$, $p = 0,003$), а мікроРНК-27a з пограничною статистичною значущістю негативно корелювала з тригліцеридами (ТГ) ($R = -0,284$, $p = 0,051$), позитивно – з ХС ЛПВЩ ($R = 0,257$, $p = 0,078$). Нижчий рівень мікроРНК-27a (перша тертиль) асоціювався зі значущим збільшенням ТГ порівняно з третьою тертиллю ($p = 0,004$) та значущим зменшенням ХС ЛПВЩ порівняно з другою ($p = 0,001$) та третьою ($p = 0,023$) тертилями. Пацієнти з найнижчим рівнем мікроРНК-221 (перша тертиль) мали суттєво знижений рівень ХС ЛПВЩ щодо третьої тертилі ($p = 0,007$).

Висновки. Результати показали значуще зниження рівнів циркулюючих мікроРНК-27a та -221 у хворих на ІХС із цукровим діабетом 2 типу та відсутність змін обох мікроРНК у пацієнтів без діабету. У хворих на ІХС із діабетом нижча експресія мікроРНК-27a асоціювалася зі значущим підвищенням ТГ та суттєвим зниженням рівня ХС ЛПВЩ, а нижчий рівень мікроРНК-221 асоціювався тільки зі зменшенням ХС ЛПВЩ.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, мікроРНК, холестерин, тригліцерида.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 5-12

*E-mail: serik123@ukr.net

Correlation between circulating microRNA and lipid indices in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus

S. A. Serik, E. M. Serdobinska-Kanivets, T. M. Bondar

The aim of the study was to investigate circulating miRNAs-27a, -221 levels and their correlations with lipid indices in patients with ischemic heart disease (IHD) and type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 58 patients with stable IHD and type 2 diabetes mellitus, 22 IHD patients without diabetes and 19 healthy controls. MicroRNAs-27a-3p and 221-3p were determined in blood plasma by real time polymerase chain reaction. U6 small nuclear RNA was used for normalization.

Results. The lowest levels of circulating miRNAs-27a and -221 were in IHD patients with diabetes. The decrease in the levels of both microRNAs in patients with diabetes was significant not only in comparison with the control group ($P = 0.024$, $P = 0.006$), but also with patients without diabetes ($P = 0.011$, $P = 0.001$). In IHD patients without diabetes, microRNAs-27a and -221 levels did not change significantly. In IHD patients with diabetes, microRNA-221 showed a significant positive correlation with high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($R = 0.382$, $P = 0.003$). MicroRNA-27a was correlated negatively with triglycerides (TG) ($R = -0.284$, $P = 0.051$) and positively – with HDL-C ($R = 0.257$, $P = 0.078$) at a borderline significance level. The lower level of microRNA-27a (the 1st tertile) was associated with significantly increased TG level in comparison with the 3rd tertile ($P = 0.004$), and significantly decreased HDL-C level in comparison with the 2nd ($P = 0.001$) and the 3rd ($P = 0.023$) tertiles. Patients with lower microRNA-221 level (the 1st tertile) had significantly reduced HDL-C level in comparison with the 3rd tertile ($P = 0.007$).

Conclusions. The results have demonstrated the significant decrease in circulating microRNAs-27a and -221 levels in IHD patients with type 2 diabetes mellitus and no change in both microRNAs in patients without diabetes. In IHD patients with diabetes, the lower expression of microRNA-27a was associated with the significant elevation of TG and the significant decrease in HDL-C. The lower microRNA-221 level was associated only with the significant decrease in HDL-C.

Key words:

coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, microRNA, cholesterol, triglycerides.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (1), 5-12

Взаимосвязь циркулирующих микроРНК с липидными показателями при сочетании ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа

С. А. Серик, Э. Н. Сердобинская-Канивец, Т. Н. Бондарь

Цель работы – изучить уровни циркулирующих микроРНК-27a, -221 и их взаимосвязи с липидными показателями у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова:

ишемическая
болезнь сердца,
сахарный диабет
2 типа, микроРНК,
холестерин,
триглицериды.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 5-12

Материалы и методы. В исследование включили 58 пациентов со стабильной ИБС и сахарным диабетом 2 типа, 22 больных ИБС без диабета и 19 здоровых лиц контрольной группы. МикроРНК-27а-3р и -221-3р определяли в плазме крови методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для нормализации использовали малую ядерную РНК U6.

Результаты. Самые низкие уровни циркулирующих микроРНК-27а и -221 установлены у больных ИБС и диабетом. Уменьшение обеих микроРНК у пациентов с диабетом оказалось значимым по сравнению не только с контролем ($p = 0,024$, $p = 0,006$), но и с больным ИБС без диабета ($p = 0,011$, $p = 0,001$). У пациентов с ИБС без диабета уровни микроРНК-27а и -221 изменялись незначительно. У больных ИБС с диабетом уровень микроРНК-221 достоверно положительно коррелировал с холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($R = 0,382$, $p = 0,003$), а микроРНК-27а с пограничной статистической значимостью негативно коррелировала с триглицеридами (ТГ) ($R = -0,284$, $p = 0,051$), положительно – с ХС ЛПВП ($R = 0,257$, $p = 0,078$). Более низкий уровень микроРНК-27а (первая тертиль) ассоциировался со значимым увеличением ТГ по сравнению с третьей тертилью ($p = 0,004$) и значимым снижением ХС ЛПВП по сравнению со второй ($p = 0,001$) и третьей ($p = 0,023$) тертилями. Пациенты с более низким уровнем микроРНК-221 (первая тертиль) имели значительно сниженный уровень ХС ЛПВП относительно третьей тертили ($p = 0,007$).

Выводы. Результаты показали значительное снижение уровней циркулирующих микроРНК-27а и -221 у больных ИБС с сахарным диабетом 2 типа и отсутствие изменений обеих микроРНК у пациентов без диабета. У больных ИБС с диабетом более низкая экспрессия микроРНК-27а ассоциировалась со значимым повышением ТГ и значимым снижением уровня ХС ЛПВП, а низкий уровень микроРНК-221 ассоциировался только с уменьшением ХС ЛПВП.

Цукровий діабет 2 типу асоціюється з широким спектром макро- і мікросудинних ускладнень, що зумовлюють основну частину медико-соціального тягаря діабету і призводять до скорочення тривалості життя пацієнтів, зниження його якості [1]. Хоча важливі всі судинні ускладнення діабету, провідною причиною госпіталізацій і смерті хворих на цукровий діабет 2 типу є ішемічна хвороба серця (ІХС) [2]. За даними реєстру CLARIFY, в пацієнтів із хронічними коронарними синдромами цукровий діабет асоціюється зі збільшенням ризику серцево-судинної (на 39 %) та загальної (на 38 %) смертності незалежно від демографічних даних, анамнезу, фракції викиду лівого шлуночка або застосування препаратів вторинної профілактики (зокрема антитромбоцитарних препаратів і статинів) [3]. Ці дані визначають необхідність пошуку нових агресивних профілактичних і терапевтичних стратегій зменшення серцево-судинного ризику. Найважливіше значення під час розроблення цих заходів має з'ясування молекулярних механізмів розвитку та прогресування атеросклерозу при діабеті.

У патогенезі серцево-судинних захворювань важливе значення мають некодуючі РНК, найбільш вивченими є мікроРНК – малі некодуючі РНК завдовжки 17–22 нуклеотидів [4]. Остання версія онлайн-бази miRBase-22 включає 1917 попередників і 2654 зрілих мікроРНК людини. МікроРНК пригнічують експресію цільових генів на посттранскрипційному рівні. Одна мікроРНК може впливати на сотні генів-мішеней, і будь-який окремих ген може бути мішенню для множинних мікроРНК.

Результати численних експериментальних досліджень дають підстави вважати, що мікроРНК – ключові регулятори молекулярних мереж у розвитку та функціонуванні багатьох типів клітин, а також у патогенезі серцево-судинних (зокрема атеросклерозу й ІХС), кардіометаболічних (включаючи дисліпідемії, діабет) захворювань [4,5]. У біологічних рідинах виявляють позаклітинні, циркулюючі мікроРНК, їх активно досліджують як потенційні біомаркери для стратифікації пацієнтів або моніторингу перебігу захворювань. Нещодавно встановили, що циркулюючі мікроРНК як регулятори органного гомеостазу можуть забезпечувати міжклітинну гормоноподібну комунікацію між клітинами різних типів [4]. Однак досі не з'ясована функціональна значущість взаємозв'язків мікроРНК та їхніх мішеней на організмі.

вому рівні, вплив ефектів мікроРНК у конкретних типах клітин на організм загалом [5].

Важлива проблема при діабетичних серцево-судинних захворюваннях – зв'язок між ліпідним обміном і мікроРНК [6]. Дослідження останніх десятиліть показали важливі функції мікроРНК у регуляції ліпідного обміну та гіперліпідемії [7]. Визначили чимало мікроРНК із підтвердженими генами-мішенями, що контролюють метаболізм ліпідів і ліпопротеїнів [8]. Одна з мікроРНК, що контролюють багато генів ліпідного гомеостазу, – мікроРНК-27а [8,9]. З іншого боку, гіперліпідемія може впливати на експресію специфічних мікроРНК, які регулюють експресію генів, що відіграють важливу роль в ініціації та прогресуванні атеросклеротичних уражень [10]. До мікроРНК, експресія яких суттєво змінюється при високих концентраціях холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), належить мікроРНК-221 [10]. МікроРНК-27а та -221 залучені в регуляцію багатьох патофізіологічних процесів, асоційованих з патогенезом атеросклерозу та цукрового діабету 2 типу [11–15]. Зміни рівнів цих мікроРНК виявили в циркуляції пацієнтів із ІХС, і з діабетом [16–18].

Мета роботи

Вивчити рівні циркулюючих мікроРНК-27а, -221 та їхні взаємозв'язки з ліпідними показниками у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2 типу.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі учасники дослідження підписали інформовану згоду на участь.

У дослідження залучили 58 пацієнтів з ІХС та супутнім цукровим діабетом 2 типу, 22 хворих на стабільну ІХС без діабету; група контролю – 19 практично здорових осіб. Діагноз ІХС верифікували за наявністю в анамнезі інфаркту міокарда чи коронарного атеросклерозу (за да-

ними інвазивної коронароангіографії або комп'ютерної ангіографічної томографії). Також усі хворі пройшли тест із дозованим фізичним навантаженням (третім-тест). Діагноз цукрового діабету верифікували за критеріями ВООЗ (1999, 2019 р.) і згідно з наказом МОЗ України № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті типу 2» від 21.12.2012 р. (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 310 від 08.05.2014 р.). Ступінь компенсації вуглеводного обміну у хворих на діабет оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Критерії виключення – гострий інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія <30 днів до залучення в дослідження, хронічна серцева недостатність III–IV функціональних класів, гемодинамічно значущі вади серця, резистентна артеріальна гіпертензія, інсулінозалежний цукровий діабет, порушення гормонопродукувальної функції щитовидної залози, ревматизм та інші системні захворювання, гострі та хронічні у стадії загострення захворювання внутрішніх органів, тяжка ниркова й печінкова недостатність, обструктивні захворювання легень, онкологічні захворювання, алкоголізм, наркоманія. Усі хворі на ІХС отримували не менше ніж 3 місяці стандартну терапію: ацетилсаліцилову кислоту 75–100 мг або комбінацію ацетилсаліцилової кислоти з клопидогрелом 75 мг, статини (аторвастатин 20–40 мг або розувастатин 10–20 мг), бета-адреноблокатор (бісопролол 2,5–10,0 мг), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II. Пацієнти з діабетом отримували метформін 500–2000 мг або його комбінацію з препаратами сульфонілсечовини (гліметірид 1–4 мг або гліклазид 30–60 мг).

Лабораторні дослідження виконали в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». МікроРНК-27а (27а-3р) і -221 (221-3р) визначали у плазмі крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Кров для дослідження мікроРНК у пацієнтів брали вранці натще з літкової вени з мінімальною перетяжкою джгутом у вакутайнери VACUTEST із K₂EDTA (антикоагулянт). Плазму крові зберігали до аналізу при -20 °С не більше ніж 1 місяць. МікроРНК виділяли з плазми, використовуючи набір «NucleoSpin miRNA Plasma» (Macherey-Nagel, ФРН), їхню концентрацію визначали на флуорометрі «Qubit 3» (Life Technologies, США) із застосуванням набору реагентів «Qubit™ microRNA» (Thermo Fisher Scientific, США). Зворотну транскрипцію здійснили, використавши набори «TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit» (Applied Biosystems, США), специфічні петльові праймери Hsa-miR-27a (assay ID 000408, Applied Biosystems, США) і Hsa-miR-221 (assay ID 000524, Applied Biosystems, США). Аналіз експресії мікроРНК здійснили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу за допомогою апарата «Система детекції «CFX96 Touch» (BioRad, США), застосувавши набори реагентів для контролю та аналізу експресії мікроРНК «TaqMan microRNA Assay» (Thermo Fisher Scientific, США) і «TaqMan® Universal PCR Master Mix» (Thermo Fisher Scientific, США) відповідно до інструкції

виробника. Як ендогенний контроль для зворотної транскрипції та ампліфікації використовували малу ядерну РНК U6 (U6 snRNA assay ID 001973, Applied Biosystems, США). Аналіз і розрахунок нормалізованої експресії мікроРНК виконали за допомогою програмного забезпечення CFX Manager Software (BioRad). Для нормалізації використовували малу ядерну РНК U6. Результати виражали у відносних одиницях (в. о.) щодо референтної РНК U6.

Рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у крові визначали ферментативним методом, використовуючи набори реагентів Cormay (Польща). Вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Friedewald: $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ / 5)$. Рівень HbA1c (%) у крові визначали фотометричним іонообмінним методом, застосовуючи тест-систему фірми Human GmbH (ФРН). Для визначення вмісту інсуліну в сироватці крові використовували імуноферментний метод і набір реагентів «Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, ФРН). Показники глюкози крові натще визначали глюкозооксидазним методом, застосовували біохімічний аналізатор «Humalyzer 2000» № 18300 (ФРН).

Статистичне опрацювання даних виконали у програмі Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA, free version). Для перевірки відповідності розподілу кількісних показників нормальному закону використовували критерій Шапіро–Вілка. Дані наведено як середнє значення $\pm$ середньоквадратичне відхилення в разі нормального розподілу, як медіана (Me) з квартильним розмахом (25 і 75 квартилі [Q1–Q3]) при розподілі, відмінному від нормального. Для парного порівняння двох груп використовували t критерій Стюдента (в разі нормального розподілу) і U-тест Манна–Вітні з корекцією безперервності. Для множинного міжгрупового порівняння застосовували тест Краскела–Волліса. Кореляційний аналіз виконали з визначенням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона, рангової кореляції Спірмена. Критичний рівень вірогідності нульової статистичної гіпотези (про відсутність відмінностей і впливів) становив <0,05.

Результати

Усі групи зіставні за статтю хворих (табл. 1). Пацієнти з ІХС та ІХС із діабетом не відрізнялися за віком, але були старші, ніж у групі контролю. Індекс маси тіла (ІМТ) у хворих на ІХС та діабет більший щодо показника хворих без діабету, але кількість пацієнтів з ожирінням у цих групах значущо не відрізнялась. ІМТ у контрольній групі нижчий, ніж в обох групах хворих. Між групами хворих на ІХС із діабетом і без нього не виявили відмінностей за наявністю гіпертонічної хвороби та курінням зараз чи в минулому, перенесеного інфаркту міокарда, фракцією викиду лівого шлуночка, систолічним і діастолічним артеріальним тиском (АТ), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Рівні глюкози натще, HbA1c і індекс HOMA-IR у хворих на ІХС та діабет вищі, ніж у контрольній групі та у пацієнтів з ІХС без діабету. За рівнем HbA1c у 28 (48,28 %) хворих діабет був у фазі компенсації ($\leq 7,0$ %), в 11 (18,97 %) – субкомпенсації (7,1–7,5 %), у 19 (32,75 %) – декомпенсації ($> 7,5$ %). У хворих на ІХС без діабету рівень глюкози натще значущо перевищував показник

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених

Показники, одиниці вимірювання	Контроль, n = 19	ІХС, n = 22	ІХС із діабетом, n = 58
Чоловіки, n (%)	12 (63,15)	18 (81,81)	46 (79,31)
Вік, роки (M ± σ)	41,18 ± 9,79	58,71 ± 7,53 p ₁₋₂ < 0,001	60,82 ± 7,55 p ₁₋₃ < 0,001
ІМТ, кг/м ² (M ± σ)	24,31 ± 3,51	29,70 ± 4,62 p ₁₋₂ < 0,001	32,92 ± 4,50 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,003
Ожиріння, n (%)	0 (0,00)	10 (45,45) p ₁₋₂ < 0,001	36 (62,06) p ₁₋₃ < 0,001
Перенесений інфаркт міокарда, n (%)	–	18 (81,81)	42 (72,41)
Гіпертонічна хвороба, n (%)	–	20 (90,91)	56 (96,55)
Куріння, n (%)	8 (42,10)	12 (54,55)	32 (55,41)
Фракція викиду лівого шлуночка, % (M ± σ)	61,20 ± 4,92	54,24 ± 4,67 p ₁₋₂ < 0,001	55,81 ± 4,79 p ₁₋₃ = 0,002
Систолічний АТ, мм рт. ст. (M ± σ)	118,67 ± 5,95	133,37 ± 10,45 p ₁₋₂ < 0,001	134,97 ± 12,69 p ₁₋₃ < 0,001
Діастолічний АТ, мм рт. ст. (M ± σ)	75,25 ± 6,07	82,58 ± 7,01 p ₁₋₂ < 0,001	81,82 ± 8,14 p ₁₋₃ < 0,001
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ² (M ± σ)	84,05 ± 18,54	70,94 ± 16,10 p ₁₋₂ = 0,005	69,79 ± 16,80 p ₁₋₃ = 0,002
Глюкоза, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	4,98 [3,85; 5,74]	5,47 [5,08; 5,89] p ₁₋₂ < 0,001	8,08 [6,64; 10,50] p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Інсулін, мкМЕ/мл (Ме [Q1; Q3])	20,86 [10,17; 26,41]	20,89 [13,58; 26,85]	23,95 [16,68; 33,72]
НОМА-ІR (Ме [Q1; Q3])	4,35 [2,18; 5,86]	5,26 [3,11; 6,42]	9,77 [6,08; 13,45] p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
HbA1c, % (Ме [Q1; Q3])	5,18 [4,95; 5,54]	5,56 [5,11; 6,10]	6,90 [6,07; 8,05] p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001

Таблиця 2. Циркулюючі мікроРНК-27а, -221 і ліпіди у хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу і без нього

Показники, одиниці вимірювання	Контроль, n = 19	ІХС, n = 22	ІХС із діабетом, n = 58
мікроРНК-27а, в. о. (Ме [Q1; Q3])	0,90 [0,61; 2,62]	1,37 [0,63; 2,86] p ₁₋₂ = 0,832	0,69 [0,32; 1,40] p ₁₋₃ = 0,024 p ₂₋₃ = 0,011
мікроРНК-221, в. о. (Ме [Q1; Q3])	1,05 [0,53; 1,77]	1,07 [0,62; 2,70] p ₁₋₂ = 0,667	0,54 [0,33; 0,91] p ₁₋₃ = 0,006 p ₂₋₃ = 0,001
ЗХС, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	5,14 [4,21; 5,91]	4,65 [3,91; 5,76] p ₁₋₂ = 0,219	4,52 [3,72; 5,78] p ₁₋₃ = 0,130 p ₂₋₃ = 0,810
ХС ЛПВЩ, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	1,40 [1,18; 1,74]	1,25 [1,07; 1,45] p ₁₋₂ = 0,134	1,05 [0,85; 1,21] p ₁₋₃ = 0,0001 p ₂₋₃ = 0,003
ТГ, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	0,99 [0,67; 1,51]	1,35 [0,85; 1,84] p ₁₋₂ = 0,048	1,73 [1,26; 2,73] p ₁₋₃ = 0,00001 p ₂₋₃ = 0,015
ХС ЛПНЩ, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	3,45 [2,21; 3,98]	2,78 [2,19; 3,44] p ₁₋₂ = 0,317	2,38 [1,71; 3,42] p ₁₋₃ = 0,073 p ₂₋₃ = 0,382

контролю. У групах дослідження не виявили вірогідні відмінності за рівнем інсуліну.

Найнижчі рівні циркулюючих мікроРНК-27а і -221 виявили у хворих на ІХС та діабет: вірогідно нижчі, ніж у групі контролю та нижчі, ніж у пацієнтів з ІХС без діабету (табл. 2). У хворих на ІХС без діабету показники обох мікроРНК перевищували контрольні значення, але різниця не вірогідна. Розбіжності між групами підтверджено під час множинного міжгрупового порівняння з використанням тесту Краскела–Волліса: для мікроРНК-27а – p = 0,011, для мікроРНК-221 – p = 0,0007.

Групи пацієнтів, яких обстежили, не відрізнялися за рівнями ЗХС і ХС ЛПНЩ (табл. 2). ХС ЛПВЩ у хворих на ІХС та діабет вірогідно нижчий, ніж у контрольній групі та в пацієнтів з ІХС без діабету. В обох групах хворих рівень ТГ перевищував показник контрольної групи; в пацієнтів з ІХС і діабетом рівень ТГ значущо вищий, ніж в осіб з ІХС без діабету.

Аналізуючи кореляційні взаємозв'язки мікроРНК з ліпідними показниками, встановили: в контрольній групі не виявили достовірних кореляцій, але на межі статистичної значущості рівень мікроРНК-27а позитивно корелював із ТГ (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – R = 0,418, p = 0,059), негативно – з ХС ЛПНЩ (R = -0,377, p = 0,092). У хворих на ІХС без діабету не було значущих кореляцій. У пацієнтів з ІХС і діабетом рівень мікроРНК-221 вірогідно позитивно корелював із ХС ЛПВЩ (R = 0,382, p = 0,003). У хворих на ІХС та діабет мікроРНК-27а з пограничною статистичною значущістю негативно корелювала з ТГ (R = -0,284, p = 0,051), позитивно – з ХС ЛПВЩ (R = 0,257, p = 0,078).

Для детальнішого вивчення виявлених взаємозв'язків проаналізували ліпідні показники у хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу, розподіливши їх на тертилі залежно від рівнів циркулюючих мікроРНК-27а і -221. Тертилі за мікроРНК-27а становили: 1 тертиль – <0,43 в. о. (n = 19); 2 тертиль – від 0,43 до ≤1,10 в.о. (n = 19); 3 тертиль – >1,10 в. о. (n = 20). Тертилі за мікроРНК-221: 1 тертиль – <0,39 в. о. (n = 19); 2 тертиль – від 0,39 до ≤0,85 в. о. (n = 19); 3 тертиль – >0,85 в. о. (n = 20).

Порівнюючи рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ у тертилях за мікроРНК-27а, чітких закономірностей не виявили: рівні ЗХС, і ХС ЛПНЩ незначущо підвищувалися від першої до другої тертилі, а в третій вірогідно менші, ніж у другій (табл. 3). У результаті множинного порівняння за результатами тесту Краскела–Волліса встановили: відмінності між тертилями в рівнях ХС ЛПНЩ незначущі, а в рівнях ЗХС – на межі статистичної значущості. Рівень ХС ЛПВЩ в першій (нижній) тертилі вірогідно нижчий, ніж у другій і третій тертилях. Ці міжтертильні розбіжності виявилися значущими й за результатами тесту Краскела–Волліса. Рівень ТГ найвищий у першій тертилі, послідовно знижувався до найменших значень у третій тертилі. Різниця між першою і третьою тертилями вірогідна, а між першою та другою – в межах пограничної статистичної значущості. Ці розбіжності підтверджено за результатами множинного міжтертильного порівняння.

Аналіз ліпідних показників залежно від мікроРНК-221 не показав вірогідні зміни ЗХС, ТГ і ХС ЛПНЩ (табл. 4). Рівень ХС ЛПВЩ найменший у першій тертилі, зростав до максимального значення в третій тертилі; відмінності статистично значущі. Тест Краскела–Волліса також показав значущість розбіжностей за рівнями ХС ЛПВЩ між тертилями, що визначені за мікроРНК-221.

Обговорення

Результати дослідження свідчать про зниження рівнів циркулюючих мікроРНК-27а і -221 у хворих на ІХС і цукровий діабет 2 типу порівняно з контролем і пацієнтами з ІХС без діабету. Зменшення мікроРНК-27а асоціювалося зі зниженням ХС ЛПВЩ і підвищенням ТГ, а низькі показники мікроРНК-221 пов'язані зі зни-

Таблиця 3. Ліпідні показники в тертилях за мікроРНК-27а у хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу

Тертиль мікроРНК-27а	ЗХС (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ХС ЛПВЩ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ТГ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ХС ЛПНЩ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]
1	4,88 [3,46; 6,19]	0,80 [0,76; 0,98]	2,71 [1,44; 4,38]	2,43 [1,24; 3,31]
2	5,22 [4,06; 5,68]	1,15 [0,99; 1,36]	1,61 [1,31; 2,59]	3,02 [2,20; 3,79]
3	3,98 [3,39; 4,42]	1,07 [0,89; 1,21]	1,40 [0,99; 1,95]	2,22 [1,67; 2,61]
Тест Краскела–Волліса	$p = 0,062$	$p = 0,005$	$p = 0,014$	$p = 0,152$
Значущість відмінностей при парному порівнянні	$p_{1-3} = 0,128$ $p_{1-2} = 0,985$ $p_{2-3} = 0,012$	$p_{1-3} = 0,023$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,322$	$p_{1-3} = 0,004$ $p_{1-2} = 0,086$ $p_{2-3} = 0,138$	$p_{1-3} = 0,780$ $p_{1-2} = 0,239$ $p_{2-3} = 0,043$

Таблиця 4. Ліпідні показники в тертилях за мікроРНК-221 у хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу

Тертиль мікроРНК-221	ЗХС (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ХС ЛПВЩ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ТГ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]	ХС ЛПНЩ (ммоль/л), Ме [Q1; Q3]
1	5,30 [3,63; 6,05]	0,94 [0,73; 1,12]	2,46 [1,41; 3,16]	3,09 [1,53; 3,61]
2	4,14 [3,71; 5,55]	1,10 [0,80; 1,22]	1,44 [1,16; 2,60]	2,39 [1,45; 3,11]
3	4,79 [3,54; 6,47]	1,21 [0,97; 1,40]	1,80 [1,26; 2,84]	2,80 [1,80; 4,58]
Тест Краскела–Волліса	$p = 0,367$	$p = 0,029$	$p = 0,252$	$p = 0,3522$
Значущість відмінностей при парному порівнянні	$p_{1-3} = 0,908$ $p_{1-2} = 0,223$ $p_{2-3} = 0,234$	$p_{1-3} = 0,007$ $p_{1-2} = 0,201$ $p_{2-3} = 0,191$	$p_{1-3} = 0,325$ $p_{1-2} = 0,123$ $p_{2-3} = 0,435$	$p_{1-3} = 0,665$ $p_{1-2} = 0,223$ $p_{2-3} = 0,234$

женням ХС ЛПВЩ. У пацієнтів із діабетом рівні ТГ були вірогідно вищі, а ХС ЛПВЩ – нижчі, ніж у контрольній групі та хворих на ІХС без діабету. У хворих на ІХС без діабету не виявили зміни рівнів мікроРНК порівняно з контролем, не визначили взаємозв'язки з ліпідними показниками.

Результати сучасних досліджень циркулюючих мікроРНК-27а і -221 у хворих і на ІХС, і на діабет суперечливі. Є дані як про зниження рівнів мікроРНК-27а, так і про їхнє підвищення в пацієнтів із документованим атеросклеротичним ураженням коронарних артерій [16, 19]. У дослідженнях мікроРНК-221 визначили зменшення її рівнів у циркуляції пацієнтів з ІХС пропорційно тяжкості коронарного атеросклерозу або відсутності змін у хворих зі значущим стенозом коронарних артерій [16, 20, 21]. При цукровому діабеті 2 типу, за результатами одних досліджень, рівні мікроРНК-27а, -221 перевищували показники здорового контролю, а за іншими даними, значущих відхилень цих циркулюючих мікроРНК у пацієнтів із діабетом не було [17, 18, 22, 23]. Втім є відомості про вищу експресію мікроРНК-27а у крові хворих на цукровий діабет 2 типу з ІХС порівняно з пацієнтами з діабетом без ІХС [24].

У нашому дослідженні вперше оцінювали рівні мікроРНК-27а, -221 у пацієнтів із поєднанням ІХС і діабету порівняно зі здоровим контролем і нормоглікемічними хворими на ІХС. У результаті виявили вірогідне зниження обох мікроРНК, суттєвих відхилень рівнів мікроРНК-27а, -221 у хворих на ІХС без діабету не визначили.

Суперечливість відомих даних про зміни рівнів циркулюючих мікроРНК-27а, -221 у хворих на ІХС і на діабет можна пояснити впливом низки чинників, як-от різний біологічний матеріал (цільна кров, плазма, сироватка), гемоліз, умови центрифугування, об'єм аліквот, умови зберігання, обробка зразків, методи екстракції, використання різних методів кількісного визначення (полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу, мікрочіпи, секвенування), різні способи нормалізації результатів і вибір референтних мікроРНК, приймання пацієнтами деяких лікарських препаратів, наявність супутньої патології, фізична активність хворих [25].

Вищі значення тригліцеридів і знижені рівні ХС ЛПВЩ, визначені в залучених у наше дослідження хворих на ІХС в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, – найпоширеніші кількісні зміни ліпідів при діабеті, для якого характерні також якісні зміни ЛПНЩ із переважанням дрібних, щільних частинок. Патолофізіологія діабетичної дисліпідемії складна й залишається не до кінця зрозумілою [26].

Виявлене зниження циркулюючої мікроРНК-27а у хворих на ІХС і діабет, що асоціюється з характерними для діабету гіпертригліцеридемією та зменшенням ХС ЛПВЩ, може бути свідченням потенційної участі мікроРНК-27а у формуванні ліпідних порушень саме при діабеті, оскільки у хворих на ІХС без діабету не визначили зміни і будь-які зв'язки мікроРНК із ліпідними фракціями.

Вважають, що циркулюючі мікроРНК функціонально активні й можуть регулювати цільові РНК у клітинах-реципієнтах, полегшуючи міжклітинну гормоноподібну передачу епігенетичної інформації між різними типами клітин [4]. Для мікроРНК-27а валідовано багато генів-мішеней, що контролюють ліпідний гомеостаз: ABCA1, OSBPL6, ACAT1, SR-BI, LDLR, LDLRAP1, RXR α , PPAR γ , HMGCR, GPAM, NDST1, ANGPTL3, LPL, FASN. Ці гени залучені в регуляцію транспорту та відтоку холестерину (зворотного транспорту холестерину), внутрішньоклітинного гомеостазу холестерину, поглинання ХС ЛПВЩ, кліренсу ApoB100-вмісних ліпопротеїнів (ЛПДНЩ, ЛППЩ, ЛПНЩ), транскрипційну регуляцію генів ліпідного обміну, біосинтезу холестерину, метаболізму тригліцерид-багатих ліпопротеїнів [8, 9]. Але остаточно не з'ясовано, наскільки значущий кожен із цих ефектів для системного гомеостазу ліпідів і при різних патологічних станах.

У дослідженнях *in vivo* з селективною модуляцією мікроРНК-27а встановлено: збільшення експресії мікроРНК-27а в печінці мишей за допомогою внутрішньовенного введення міміка або аденовірусу, що кодує мікроРНК-27а, призводило до зниження плазматичних рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ і підвищення ХС ЛПВЩ [9, 27]. В експериментальних моделях діабету в мишей встановлено істотне зниження експресії мікроРНК-27а в печінці [28].

Клінічні дослідження також свідчать про зв'язок циркулюючої мікроРНК-27а з ліпідним обміном. Так, P. de Candia et al. під час обстеження пацієнтів із переддіабетом і діабетом встановили значущу негативну кореляцію циркулюючої мікроРНК-27а з ТГ [22]. Ба більше, мікроРНК-27а негативно корелювала з ХС, ХС ЛПНЩ, позитивно – з ХС ЛПВЩ, але невірогідно. Цим даним відповідають результати нашого дослідження.

Відзначимо, що зниження циркулюючої мікроРНК-27а у хворих на ІХС та діабет супроводжується не тільки ліпідними зрушеннями, але і прогресуванням глюкометаболічного дисбалансу. Згідно з даними раніше опублікованого аналізу, зменшення експресії мікроРНК-27а в таких пацієнтів асоціювалося зі збільшенням глікемії [29], а знижені рівні мікроРНК-221 негативно корелювали з індексом інсулінорезистентності.

Немає відомостей про здатність мікроРНК-221 контролювати гени, що регулюють метаболізм ліпідів, і серед мікроРНК, що регулюють ліпідний метаболізм, мікроРНК-221 не розглядають [8]. Проте експериментальні дані свідчать: ліпіди та ліпопротеїни можуть впливати на експресію мікроРНК-221. Так, порівнюючи експресію понад 500 мікроРНК у парах напівсисів бабуїнів з вираженими відмінностями за рівнем ХС ЛПНЩ, G. M. Karere et al. встановили значуще зниження експресії мікроРНК-221 в печінці, і в мононуклеарах периферичної крові при високих концентраціях ХС ЛПНЩ [10,30]. У цих дослідженнях експресія мікроРНК-27а при підвищенні ХС ЛПНЩ не змінювалась. Kothapalli D. et al. в експериментах *in vitro* та *in vivo* виявили зменшення експресії мікроРНК-221 у гладеньком'язових клітинах судин і стінці аорти мишей під впливом апоЕ-вмісних ЛПВЩ, а апоЕ-збіднені ЛПВЩ не впливали на експресію мікроРНК-221 [31]. У клінічних дослідженнях визначили позитивну кореляцію циркулюючої мікроРНК-221 із ТГ у хворих на діабет [18], негативну кореляцію з ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ІХС [20]. Зважаючи на результати нашого дослідження, привертає увагу встановлене Y. Zhou et al. зниження плазмових рівнів мікроРНК-221 у безсимптомних пацієнтів з ізольованим зниженням ХС ЛПВЩ [32]. Отже, можна передбачати, що виявлена нами асоціація знижених рівнів мікроРНК-221 зі зменшенням ХС ЛПВЩ може бути проявом негативного впливу на експресію цієї мікроРНК порушеного метаболізму ЛПВЩ, характерного для діабету.

Наше дослідження показало зменшення вивільнення мікроРНК-27а, -221 у системну циркуляцію при поєднанні ІХС із цукровим діабетом 2 типу. У хворих на ІХС без діабету дисрегуляцію цих мікроРНК не визначили. Зважаючи на визнану функціональну біоактивність циркулюючих мікроРНК, доведено залучення мікроРНК-27а та -221 у патогенез і діабету, й атеросклерозу, встановлена аберантна експресія цих мікроРНК при поєднанні патології може бути одним зі специфічних чинників атерогенезу при діабеті. За результатами аналізу, тільки при поєднанні ІХС із діабетом визначали зв'язки між мікроРНК-27а, -221 та показниками ліпідного метаболізму. Особливо важливими в контексті діабетичної дисліпідемії, вочевидь, є ліпідні взаємозв'язки мікроРНК-27а. Асоціації зменшення рівнів циркулюючої мікроРНК-27а з властивими діабету гіпертригліцеридемією, зниженням ХС ЛПВЩ, з одного боку, та відомі ефекти мікроРНК-27а

щодо контролю механізмів гомеостазу холестерину та ліпопротеїнів, з іншого, дають підстави вважати: серед численних процесів ліпідного метаболізму, що контролюються мікроРНК-27а, для системного гомеостазу ліпідів найважливішим наслідком редукованого вивільнення цієї мікроРНК у циркуляцію при діабеті є пертурбація метаболізму ЛПВЩ і тригліцерид-багатих ліпопротеїнів. Результати дослідження дають підстави вважати мікроРНК-27а можливим предиктором кардіометаболічних розладів і потенційною терапевтичною мішенню. Але для підтвердження прогностичної, діагностичної, терапевтичної значущості циркулюючої мікроРНК-27а необхідні детальніші дослідження в більших когортах пацієнтів із діабетом і не тільки з серцево-судинними захворюваннями.

Висновки

1. У результаті дослідження циркулюючих мікроРНК-27а та -221 у хворих на ІХС та на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу тільки в пацієнтів із діабетом виявили значущі пертурбації: рівні мікроРНК-27а і мікроРНК-221 вірогідно знижувалися та корелювали з ліпідними показниками.

2. Зниження рівнів мікроРНК-27а у хворих на ІХС із цукровим діабетом 2 типу асоціювалося зі зростанням рівнів тригліцеридів і зменшенням ХС ЛПВЩ, а низькі показники мікроРНК-221 пов'язані зі зменшенням ХС ЛПВЩ.

3. Результати дослідження можуть вказувати на залучення циркулюючої мікроРНК-27а в механізми формування діабетичної дисліпідемії, свідчать про можливість її використання як додаткового прогностичного, діагностичного біомаркера та обґрунтовують доцільність наступних досліджень цієї мікроРНК як потенційної терапевтичної мішені при кардіометаболічних розладах.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження дають підстави вважати доцільним продовження вивчення мікроРНК-27а як можливого предиктора ліпідних порушень при кардіометаболічних захворюваннях, визначення терапевтичних можливостей впливу на експресію цієї мікроРНК, оцінювання патогенетичної, клінічної значущості мікроРНК-модифікувальних підходів до профілактики і лікування серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті.

Фінансування

Дослідження є фрагментом НДР ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»: «Вивчити роль циркулюючих мікрорибонуклеїнових кислот у контролі метаболічних та імунізапальних чинників атерогенезу при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу», № держреєстрації 0117U003027.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 04.10.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2021

Відомості про авторів:

Серік С. А., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. відділу ішемічної хвороби серця і метаболічних порушень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0001-6257-3566](https://orcid.org/0000-0001-6257-3566)

Сердобінська-Канівець Е. М., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу ішемічної хвороби серця і метаболічних порушень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-3888-8215](https://orcid.org/0000-0002-3888-8215)

Бондар Т. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень, ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-2501-317X](https://orcid.org/0000-0002-2501-317X)

Information about authors:

Serik S. A., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Ischemic Heart Disease and Metabolic Disorders, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv. Serdobinska-Kanivets E. M., MD, PhD, Researcher, Department of Ischemic Heart Disease and Metabolic Disorders, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Bondar T. M., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular-Genetic Research, GI "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Серик С. А., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. отделом ишемической болезни сердца и метаболических нарушений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Сердобинская-Канивец Э. Н., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца и метаболических нарушений, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков. Бондарь Т. Н., канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунобиохимических и молекулярно-генетических исследований, ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] Global trends in diabetes complications: a review of current evidence / J. L. Harding et al. *Diabetologia*. 2019. Vol. 62. Issue 1. P. 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- [2] Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 / T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U. H. Panton. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- [3] Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities / K.-H. Mak et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021. P. zwab011. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>
- [4] Noncoding RNAs in Cardiovascular Disease: Current Knowledge, Tools and Technologies for Investigation, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association / S. Das et al. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2020. Vol. 13. Issue 4. P. e000062. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000062>
- [5] Dextheimer P. J., Cochella L. MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020. Vol. 8. P. 409. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00409>
- [6] Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links / S. De Rosa et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2018. Vol. 9. P. 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
- [7] MicroRNA in cardio-metabolic disorders / X. Su, M. Nie, G. Zhang, B. Wang. *Clinica Chimica Acta*. 2021. Vol. 518. P. 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.03.024>
- [8] Desgagné V., Bouchard L., Guérin R. microRNAs in lipoprotein and lipid metabolism: from biological function to clinical application. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017. Vol. 55. Issue 5. P. 667-686. <https://doi.org/10.1515/ccml-2016-0575>
- [9] MicroRNA 27a Is a Key Modulator of Cholesterol Biosynthesis / A. A. Khan et al. *Molecular and Cellular Biology*. 2020. Vol. 40. Issue 9. P. e00470-19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00470-19>
- [10] Identification of coordinately regulated microRNA-gene networks that differ in baboons discordant for LDL-cholesterol / G. M. Karere et al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14. Issue 3. P. e0213494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213494>
- [11] Çakmak H. A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Medical Journal*. 2020. Vol. 37. Issue 2. P. 60-71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>
- [12] The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis / W. J. Chen et al. *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 222. Issue 2. P. 314-23. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020>
- [13] Human miR-221/222 in Physiological and Atherosclerotic Vascular Remodeling / D. A. Chistiakov, I. A. Sobenin, A. N. Orekhov, Y. V. Bobryshev. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 354517. <https://doi.org/10.1155/2015/354517>
- [14] MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR-γ-mediated PI3K/AKT signaling / T. Chen et al. *Aging*. 2019. Vol. 11. Issue 18. P. 7510-7524. <https://doi.org/10.18632/aging.102263>
- [15] Palmitic Acid Induces MicroRNA-221 Expression to Decrease Glucose Uptake in HepG2 Cells via the PI3K/AKT/GLUT4 Pathway / F. Huang et al. *BioMed Research International*. 2019. Vol. 2019. P. 8171989. <https://doi.org/10.1155/2019/8171989>
- [16] Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease / S. Fichtlscherer et al. *Circulation Research*. 2010. Vol. 107. Issue 5. P. 677-684. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215566>
- [17] Circulating miRNA Profiles in Patients with Metabolic Syndrome / D. S. Karolina et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 97. Issue 12. P. E2271-E2276. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1996>
- [18] Li M. Y., Pan S. R., Qiu A. Y. Roles of microRNA-221/222 in type 2 diabetic patients with post-menopausal breast cancer. *Genetics and Molecular Research*. 2016. Vol. 15. Issue 2. P. gmr.15027259. <https://doi.org/10.4238/gmr.15027259>
- [19] Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study / E. A. Polyakova et al. *International Journal of Cardiology*. 2021. Vol. 322. P. 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.043>
- [20] Predictive Effects of Circulating miR-221, miR-130a and miR-155 for Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China / Q. W. Jia et al. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017. Vol. 42. Issue 2. P. 808-823. <https://doi.org/10.1159/000478071>
- [21] Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease / X. Q. Ding et al. *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 14925. <https://doi.org/10.1038/srep14925>
- [22] A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression / P. de Candia et al. *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. Issue 12. P. e0188980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188980>
- [23] Whole blood microRNA levels associate with glycemic status and correlate with target mRNAs in pathways important to type 2 diabetes / N. Mononen et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 8887. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43793-4>
- [24] Профіль мікроРНК, асоційованих з ІБС, у пацієнтів з сахарним діабетом 2 типу / Т. А. Швангірадзє і др. *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т. 13. № 4. С. 34-38. <https://doi.org/10.14341/omet2016434-38>
- [25] Felekis K., Papanephoyou C. Challenges in Using Circulating Micro-RNAs as Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Issue 2. P. 561. <https://doi.org/10.3390/ijms21020561>
- [26] Gonna H., Ray K. K. The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019. Vol. 21. Issue S1. P. 6-16. <https://doi.org/10.1111/dom.13691>
- [27] MicroRNA-27a regulates hepatic lipid metabolism and alleviates NAFLD via repressing FAS and SCD1 / M. Zhang, W. Sun, M. Zhou, Y. Tang. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 14493. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15141-x>
- [28] Micro-RNA-27a/b negatively regulates hepatic gluconeogenesis by targeting FOXO1 / S. Wang et al. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2019. Vol. 317. Issue 5. P. E911-E924. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00190.2019>
- [29] Серик С. А., Сердобинская-Канивец Э. Н., Бондарь Т. Н. Циркулирующие микроРНК у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Патология*. 2020. Т. 17. № 3. С. 295-305. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221727>
- [30] Differential microRNA response to a high-cholesterol, high-fat diet in livers of low and high LDL-C baboons / G. M. Karere, J. P. Glenn, J. L. VandeBerg, L. A. Cox. *BMC Genomics*. 2012. Vol. 13. P. 320. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-320>

- [31] Apolipoprotein E-mediated cell cycle arrest linked to p27 and the Cox2-dependent repression of miR221/222 / D. Kothapalli et al. *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 227. Issue 1. P. 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.003>
- [32] The inverted pattern of circulating miR-221-3p and miR-222-3p associated with isolated low HDL-C phenotype / Y. Zhou et al. *Lipids in Health and Disease*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 188. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0842-1>
- ## References
- [1] Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- [2] Einarson, T. R., Acs, A., Ludwig, C., & Panton, U. H. (2018). Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), Article 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- [3] Mak, K. -H., Vidal-Petiot, E., Young, R., Sorbets, E., Greenlaw, N., Ford, I., Tenders, M., Ferrari, R., Tardif, J. -C., A Udell, J., Escobedo, J., M Fox, K., Steg, P. G., & CLARIFY Investigators. (2021). Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *European Journal of Preventive Cardiology*, Article zwab011. <https://doi.org/10.1093/eurpc/zwab011>
- [4] Das, S., Shah, R., Dimmeler, S., Freedman, J. E., Holley, C., Lee, J. M., Moore, K., Musunuru, K., Wang, D. Z., Xiao, J., Yin, K. J., & American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Clinical Cardiology. (2020). Noncoding RNAs in Cardiovascular Disease: Current Knowledge, Tools and Technologies for Investigation, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 13(4), Article e000062. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000062>
- [5] Dexeimer, P. J., & Cochella, L. (2020). MicroRNAs: From Mechanism to Organism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, Article 409. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00409>
- [6] De Rosa, S., Arcidiacono, B., Chiefari, E., Brunetti, A., Indolfi, C., & Foti, D. P. (2018). Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Frontiers in Endocrinology*, 9, Article 2. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002>
- [7] Su, X., Nie, M., Zhang, G., & Wang, B. (2021). MicroRNA in cardio-metabolic disorders. *Clinica Chimica Acta*, 518, 134-141. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.03.024>
- [8] Desgagné, V., Bouchard, L., & Guérin, R. (2017). microRNAs in lipoprotein and lipid metabolism: from biological function to clinical application. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 55(5), 667-686. <https://doi.org/10.1515/ccm-2016-0575>
- [9] Khan, A. A., Agarwal, H., Reddy, S. S., Arige, V., Natarajan, B., Gupta, V., Kalyani, A., Barthwal, M. K., & Mahapatra, N. R. (2020). MicroRNA 27a Is a Key Modulator of Cholesterol Biosynthesis. *Molecular and Cellular Biology*, 40(9), Article e00470-19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00470-19>
- [10] Karere, G. M., Glenn, J. P., Birnbaum, S., Garcia, R., VandeBerg, J. L., & Cox, L. A. (2019). Identification of coordinately regulated microRNA-gene networks that differ in baboons discordant for LDL-cholesterol. *PLOS ONE*, 14(3), Article e0213494. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213494>
- [11] Çakmak, H. A., & Demir, M. (2020). MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan Medical Journal*, 37(2), 60-71. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94>
- [12] Chen, W. J., Yin, K., Zhao, G. J., Fu, Y. C., & Tang, C. K. (2012). The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 222(2), 314-323. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020>
- [13] Chistiakov, D. A., Sobenin, I. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2015). Human miR-221/222 in Physiological and Atherosclerotic Vascular Remodeling. *BioMed Research International*, 2015, Article 354517. <https://doi.org/10.1155/2015/354517>
- [14] Chen, T., Zhang, Y., Liu, Y., Zhu, D., Yu, J., Li, G., Sun, Z., Wang, W., Jiang, H., & Hong, Z. (2019). MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR-γ-mediated PI3K/AKT signaling. *Aging*, 11(18), 7510-7524. <https://doi.org/10.18632/aging.102263>
- [15] Huang, F., Chen, J., Wang, J., Zhu, P., & Lin, W. (2019). Palmitic Acid Induces MicroRNA-221 Expression to Decrease Glucose Uptake in HepG2 Cells via the PI3K/AKT/GLUT4 Pathway. *BioMed Research International*, 2019, Article 8171989. <https://doi.org/10.1155/2019/8171989>
- [16] Fichtlscherer, S., De Rosa, S., Fox, H., Schwietz, T., Fischer, A., Liebetrau, C., Weber, M., Hamm, C. W., Röxe, T., Müller-Ardogan, M., Bonauer, A., Zeiher, A. M., & Dimmeler, S. (2010). Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation Research*, 107(5), 677-684. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.215566>
- [17] Karolina, D. S., Tavintharan, S., Armugam, A., Sepramanian, S., Pek, S. L. T., Wong, M. T. K., Lim, S. C., Sum, C. F., & Jayaseelan, K. (2012). Circulating miRNA Profiles in Patients with Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(12), E2271-E2276. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1996>
- [18] Li, M. Y., Pan, S. R., & Qiu, A. Y. (2016). Roles of microRNA-221/222 in type 2 diabetic patients with post-menopausal breast cancer. *Genetics and Molecular Research*, 15(2), Article gmr.15027259. <https://doi.org/10.4238/gmr.15027259>
- [19] Polyakova, E. A., Zaraiskii, M. I., Mikhaylov, E. N., Baranova, E. I., Galagudza, M. M., & Shlyakhto, E. V. (2021). Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study. *International Journal of Cardiology*, 322, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.043>
- [20] Jia, Q. -W., Chen, Z. -H., Ding, X. -Q., Liu, J. -Y., Ge, P. -C., An, F. -H., Li, L. -H., Wang, L. -S., Ma, W. -Z., Yang, Z. -J., & Jia, E. -Z. (2017). Predictive Effects of Circulating miR-221, miR-130a and miR-155 for Coronary Heart Disease: A Multi-Ethnic Study in China. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 42(2), 808-823. <https://doi.org/10.1159/000478071>
- [21] Ding, X. Q., Ge, P. C., Liu, Z. J., Jia, H., Chen, X., An, F. H., Li, L. H., Chen, Z. H., Mao, H. W., Li, Z. Y., Gu, Y., Zhu, T. B., Li, C. J., Wang, L. S., Ma, W. Z., Yang, Z. J., & Jia, E. Z. (2015). Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease. *Scientific Reports*, 5, Article 14925. <https://doi.org/10.1038/srep14925>
- [22] de Candia, P., Spinetti, G., Specchia, C., Sangalli, E., La Sala, L., Uccellatore, A., Lupini, S., Genovese, S., Matarese, G., & Ceriello, A. (2017). A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression. *PLOS ONE*, 12(12), Article e0188980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188980>
- [23] Mononen, N., Lyytikäinen, L. P., Seppälä, I., Mishra, P. P., Juonala, M., Waldenberger, M., Klopp, N., Illig, T., Leiviskä, J., Loo, B. M., Laaksonen, R., Oksala, N., Kähönen, M., Hutri-Kähönen, N., Raitakari, O., Lehtimäki, T., & Raitoharju, E. (2019). Whole blood microRNA levels associate with glycemic status and correlate with target mRNAs in pathways important to type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 9(1), Article 8887. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43793-4>
- [24] Shvangiradze, T. A., Bondarenko, I. Z., Troshina, E. A., Shestakova, M. V., Ilyin, A. V., Nikankina, L. V., Karpukhin, A. V., Muzaffarova, T. A., Kipkeeva, F. M., Grishina, K. A., & Kuzevanova, A. Yu. (2016). Profil' mikroRNK, assotsirovannykh s IBS, u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa [Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes]. *Ozhirenie i metabolism*, 13(4), 34-38. <https://doi.org/10.14341/omet2016434-38> [in Russian].
- [25] Felekis, K., & Papanephytou, C. (2020). Challenges in Using Circulating Micro-RNAs as Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), Article 561. <https://doi.org/10.3390/ijms21020561>
- [26] Gonna, H., & Ray, K. K. (2019). The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 21(S1), 6-16. <https://doi.org/10.1111/dom.13691>
- [27] Zhang, M., Sun, W., Zhou, M., & Tang, Y. (2017). MicroRNA-27a regulates hepatic lipid metabolism and alleviates NAFLD via repressing FAS and SCD1. *Scientific Reports*, 7(1), Article 14493. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15141-x>
- [28] Wang, S., Ai, H., Liu, L., Zhang, X., Gao, F., Zheng, L., Yi, J., Sun, L., Yu, C., Zhao, H., & Li, Y. (2019). Micro-RNA-27a/b negatively regulates hepatic gluconeogenesis by targeting FOXO1. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 317(5), E911-E924. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00190.2019>
- [29] Serik, S. A., Serdobinska-Kanivets, E. M., & Bondar, T. M. (2020). Tsirkuliruyushchie mikroRNK u bol'nykh ishemicheskoi boleznyu serdtsa i sakharnym diabetom 2 tipa [Circulating microRNAs in patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes mellitus]. *Pathologia*, 17(3), 295-395. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221727> [in Russian].
- [30] Karere, G. M., Glenn, J. P., VandeBerg, J. L., & Cox, L. A. (2012). Differential microRNA response to a high-cholesterol, high-fat diet in livers of low and high LDL-C baboons. *BMC Genomics*, 13, Article 320. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-320>
- [31] Kothapalli, D., Castagnino, P., Rader, D. J., Phillips, M. C., Lund-Katz, S., & Assoian, R. K. (2013). Apolipoprotein E-mediated cell cycle arrest linked to p27 and the Cox2-dependent repression of miR221/222. *Atherosclerosis*, 227(1), 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.003>
- [32] Zhou, Y., Liu, M., Li, J., Wu, B., Tian, W., Shi, L., Zhang, J., & Sun, Z. (2018). The inverted pattern of circulating miR-221-3p and miR-222-3p associated with isolated low HDL-C phenotype. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), Article 188. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0842-1>

Вплив еплеренону на рівень альдостерону та фактора Віллебранда у хворих на інфаркт міокарда з хронічною хворобою нирок

В. К. Ташчук^{ID A,F}, О. С. Полянська^{ID *C,E}, О. І. Гулага^{B,D}

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

Мета роботи – дослідження рівнів альдостерону та фактора Віллебранда у хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) на тлі хронічної хвороби нирок (ХХН) під час використання антагоністів альдостерону.

Матеріали та методи. Група дослідження – 106 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострого Q-ГІМ та мали ниркову дисфункцію. В усіх хворих імуноферментним методом визначили рівні нейрогуморальних показників: концентрації альдостерону та фактора Віллебранда (ФВБ).

Результати. У пацієнтів з інфарктом міокарда ХХН II ст. виявили зниження рівня альдостерону з $245,08 \pm 17,38$ пмоль/л до $195,15 \pm 13,82$ пмоль/л ($p < 0,05$) у разі використання спіронолактону, з $275,59 \pm 23,43$ пмоль/л до $169,37 \pm 24,46$ пмоль/л ($p < 0,001$) на тлі застосування еплеренону. В пацієнтів із ХХН I ст. визначили тенденцію до зменшення рівня альдостерону при використанні спіронолактону (з $238,04 \pm 20,37$ пмоль/л до $200,78 \pm 9,15$ пмоль/л) і вірогідне зниження альдостерону в разі приймання еплеренону (з $229,77 \pm 13,76$ пмоль/л до $156,76 \pm 5,76$ пмоль/л; $p < 0,05$). Концентрація ФВБ у плазмі крові хворих на ХХН II ст. при використанні спіронолактону змінювалася невірогідно (з $0,99 \pm 0,13$ мг/л до $1,13 \pm 0,06$ мг/л), а під час приймання еплеренону вірогідно знижувалася (з $1,29 \pm 0,19$ мг/л до $0,71 \pm 0,14$ мг/л; $p < 0,05$). У пацієнтів із ХХН I ст. концентрація ФВБ у разі використання спіронолактону знижувалася невірогідно (з $1,22 \pm 0,13$ мг/л до $1,03 \pm 0,06$ мг/л), а на тлі приймання еплеренону визначили вірогідне зниження (з $1,14 \pm 0,09$ мг/л до $0,79 \pm 0,08$ мг/л; $p < 0,05$). Результати свідчать, що в разі застосування еплеренону в комплексному лікуванні ймовірність зниження й альдостерону ($t = 2,91$; $p < 0,01$), і ФВБ ($t = 2,59$; $p < 0,01$) вірогідно вища, ніж при прийманні спіронолактону.

Висновки. Еплеренон порівняно з спіронолактоном сприяє вираженішому зниженню концентрації альдостерону та ФВБ, особливо у хворих на ГІМ із ХХН II стадії.

Ключові слова:

інфаркт міокарда, альдостерон, фактор Віллебранда, ниркова дисфункція.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 13-16

*E-mail: okspolyan@ukr.net

Effect of eplerenone on aldosterone and von Willebrand factor levels in patients with myocardial infarction and chronic kidney disease

V. K. Tashchuk, O. S. Polianska, O. I. Hulaha

Aim: to study the levels of aldosterone and von Willebrand factor (VWF) in patients with Q-wave acute myocardial infarction (Q-AMI) and underlying chronic kidney disease (CKD) using aldosterone antagonists.

Materials and methods. The study group consisted of 106 patients with renal dysfunction who were hospitalized for acute Q-AMI. Serum levels of neurohumoral parameters (aldosterone and VWF) were determined in all the patients by enzyme-linked immunosorbent assay kits.

Results. Reduction in the aldosterone levels was found in patients with Q-AMI and stage 2 CKD from 245.08 ± 17.38 pmol/l to 195.15 ± 13.82 pmol/l ($P < 0.05$); who received spironolactone and from 275.59 ± 23.43 to 169.37 ± 24.46 pmol/l ($P < 0.001$) with eplerenone usage. Patients with stage 1 CKD showed a decreasing trend in aldosterone levels when using spironolactone (from 238.04 ± 20.37 pmol/l to 200.78 ± 9.15 pmol/l), and significantly decreased aldosterone levels when receiving eplerenone (from 229.77 ± 13.76 pmol/l to 156.76 ± 5.76 pmol/l; $P < 0.05$). The serum concentration of VWF in stage 2 CKD patients was changed insignificantly on spironolactone therapy (from 0.99 ± 0.13 mg/l to 1.13 ± 0.06 mg/l) and it was significantly decreased in the eplerenone group – from 1.29 ± 0.19 mg/l to 0.71 ± 0.14 mg/l ($P < 0.05$). In stage 1 CKD patients, the concentration of VWF was not decreased significantly with the use of spironolactone (from 1.22 ± 0.13 mg/l to 1.03 ± 0.06 mg/l), but it was decreased significantly when receiving eplerenone (from 1.14 ± 0.09 mg/l to 0.79 ± 0.08 mg/l; $P < 0.05$). The data obtained indicate the significantly higher probability of declining both aldosterone ($t = 2.91$; $P < 0.01$) and VWF ($t = 2.59$; $P < 0.01$) with the use of eplerenone in the complex treatment as compared to the spironolactone administration.

Conclusions. The effect of eplerenone to decrease the concentration of aldosterone and VWF is significantly greater than that of spironolactone, especially in AMI patients with stage 2 CKD.

Key words:

myocardial infarction, aldosterone, von Willebrand factor, renal dysfunction.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (1), 13-16

Влияние еплеренона на уровень альдостерона и фактора Виллебранда у больных инфарктом миокарда с хронической болезнью почек

В. К. Ташчук, О. С. Полянская, О. И. Гулага

Цель работы – исследование уровней альдостерона и фактора Виллебранда у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) на фоне хронической болезни почек (ХБП) при использовании антагонистов альдостерона.

Ключевые слова:

инфаркт миокарда, альдостерон, фактор Виллебранда, почечная дисфункция.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 13-16

Материалы и методы. Группа исследования – 106 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу острого Q-ОИМ и имевших почечную дисфункцию. У всех больных иммуноферментным методом определяли уровни нейрогуморальных показателей: концентрации альдостерона и фактора Виллебранда (ФВб).

Результаты. У пациентов с инфарктом миокарда и ХБП II ст. установлено снижение уровня альдостерона с $245,08 \pm 17,38$ пмоль/л до $195,15 \pm 13,82$ пмоль/л ($p < 0,05$) при использовании спиронолактона, с $275,59 \pm 23,43$ пмоль/л до $169,37 \pm 24,46$ пмоль/л ($p < 0,001$) при использовании эплеренона.

У пациентов с ХБП I ст. отмечена тенденция к снижению уровня альдостерона при использовании спиронолактона (с $238,04 \pm 20,37$ пмоль/л до $200,78 \pm 9,15$ пмоль/л) и достоверное снижение альдостерона при приёме эплеренона (с $229,77 \pm 13,76$ пмоль/л до $156,76 \pm 5,76$ пмоль/л; $p < 0,05$). Концентрация ФВб в плазме крови больных ХБП II ст. при использовании спиронолактона изменилась недостоверно (с $0,99 \pm 0,13$ мг/л до $1,13 \pm 0,06$ мг/л), а при приёме эплеренона достоверно снижалась (с $1,29 \pm 0,19$ мг/л до $0,71 \pm 0,14$ мг/л; $p < 0,05$).

У больных ХБП I ст. концентрация ФВб при использовании спиронолактона снижалась недостоверно (с $1,22 \pm 0,13$ мг/л до $1,03 \pm 0,06$ мг/л), а при приёме эплеренона отмечено достоверное снижение (с $1,14 \pm 0,09$ мг/л до $0,79 \pm 0,08$ мг/л; $p < 0,05$). Результаты свидетельствуют, что при использовании эплеренона в комплексном лечении вероятность снижения как альдостерона ($t = 2,91$; $p < 0,01$), так ФВб ($t = 2,59$; $p < 0,01$) достоверно выше, чем при приёме спиронолактона.

Вывод. Эплеренон по сравнению со спиронолактоном способствует более выраженному снижению концентрации альдостерона и ФВб, особенно у больных ОИМ и ХБП II стадии.

У хворих на хронічні захворювання нирок (14 % дорослого населення розвинених країн [1]) часто виникають зміни з боку серця та судин. Така коморбідність істотно впливає на якість життя та виживання пацієнтів [2].

Відомо, що порушення функції нирок призводить до змін нейрогуморальних чинників, внутрішньосерцевої гемодинаміки, прискореного атеросклерозу, ниркової анемії, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та процесів ліпопероксидації, прогресування гіпертрофії лівого шлуночка, проліферації фібробластів і тромбоутворення, що може викликати електричну нестабільність, раптову серцеву смерть, порушувати реалізацію компенсаторно-приспосувальних реакцій при гострому інфаркті міокарда [3–7].

У дослідженнях [8] спостерігали тенденцію до зниження рівня серцево-судинної смерті та шлуночкової фібриляції в пацієнтів з інфарктом міокарда з елеватою сегмента ST на тлі використання антагоністів альдостерону (АА). Доведено, що еплеренон позитивно впливав на метаболічні процеси в міокарді [9,10], але питання щодо ефективності використання АА в разі інфаркту міокарда на тлі ниркової дисфункції остаточно не з'ясовано.

Мета роботи

Дослідження рівнів альдостерону та фактора Виллебранда у хворих на гострий інфаркт міокарда на тлі хронічної хвороби нирок під час використання антагоністів альдостерону.

Матеріали і методи дослідження

У групу дослідження залучили 106 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу гострого Q-інфаркту міокарда (ГІМ). Діагноз верифікували за стандартами Української асоціації кардіологів [3].

Середній вік хворих – $51,50 \pm 3,94$ року. Кожен обстежений дав письмову згоду на участь у дослідженні, що виконане з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи

здійснення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

У всіх хворих діагностували хронічну хворобу нирок (ХХН) на тлі хронічного пієлонефриту в фазі ремісії [1]. Хворих поділили на 2 групи залежно від стадії ХХН: 1 група – пацієнти з ХХН I ст., швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – ≥ 90 мл/хв; 2 група – хворі на ХХН II ст., ШКФ – 60–89 мл/хв. Рівень ШКФ визначили за формулою Кокрофта–Голта.

Дослідження концентрації альдостерону (А) та фактора Виллебранда (ФВб) виконали імуноферментним методом ELISA на мікропланшетному імуноферментному аналізаторі Asys Expert Plus (Велика Британія) за допомогою набору реактивів DRG (ФРН). Сироватку заморожували у пластикових пробірках за температури -20°C і зберігали до повного набору пацієнтів. Дослідження виконали на базі медико-діагностичного центру «Авіценна» (м. Чернівці, Україна).

Хворі отримували медикаментозне лікування згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів [3], що включало антикоагулянти, дезагреганти, нітрати пролонгованої дії, β -адреноблокатори, іАПФ, статини й один з АА (спиронолактон або еплеренон).

У 1 групі – 52 особи, які отримували неселективний АА спиронолактон (Верошпірон, реєстраційний номер № П 011953/01 від 02.09.2005 р.), добова доза становила 25 мг, тривалість терапії – 28 днів [3]. У цій групі у 18 осіб діагностували ХХН II ст., у 34 – ХХН I ст.

У 2 групі – 54 пацієнти, яким до медикаментозної терапії додали селективний АА еплеренон (Інспра, реєстраційні свідоцтва № UA/3752/0101, UA/3752/01/02 від 09.11.2005 р.), доза препарату – 25 мг на добу, тривалість лікування – 28 днів [3]. У цій групі в 19 випадках зафіксували ХХН II ст., у 35 осіб – ХХН I ст.

Статистичне опрацювання здійснили, використовавши електронні таблиці Microsoft® Office Excel. Обрахували середні значення, стандартні похибки середнього. Вірогідність різниці кількісних показників визначили за допомогою t-критерію Стюдента за нормального розподілу масивів, t-критерію Wilcoxon при розподілі, що відрізнявся від нормального хоча б в одному з масивів для двох залежних вибірок; аналогічно для двох незалежних вибірок за нормального розподілу масивів

– 2-вибірковий t-критерій Student, ненормального розподілу – U-критерій Wilcoxon.

Результати

Здійснивши порівняльний аналіз впливу спіронолактону та еплеренону на рівень альдостерону у хворих на ГІМ із різними стадіями ХХН, виявили певні особливості. В пацієнтів із ГІМ і ХХН II ст. встановили зниження рівня А: з $245,08 \pm 17,38$ пмоль/л до $195,15 \pm 13,82$ пмоль/л; $p < 0,05$ у разі використання спіронолактону, з $275,59 \pm 23,43$ пмоль/л до $169,37 \pm 24,46$ пмоль/л; $p < 0,001$ на тлі еплеренону. У хворих на ХХН I ст. зафіксували тенденцію до зниження рівня А під час використання спіронолактону (з $238,04 \pm 20,37$ пмоль/л до $200,78 \pm 9,15$ пмоль/л), вірогідне зниження А в разі приймання еплеренону (з $229,77 \pm 13,76$ пмоль/л до $156,76 \pm 5,76$ пмоль/л; $p < 0,05$).

Процентне зниження рівня А в пацієнтів із ХХН II ст. на тлі приймання спіронолактону становило ($\Delta\%$) $-20,4\%$, а у групі еплеренону ($\Delta\%$) $-38,6\%$. У хворих на ХХН I ст. у 1 групі процентне зниження рівня А становило ($\Delta\%$) $-15,6\%$, а у 2 групі ($\Delta\%$) $-31,8\%$.

Концентрація ФВБ у плазмі крові хворих на ХХН II ст. на тлі застосування спіронолактону змінювалась невірогідно (з $0,99 \pm 0,13$ мг/л до $1,13 \pm 0,06$ мг/л), а при використанні еплеренону вірогідно знижувалася (з $1,29 \pm 0,19$ мг/л до $0,71 \pm 0,14$ мг/л; $p < 0,05$). У пацієнтів із ХХН I ст. концентрація ФВБ у разі призначення спіронолактону знижувалась невірогідно (з $1,22 \pm 0,13$ мг/л до $1,03 \pm 0,06$ мг/л), а під час приймання еплеренону вірогідно знижувалася (з $1,14 \pm 0,09$ мг/л до $0,79 \pm 0,08$ мг/л; $p < 0,05$).

Виявили відмінності відношення динаміки зміни концентрації ФВБ ($\Delta\%$) у хворих на ГІМ із різними стадіями ниркової дисфункції. Так, у пацієнтів із ХХН II ст. на тлі використання спіронолактону $\Delta\%$ ФВБ становила $+14,1\%$, еплеренону $-44,9\%$. У пацієнтів із ХХН I ст. цей показник у разі використання спіронолактону становив ($\Delta\%$) $-15,6\%$, а еплеренону ($\Delta\%$) -31% .

Обговорення

Підвищення рівня А позитивно корелює з підвищеним ризиком виникнення гострих серцево-судинних тромботичних подій [11], оскільки альдостерон впливає на тромбоцити, коагуляцію, знижує активність процесів фібринолізу, що призводить до посиленого тромбозу. Протромботична дія А частково опосередковується через рецептор АТ1 у механізмі, що включає посилену активацію тромбоцитів, індуковану коагуляцію, порушення фібринолізу та знижену біодоступність NO [12], тому спіронолактон та еплеренон, пригнічуючи дію А в мінералокортикоїдних рецепторах у кількох типах органів, чинять антитромботичну, кардіоренальну захисну дію [4,13,14] і зменшують імовірність небезпеки первинної кінцевої точки [15].

У наших дослідженнях довели, що вираженіше зниження концентрації альдостерону у хворих на ХХН II ст. зумовлене дещо вищим вихідним рівнем його концентрації та підтверджує вагомий вплив цього гормону на порушення функції нирок.

ФВБ як мультимерний глікопротеїн синтезується у клітинах ендотелію та бере участь у судинно-тромбоцитарному гемостазі, а звільнення ФВБ із депо та зростання його рівня у плазмі крові свідчить про розвиток тромботичних ускладнень. Виявлене зниження рівня ФВБ у разі використання антагоністів альдостерону призводить до зменшення прокоагулянтної активності плазми крові, поліпшення гемостазіологічної функції ендотелію.

У результаті дослідження встановили, що в разі застосування в комплексному лікуванні селективного АА еплеренону ймовірність зниження й альдостерону ($t = 2,91$; $p < 0,01$), і ФВБ ($t = 2,59$; $p < 0,01$) вірогідно вища, ніж за використання спіронолактону.

Отже, еплеренон порівняно з спіронолактоном сприяє вираженішому зниженню концентрації альдостерону та ФВБ, особливо у хворих на ІМ та ХХН II стадії.

Висновки

1. У пацієнтів з інфарктом міокарда та ХХН II ст. виявили зниження рівня альдостерону при використанні спіронолактону ($p < 0,05$) й еплеренону ($p < 0,001$). У хворих на ХХН I ст. визначили тенденцію до зменшення рівня альдостерону на тлі спіронолактону та вірогідне зниження альдостерону в разі приймання еплеренону ($p < 0,05$).

2. Концентрація ФВБ у плазмі крові пацієнтів з інфарктом міокарда в обох групах змінювалась невірогідно при використанні спіронолактону та вірогідно зменшувалася ($p < 0,05$) на тлі приймання еплеренону.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є вивчення рівнів ангіотензинперетворювального ферменту та активності протеолітичної системи крові у хворих на гострий інфаркт міокарда та хронічну хворобу нирок на тлі використання антагоністів альдостерону.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»: «Клініко-патогенетичні та нейромесенджерні механізми розвитку та реалізації серцевої недостатності в умовах гострого коронарного синдрому та стабільної стенокардії з оптимізацією лікувальної тактики та визначенням прогностичних предикторів», № держреєстрації 0107U004053.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.08.2021

Після доопрацювання / Revised: 16.09.2021

Прийнято до друку / Accepted: 22.09.2021

Відомості про авторів:

Ташук В. К., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7988-5256](https://orcid.org/0000-0002-7988-5256)

Полянська О. С., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3889-7568](https://orcid.org/0000-0002-3889-7568)

Гулага О. І., асистентка каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Information about authors:

Tashchuk V. K., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
Polianska O. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
Hulaha O. I., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Сведения об авторах:

Ташчук В. К., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Полянская О. С., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.
Гулага О. И., ассистент каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Список літератури

- [1] Anticoagulant strategies for the patient with chronic kidney disease / J. P. Law, L. Pickup, J. N. Townend, C. J. Ferro. *Clinical Medicine*. 2020. Vol. 20. Issue 2. P. 151-155. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0445>
- [2] Impact of chronic kidney disease on mortality and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome: A nationwide data linkage study (ANZACS-QI 44) / H. Pilmor et al. *Nephrology*. 2020. Vol. 25. Issue 7. P. 535-543. <https://doi.org/10.1111/nep.13703>
- [3] Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease / N. Kaesler, A. Babler, J. Floege, R. Kramann. *Toxins*. 2020. Vol. 12. Issue 3. P. 161. <https://doi.org/10.3390/toxins12030161>
- [4] Sueta D., Yamamoto E., Tsujita K. Mineralocorticoid Receptor Blockers: Novel Selective Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Current Hypertension Reports*. 2020. Vol. 22. Issue 3. P. 21. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1023-y>
- [5] The Mechanisms of Actions of Aldosterone and its Antagonists in Cardiovascular Disease / P. Pantelidis et al. *Current Pharmaceutical Design*. 2018. Vol. 24. Issue 46. P. 5491-5499. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190215100502>
- [6] Impact of comorbidities on peak troponin levels and mortality in acute myocardial infarction / V. Sundaram et al. *Heart*. 2020. Vol. 106. Issue 9. P. 677-685. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315844>
- [7] Jagiela J., Bartnicki P., Rysz J. Selected cardiovascular risk factors in early stages of chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology*. 2020. Vol. 52. Issue 2. P. 303-314. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02349-1>
- [8] Individual participant data analysis of two trials on aldosterone blockade in myocardial infarction / F. Beygui et al. *Heart*. 2018. Vol. 104. Issue 22. P. 1843-1849. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-312950>
- [9] The Aldosterone Receptor Antagonist Eplerenone Inhibits Isoproterenol-Induced Collagen-I and 11 β -HSD1 Expression in Rat Cardiac Fibroblasts and the Left Ventricle / Y. Hori et al. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2017. Vol. 40. Issue 10. P. 1716-1723. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00291>
- [10] Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial / A. Olivier et al. *European Journal of Heart Failure*. 2017. Vol. 19. Issue 9. P. 1186-1197. <https://doi.org/10.1002/ehf.792>
- [11] Rapid effects of aldosterone on platelets, coagulation, and fibrinolysis lead to experimental thrombosis augmentation / A. Gromotowicz-Poplawska et al. *Vascular Pharmacology*. 2019. Vol. 122-123. P. 106598. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.106598>
- [12] The acute prothrombotic effect of aldosterone in rats is partially mediated via angiotensin II receptor type 1 / A. Gromotowicz-Poplawska et al. *Thrombosis Research*. 2016. Vol. 138. P. 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.12.008>
- [13] Spencer S., Wheeler-Jones C., Elliott J. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor in renal injury: A potential therapeutic target in feline chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2020. Vol. 43. Issue 3. P. 243-267. <https://doi.org/10.1111/jvp.12848>
- [14] Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone / M. Lainscak et al. *International Journal of Cardiology*. 2015. Vol. 200. P. 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.127>
- [15] Comparison of effects of aldosterone receptor antagonists spironolactone and eplerenone on cardiovascular outcomes and safety in patients with acute decompensated heart failure / M. Yamamoto et al. *Heart and Vessels*. 2019. Vol. 34. Issue 2. P. 279-289. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1250-1>

References

- [1] Law, J. P., Pickup, L., Townend, J. N., & Ferro, C. J. (2020). Anticoagulant strategies for the patient with chronic kidney disease. *Clinical Medicine*, 20(2), 151-155. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0445>
- [2] Pilmor, H. L., Xiong, F., Choi, Y., Poppe, K., Lee, M., Legget, M., & Kerr, A. (2020). Impact of chronic kidney disease on mortality and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome: A nationwide data linkage study (ANZACS-QI 44). *Nephrology*, 25(7), 535-543. <https://doi.org/10.1111/nep.13703>
- [3] Kaesler, N., Babler, A., Floege, J., & Kramann, R. (2020). Cardiac Remodeling in Chronic Kidney Disease. *Toxins*, 12(3), Article 161. <https://doi.org/10.3390/toxins12030161>
- [4] Sueta, D., Yamamoto, E., & Tsujita, K. (2020). Mineralocorticoid Receptor Blockers: Novel Selective Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists. *Current Hypertension Reports*, 22(3), Article 21. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1023-y>
- [5] Pantelidis, P., Sideris, M., Viigimaa, M., Avranas, K., Deligkaris, P., Zografou, I., & Lovic, D. (2018). The Mechanisms of Actions of Aldosterone and its Antagonists in Cardiovascular Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 24(46), 5491-5499. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190215100502>
- [6] Sundaram, V., Rothnie, K., Bloom, C., Zakeri, R., Sahadevan, J., Singh, A., Nagai, T., Potts, J., Wedzicha, J., Smeeth, L., Simon, D., Timmis, A., Rajagopalan, S., & Quint, J. K. (2020). Impact of comorbidities on peak troponin levels and mortality in acute myocardial infarction. *Heart*, 106(9), 677-685. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315844>
- [7] Jagiela, J., Bartnicki, P., & Rysz, J. (2020). Selected cardiovascular risk factors in early stages of chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology*, 52(2), 303-314. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02349-1>
- [8] Beygui, F., Van Belle, E., Ecollan, P., Machecourt, J., Hamm, C. W., Lopez De Sa, E., Flather, M., Verheugt, F., Vicaut, E., Zannad, F., Pitt, B., & Montalescot, G. (2018). Individual participant data analysis of two trials on aldosterone blockade in myocardial infarction. *Heart*, 104(22), 1843-1849. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-312950>
- [9] Hori, Y., Touei, D., Saitoh, R., Yamagishi, M., Kanai, K., Hoshi, F., & Itoh, N. (2017). The Aldosterone Receptor Antagonist Eplerenone Inhibits Isoproterenol-Induced Collagen-I and 11 β -HSD1 Expression in Rat Cardiac Fibroblasts and the Left Ventricle. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(10), 1716-1723. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00291>
- [10] Olivier, A., Pitt, B., Gierd, N., Lamiral, Z., Machu, J. L., McMurray, J., Swedberg, K., van Veldhuisen, D. J., Collier, T. J., Pocock, S. J., Rossignol, P., Zannad, F., & Pizard, A. (2017). Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. *European Journal of Heart Failure*, 19(9), 1186-1197. <https://doi.org/10.1002/ehf.792>
- [11] Gromotowicz-Poplawska, A., Marcinczyk, N., Misztal, T., Golaszewska, A., Aleksiejczuk, M., Rusak, T., & Chabielska, E. (2019). Rapid effects of aldosterone on platelets, coagulation, and fibrinolysis lead to experimental thrombosis augmentation. *Vascular Pharmacology*, 122-123, Article 106598. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.106598>
- [12] Gromotowicz-Poplawska, A., Stankiewicz, A., Kramkowski, K., Gradzka, A., Wojewodzka-Zeleznikowicz, M., Dzieciol, J., Szemraj, J., & Chabielska, E. (2016). The acute prothrombotic effect of aldosterone in rats is partially mediated via angiotensin II receptor type 1. *Thrombosis Research*, 138, 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.12.008>
- [13] Spencer, S., Wheeler-Jones, C., & Elliott, J. (2020). Aldosterone and the mineralocorticoid receptor in renal injury: A potential therapeutic target in feline chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 43(3), 243-267. <https://doi.org/10.1111/jvp.12848>
- [14] Lainscak, M., Pelliccia, F., Rosano, G., Vitale, C., Schiari, M., Greco, C., Speziale, G., & Gaudio, C. (2015). Safety profile of mineralocorticoid receptor antagonists: Spironolactone and eplerenone. *International Journal of Cardiology*, 200, 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.127>
- [15] Yamamoto, M., Seo, Y., Ishizu, T., Nishi, I., Hamada-Harimura, Y., Machino-Ohtsuka, T., Higuchi, H., Sai, S., Nakatsukasa, T., Sugano, A., Baba, M., Obara, K., & Aonuma, K. (2019). Comparison of effects of aldosterone receptor antagonists spironolactone and eplerenone on cardiovascular outcomes and safety in patients with acute decompensated heart failure. *Heart and Vessels*, 34(2), 279-289. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1250-1>

Determination of the temporary disability duration in patients with acute myocardial infarction depending on the body mass index

M. Yu. Koteliukh *

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Prolonged temporary disability in patients with acute myocardial infarction (AMI) is more common in the presence of concomitant abnormalities. Adipokine C1q/TNF-related protein 3 (CTRP-3) is produced by adipose tissue and exhibits anti-inflammatory and cardioprotective properties. The course and prognosis of AMI depend on the presence of comorbid disorders and hence are objects of scientific interest.

Aim. To identify risk factors affecting the temporary disability duration in AMI patients depending on body mass index (BMI).

Materials and methods. The study involved 189 patients with ST-segment elevation AMI who were divided into 3 groups depending on BMI. The first group included 60 patients with AMI and normal BMI, the second group comprised 68 patients with AMI and excess body weight (EBW) and the third group was composed of 61 AMI patients with obesity. CTRP-3 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical data were processed using the licensed software package IBM SPSS Statistics (version 27.0). Significance of differences between normally distributed mean values of quantitative variables was assessed by ANOVA with Bonferroni correction for multiple comparisons. The logistic regression method was used to determine the period of temporary disability. The difference was considered significant at a P value < 0.05.

Results. In analyzing the studied indicators, a significant decrease in the concentration of CTRP-3 was found in AMI patients with obesity on the first day compared to AMI patients with normal BMI ($P < 0.001$), which indicated the effect of obesity on the AMI development. The following indicators were determined to construct a model for predicting the duration of temporary disability, namely CTRP-3 on day 1, glucose on day 1, the presence of permanent atrial fibrillation, early complications of AMI.

Conclusions. The proposed method helped to determine the duration of temporary disability in patients with AMI depending on BMI, which would improve the provision of high-quality diagnostics and treatment of patients by reducing the economic costs of the length of hospital stay.

Key words:

adipokine, myocardial infarction, disability, obesity, term.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (1), 17-22

*E-mail:
koteliukh@gmail.com

Визначення тривалості тимчасової непрацездатності в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда залежно від індексу маси тіла

М. Ю. Котелюх

Тривалу тимчасову непрацездатність пацієнта з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) спостерігають частіше, якщо в нього є супутня патологія. Адипокін С1q/TNF-зв'язувальний білок 3 (CTRP-3) продукується жировою тканиною та має протизапальну, кардіопротекторну дію. Перебіг і прогноз ГІМ залежать від наявності коморбідної патології, актуалізуючи дослідження в цьому напрямі.

Мета роботи – визначити чинники ризику, що впливають на тривалість тимчасової непрацездатності пацієнтів із ГІМ, залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали та методи. У дослідження залучили 189 хворих із ГІМ і різним ІМТ. Пацієнтів із ГІМ та елевачією сегмента ST залежно від ІМТ поділили на 3 групи: в першу ввійшли 60 осіб із ГІМ і нормальним ІМТ, другу – 68 хворих із ГІМ і надлишковою масою тіла, третю – 61 пацієнт із ГІМ та ожирінням. CTRP-3 визначали імуноферментним методом. Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою ліцензійного пакета програм IBM SPSS Statistics (version 27.0). Вірогідність різниці середніх при множинних порівняннях для кількісних ознак із нормальним розподілом із застосуванням тесту Бонферроні оцінювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу. Для визначення терміну тимчасової непрацездатності використовували метод логістичної регресії. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати. У результаті аналізу показників встановили вірогідне зменшення концентрації CTRP-3 на 1 добу в пацієнтів із ГІМ та ожирінням порівняно з хворими з ГІМ і нормальним ІМТ ($p < 0,001$). Це свідчить про вплив ожиріння на розвиток ГІМ. Для побудови моделі прогнозування тривалості тимчасової непрацездатності визначили такі показники: CTRP-3 на 1 добу, глюкоза на 1 добу, наявність постійної форми фібриляції передсердь, ранні ускладнення ГІМ.

Висновки. Запропонований спосіб дав змогу визначити тривалість тимчасової непрацездатності в пацієнтів із ГІМ залежно від індексу маси тіла. Це сприятиме поліпшенню діагностики та лікування пацієнтів шляхом зменшення економічних витрат на перебування в лікарні.

Ключові слова:

адипокін, інфаркт міокарда, непрацездатність, ожиріння, термін.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 17-22

Определение продолжительности временной нетрудоспособности у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от индекса массы тела

М. Ю. Котелюх

Длительную временную нетрудоспособность пациента с острым инфарктом миокарда (ОИМ) отмечают чаще при наличии у него сопутствующей патологии. Адипокин C1q/TNF-ассоциированный белок 3 (CTRP-3) продуцируется жировой тканью,

Ключевые слова:

адипокин,
инфаркт миокарда,
нетрудоспо-
собность,
ожирение, срок.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 17-22

проявляет противовоспалительное и кардиопротекторное действия. Течение и прогноз ОИМ зависят от наличия коморбидной патологии, актуализируя исследования в этом направлении.

Цель работы – определить факторы риска, влияющие на продолжительность временной нетрудоспособности пациентов с ОИМ, в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Материалы и методы. В исследование включили 189 больных ОИМ с разным ИМТ. Пациентов с ОИМ и элевацией сегмента ST в зависимости от ИМТ поделили на 3 группы: в первую вошли 60 больных с ОИМ и нормальным ИМТ, во вторую – 68 человек с ОИМ с избыточной массой тела, в третью – 61 пациент с ОИМ и ожирением. CTRP-3 определяли иммуноферментным методом.

Статистическую обработку данных осуществили с помощью лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics (version 27.0). Достоверность разницы средних при множественных сравнениях для количественных признаков с нормальным распределением с применением теста Бонферрони оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Для определения срока временной нетрудоспособности использовали метод логистической регрессии. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты. В результате анализа показателей установили достоверное уменьшение концентрации CTRP-3 на 1 сутки у пациентов с ОИМ и ожирением по сравнению с больными ОИМ и нормальным ИМТ ($p < 0,001$). Это свидетельствует о влиянии ожирения на развитие ОИМ. Для построения модели прогнозирования продолжительности временной нетрудоспособности определили такие показатели: CTRP-3 на 1 сутки, глюкоза на 1 сутки, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, ранние осложнения ОИМ.

Выводы. Предложенный способ позволил определить продолжительность временной нетрудоспособности у пациентов с ОИМ в зависимости от ИМТ. Это будет способствовать улучшению диагностики и лечения пациентов за счёт уменьшения экономических затрат на пребывание в больнице.

Acute myocardial infarction (AMI) with comorbidity is a topical issue in practical medicine today. Complicated course of AMI is observed more often in the presence of concomitant abnormalities. One of these concomitant abnormalities is obesity, which is associated with the development of AMI [1]. According to G. Velazquez et al. [2], obese patients were more likely to develop inpatient mortality than those with normal body mass index (BMI), and the use of percutaneous coronary intervention improved the course of AMI in obese patients. According to E. Joyce et al. studies [3], adverse left ventricular (LV) and impaired LV deformation were found in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and obesity compared with AMI patients and normal BMI. In our opinion, the length of hospital stay is an important indicator of the hospital resource effectiveness, and AMI-related complications in patients are the reasons for longer hospital stays.

Adipokine C1q/TNF-related protein 3 (CTRP-3 or cartotectin) has been shown to be involved in carbohydrate and lipid metabolism in obesity [4,5]. CTRP-3 exhibits anti-inflammatory and cardioprotective properties through signaling pathways, attenuates pathological remodeling of the heart after AMI, reduces cardiac dimensions and cardiomyocyte apoptosis, decreases interstitial fibrosis, improves survival rate, and restores the heart function [6].

Zhang C. L. et al. [7] found that CTRP-3 can inhibit cardiac fibrosis and promote mitochondrial biogenesis and bioenergetics in cardiomyocytes. However, the use of CTRP-3 as a factor influencing the length of hospital stay in AMI patients depending on BMI has not been studied to date and therefore is an object of scientific interest.

In our view, the proper use of hospital resources is important for controlling economic costs. According to S. Rehman et al. [8], patients with cardiogenic shock, higher lipid levels, and thyroid disease were more likely to be correlated with longer hospital stays. Improved funding for the diagnosis and treatment of patients might be determined by a decrease in the length of hospital stay. It is essential to identify a complex of risk factors associated with

prolonged hospital stays among AMI patients of working age depending on BMI.

Aim

The aim of the study was to identify predisposing factors affecting the temporary disability duration in AMI patients depending on BMI.

Materials and methods

In this study we examined 189 subjects with ST-segment elevation AMI depending on BMI, admitted to the SI "L. T. Malaya National Institute of Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and Kharkiv Clinical Hospital on Railway Transport No. 1, a branch of the Health Care Center of the Ukrainian Railways Public Joint-Stock Company. The study was conducted from 01 September 2018 to 31 December 2020.

Patients with ST-segment elevation AMI were divided into 3 groups depending on BMI. Group 1 included 60 AMI patients with normal BMI, Group 2 involved 68 AMI patients with excess body weight (EBW) and Group 3 was composed of 61 AMI patients with obesity.

Exclusion criteria were diabetes mellitus type 1 and 2, autoimmune diseases, connective tissue diseases, SARS-CoV-2, pituitary and hypothalamic diseases, thyroid disease, the presence of symptomatic hypertension, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, heart valve diseases, congestive heart failure IV FC AMI, severe liver and kidney dysfunction, severe anemia.

The author followed all the European Society of Cardiology 2017 guidelines for the diagnosis and management of patients with ST-segment elevation AMI [9]. The diagnosis of permanent atrial fibrillation (it is considered that there is no possibility to restore sinus rhythm for a long time period) was determined according to European recommendations [10]. Early complications included at least one of the parameters: acute LV failure (ALVF) according to Killip classes

1, 2, 3, 4 within 1–14 days, 2nd–3rd degree atrioventricular (AV) block within 1–14 days, recurrent AMI within 1–14 days. All the patients underwent stenting of the affected coronary artery and subsequently were given standard therapeutic agents. Laboratory parameters were measured in the Biochemical Central Research Laboratory of Kharkiv National Medical University. Serum was collected in 1–2 days following admission.

Serum concentration of CTRP-3 was identified by enzyme-linked immunosorbent assay using Labline-90 analyzer (Austria, No. 2910–2037) and commercial test systems “Human CTRP3” manufactured by Aviscera Bioscience Inc, Santa Clara, USA according to the instructions supplied with a kit. The mean value and reference range for CTRP-3 were set at 325.97 (274.59–399.96) ng/ml. Fasting blood glucose level was measured using glucose oxidase method. Total cholesterol (TC) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL) were determined by peroxidase method using a Human Cholesterol LiquiColor test kit (Germany). The level of triglycerides (TG) was determined by enzymatic colorimetric method using a set of reagents “Triglycerides GPO” produced by “Human” company (Germany). The atherogenic factor (AF) was calculated by the standard A. M. Klimov formula: $(TC - HDL) / HDL$. The level of very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL) was estimated by W. T. Friedewald equation: $TG/2.2$ and low-density lipoprotein cholesterol (LDL): $TC - (HDL + TG/2.22)$.

The optimal weight was defined using BMI (Quetelet index), calculated by dividing weight (in kilograms) by the square of the body height measured in meters. An individual was considered to be normal weight if the BMI was 18.5 kg/m² to 24.9 kg/m², overweight if the BMI was 25 kg/m² to 29.9 kg/m², and obese if it was 30 kg/m² or greater. The type of adipose tissue distribution was calculated by the waist circumference to thigh circumference (WC/TC) ratio. Abdominal obesity was diagnosed by the WC/TC ratio ≥ 0.90 for men and ≥ 0.85 for women [11]. Doppler echocardiographic examination was performed according to the generally accepted manner on an ultrasound scanner Radmir ULTIMA Pro30 [12]. All the patients underwent standard 12-lead electrocardiography using a three-channel electrocardiograph “Fukuda” FX-326U (Japan).

The study was performed according to the World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical principles for medical research involving human subjects”. Prior to the study, the patients were informed about the study purpose and possible results. The informed consent was signed by all participants. The study design was approved by the Ethics Commission of Kharkiv National Medical University (Minutes No. 2 dated 2 April 2018).

Statistical analysis. Statistical data were processed with the help of the licensed software package IBM SPSS Statistics (version 27.0) (IBM Inc., USA, license No. L-CZAA-BKKMKE). All quantitative indicators were checked for normal distribution with the Kolmogorov–Smirnov test. The results of descriptive statistics included indicators for normally distributed quantitative characteristic: mean (M) and standard deviation (SD). Nominal variables were expressed as number and percentage. t-Test for variables with normal distribution were used for paired comparison. The χ^2 test with Yates's correction was used to compare

Table 1. Overall characteristics of the studied groups, M $\pm$ SD, n (%)

Parameters, units of measure	Group 1	Group 2	Group 3	Statistical significance
Age, years	58.42 $\pm$ 8.24	60.03 $\pm$ 6.61	57.93 $\pm$ 8.62	P > 0.05
Women, n (%)	5 (8.33)	11 (16.18)	18 (29.51)	P < 0.05
Men, n (%)	55 (91.67)	57 (83.82)	43 (70.49)	P > 0.05
Atrial fibrillation, permanent form	5 (8.33)	5 (7.35)	5 (8.19)	P > 0.05
BMI, kg/m ²	23.52 $\pm$ 1.25	27.06 $\pm$ 1.29	32.77 $\pm$ 2.47	P ₁₋₂ < 0.001 P ₁₋₃ < 0.001 P ₂₋₃ < 0.001
WC/TC	0.76 $\pm$ 0.06	0.84 $\pm$ 0.05	1.21 $\pm$ 0.34	P ₁₋₂ < 0.001 P ₁₋₃ < 0.001 P ₂₋₃ < 0.001
Glucose, mmol/l	7.12 $\pm$ 0.65	6.76 $\pm$ 0.62	6.50 $\pm$ 0.84	P ₁₋₂ > 0.05 P ₁₋₃ > 0.05 P ₂₋₃ > 0.05
CTRP-3, ng/ml	272.31 $\pm$ 56.98	235.69 $\pm$ 49.49	234.03 $\pm$ 43.17	P ₁₋₂ < 0.001 P ₁₋₃ < 0.001 P ₂₋₃ > 0.05
Early complications of AMI	18 (30.00)	19 (27.94)	19 (31.15)	P > 0.05

nominal variables depending on the group size. Significance of differences between normally distributed mean values of quantitative variables was assessed by ANOVA with Bonferroni correction for multiple comparisons. Logistic regression method was used to determine the temporary disability period. The difference was considered statistically significant at a value of P < 0.05.

Results

BMI-dependent characteristics of AMI patients, including demographics and laboratory parameters, are shown in Table 1.

Among AMI patients (n = 189) in the study, 82.01 % were male and 17.99 % were female. The mean age of all patients was 58.79 $\pm$ 0.99 years. All groups did not differ in glucose level, the presence of permanent atrial fibrillation or early complications of AMI (P > 0.05). The total number of early complications of AMI among all patients was 29.63 %. Out of the total number of patients (n = 189) who participated in the study, 68.25 % of subjects were with excess body weight (Groups 2 and 3), and 31.75 % of AMI patients had normal BMI (group 1). CTRP-3 levels in Group 2 were reduced by 13.45 % and in Group 3 – by 14.06 % compared to Group 1 (P < 0.001). Group 3 patients were found to have significantly increased parameters of lipid metabolism: VLDL by 28.77 % (P < 0.05), TG by 26.71 % (P < 0.05), AF by 17.43 % (P < 0.05) and decreased HDL by 9.38 % (P < 0.05) compared to Group 1 (Table 2). There was no significant difference in the values of lipid metabolism between Groups 1 and 2. In Group 1, a direct correlation was revealed between CTRP-3 and TC (r = 0.413, P = 0.001), LDL (r = 0.329, P = 0.01), TG (r = 0.363, P < 0.01), AF (r = 0.336, P < 0.01). An inverse correlation was found between CTRP-3 and lipid metabolism indicators in Group 3: between CTRP-3 and TC (r = -0.426, P < 0.001), LDL (r = -0.405, P < 0.01), TG (r = -0.314, P < 0.01).

The data obtained from 189 AMI patients depending on BMI were included to build the model. The method was as follows: a patient was diagnosed with early complications (ALVF according to Killip classes 1, 2, 3, 4 within 1–14 days, 2nd–3rd degree AV block within 1–14 days, recurrent AMI

Table 2. Lipid metabolism indicators in AMI patients depending on BMI, M ± SD

Parameters, units of measure	Group 1	Group 2	Group 3	Statistical significance
TC, mmol/l	5.17 ± 1.21	5.43 ± 1.13	5.39 ± 1.40	$P_{1-2} > 0.05$ $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$
VDLC, mmol/l	0.73 ± 0.50	0.79 ± 0.45	0.94 ± 0.38	$P_{1-2} > 0.05$ $P_{1-3} < 0.05$ $P_{2-3} < 0.05$
LDLC, mmol/l	3.20 ± 0.94	3.55 ± 1.06	3.32 ± 1.30	$P_{1-2} > 0.05$ $P_{1-3} > 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$
TG, mmol/l	1.61 ± 1.13	1.73 ± 0.91	2.04 ± 0.83	$P_{1-2} > 0.05$ $P_{1-3} < 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$
HDLC, mmol/l	1.28 ± 0.31	1.23 ± 0.53	1.16 ± 0.24	$P_{1-2} > 0.05$ $P_{1-3} < 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$
AF	3.27 ± 1.20	3.84 ± 1.47	3.84 ± 1.65	$P_{1-2} < 0.05$ $P_{1-3} < 0.05$ $P_{2-3} > 0.05$

within 1–14 days), glucose level on day 1, the presence of permanent atrial fibrillation, cartonectin content on day 1. The number of disability days in the patient was calculated according to the developed formula:

$$D = 0.144 \times X_1 - 3.056 \times X_2 + 5.288 \times X_3 - 0.006 \times X_4 + 12.212$$

where D is the number of disability days;

X_1 – blood glucose on day 1, mmol/l;

X_2 – permanent atrial fibrillation (1 – absent; 2 – present);

X_3 – early complications of AMI (1 – absent; 2 – present);

X_4 – cartonectin on day 1, ng/ml.

The probability of the disability period duration was determined by the method of logistic regression and by the conversion log using the formula:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(D - 15.5)}},$$

where P – the probability of prolonged disability;

e – the basis of the natural logarithm ($e = 2.718$);

D – the number of disability days.

The mean disability period in hospital patients was 15.5 days and if values ranged from 0.5 to 0.8, the probability was estimated as average, if more than 0.8 – as high, if less than 0.5 – as low.

All variables and the constants of the proposed model met the considered statistical significance at the level of $P < 0.05$. The mean relative error in calculating the number of work disability days was only 1.1 %.

Clinical example 1. A 57-year-old patient was hospitalized to the cardiology department with coronary heart disease (CHD). The patient was diagnosed with ST-segment elevation AMI (05.12.2019). According to medical history, the patient's risk profile included obesity. In the course of the treatment, the patient was not found to have recurrent chest pain, dizziness, resting or exertional breathlessness, arrhythmia and conduction disorders. On examination, his BMI was 25.7 kg/m². Based on laboratory data, the glucose level on day 1 was 5.11 mmol/l, the content of cartonectin on day 1 was 301.2 ng/ml. The patient showed no signs of

atrial fibrillation on electrocardiography (ECG). Calculation according to the proposed formula was as follows:

$$D = 0.144 \times 5.11 - 3.056 \times 1 + 5.288 \times 1 - 0.006 \times 301.2 + 12.212 = 13.37$$

and the probable duration of the patient's disability was determined as:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(13.37 - 15.5)}} = 0.11.$$

Thus, the length of stay probability for the patient was defined as insignificant, the determined disability period in the hospital was 13 days. Therefore, the patient was discharged on day 12.

Clinical example 2. A 63-year-old patient was hospitalized to the cardiology department with CHD. The patient was diagnosed with ST-segment elevation (23.05.2019). The patient had a history of obesity over the last 5 years. In the treatment course, the patient presented with resting or exertional breathlessness. He was diagnosed with ALVF: pulmonary edema. BMI of 30.8 kg/m² was determined on examination, and grade 1 obesity was diagnosed. Based on the laboratory data, the glucose level on day 1 was 11.6 mmol/l, the cartonectin content on day 1 was 187.58 ng/ml. The patient showed no signs of atrial fibrillation on ECG. Calculation according to the proposed formula was as follows:

$$D = 0.144 \times 11.6 - 3.056 \times 1 + 5.288 \times 2 - 0.006 \times 187.58 + 12.212 = 20.27$$

and the probable duration of the patient's disability was determined as:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(20.27 - 15.5)}} = 0.99.$$

Therefore, the probability of the hospital length of stay for the patient was defined as very high, the estimated disability period in the hospital was 20 days. Therefore, the patient was discharged on day 20.

Discussion

In our study, the risk factors for long-term temporary disability in AMI patients depending on BMI were the content of cartonectin on day 1, the presence of permanent atrial fibrillation, glucose level on day 1, at least one detected case of early complications of AMI. The use of glucose in the model can be explained by the fact that CTRP-3 was associated with carbohydrate metabolism. According to our study, cartonectin was associated with TC, LDLC, and TG in AMI patients with obesity.

Chen L. et al. [13] identified that CTRP-3 rates were significantly decreased in subjects with persistent atrial fibrillation compared with paroxysmal atrial fibrillation. In our opinion, a decrease in the concentration of cartonectin leads to a deterioration in the ability to protect the heart and thus may affect the process of LV myocardial remodeling in AMI patients with different BMI values. According to studies

of Yildirim A. et al. [14], decreased CTRP-3 levels were associated with the presence of ventricular tachycardia in patients with heart failure and low ejection fraction.

Jang S. et al. [15] determined that a longer stay was an independent prognostic factor for the increase in overall costs for both patients with non-ST elevation myocardial infarction and STEMI. Wasfy J. H. et al. [16] identified that the predictors of prolonged hospital stay were as follows: older age, heart failure on hospital admission, higher heart rate on admission, systolic blood pressure <150 mm Hg, cardiogenic shock, diabetes, decreased glomerular filtration rate and hemoglobin. Scientists S. Vallabhajosyula et al. [17] found that longer hospital stays, higher hospital costs, and fewer home discharges were associated with the development of LV aneurysms in patients with AMI.

According to C. Baechlia et al. [18], not only older age prolonged hospital stays compared to younger age, but hospital stays also depended on the presence of comorbid abnormalities.

Conclusions

1. The study showed the low CTRP-3 content in AMI patients depending on BMI indicating an imbalance in the adipokine system and the lesser impact of CTRP-3 on the inflammatory process in AMI.

2. Patients with AMI were found to have positive correlations between TC, LDLC, TG, AF. In contrast, AMI patients with obesity were shown to have inverse correlations between CTRP-3 and lipid metabolism, namely TC, LDLC, TG.

3. The study provided a possibility to elaborate the mathematical model for determining the temporary disability duration in AMI patients depending on BMI, which included the following indicators: glucose, cartonection on day 1 day, the presence of a permanent atrial fibrillation and early complications of AMI.

Perspectives for further research. It is planned to study the effect of CTRP-3 on the condition of coronary arteries in AMI patients depending on BMI. We plan to determine the dynamics of the cartonection level in AMI patients depending on BMI throughout a 1-year-follow-up.

Funding

The study is a fragment of the research project "Prediction of the course, improvement of diagnosis and treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension in patients with metabolic disorders", state registration No. 0120U102025.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 21.07.2021

Після доопрацювання / Revised: 12.10.2021

Прийнято до друку / Accepted: 24.10.2021

Information about author:

Koteliukh M. Yu., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-6090-4835](https://orcid.org/0000-0001-6090-4835)

Відомості про автора:

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

Сведения об авторе:

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

References

- [1] Ryndina, N. G., Kravchun, P. G., Yermak, O. S., Borovyk, K. M., Tytova, G. Yu., & Kozhyn, M. I. (2020). The dynamics of neurohumoral mediators of vasoconstriction and vasodilation and troponin I in patients with acute myocardial infarction depending on the degree of concomitant obesity. *Wiadomości Lekarskie*, 73(9, Pt. II), 1940-1943. <https://doi.org/10.36740/WLek202009208>
- [2] Velazquez, G., Gomez, T., Asemota, I., Akuna, E., Ojemolon, P. E., & Eseaton, P. (2020). Obesity Impacts Mortality and Rate of Revascularizations Among Patients With Acute Myocardial Infarction: An Analysis of the National Inpatient Sample. *Cureus*, 12(12), Article e11910. <https://doi.org/10.7759/cureus.11910>
- [3] Joyce, E., Hoogslag, G. E., Kamperidis, V., Debonnaire, P., Katsanos, S., Mertens, B., Marsan, N. A., Bax, J. J., & Delgado, V. (2017). Relationship Between Myocardial Function, Body Mass Index, and Outcome After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 10(7), Article e005670. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005670>
- [4] Jain, N. B., Yadav, A., Shankar, N., & Ahmed, R. (2019). Correlation of C1q/TNF-Related Protein-3 with Cardiac Autonomic Tone and Metabolic Parameters in Obesity. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(2), Article e74250. <https://doi.org/10.5812/ijem.74250>
- [5] Nicholson, T., Church, C., Baker, D. J., & Jones, S. W. (2018). The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity. *Journal of Inflammation*, 15, Article 9. <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0185-8>
- [6] Zhu, H., Ding, Y., Zhang, Y., Ding, X., Zhao, J., Ouyang, W., Gong, J., Zou, Y., Liu, X., & Wu, W. (2020). CTRP3 induces an intermediate switch of CD14+CD16+ monocyte subset with anti-inflammatory phenotype. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(3), 2243-2251. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8467>
- [7] Zhang, C. L., Chen, Z. J., Feng, H., Zhao, Q., Cao, Y. P., Li, L., Wang, J. Y., Zhang, Y., & Wu, L. L. (2017). C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 enhances the contractility of cardiomyocyte by increasing calcium sensitivity. *Cell Calcium*, 66, 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2017.06.009>
- [8] Rehman, S., Li, X., Wang, C., Ikram, M., Rehman, E., & Liu, M. (2019). Quality of Care for Patients with Acute Myocardial Infarction (AMI) in Pakistan: A Retrospective Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(20), Article 3890. <https://doi.org/10.3390/ijerph16203890>
- [9] Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P., Widimsky, P., & ESC Scientific Document Group. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 39(2), 119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- [10] Lip, G., Collet, J. P., Haude, M., Byrne, R., Chung, E. H., Fauchier, L., Halvorsen, S., Lau, D., Lopez-Cabanillas, N., Lettino, M., Marin, F., Obel, I., Rubboli, A., Storey, R. F., Valgimigli, M., Huber, K., & ESC Scientific Document Group. (2019). 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *EP Europace*, 21(2), 192-193. <https://doi.org/10.1093/europace/euy174>

- [11] Durrer Schutz, D., Busetto, L., Dicker, D., Farpour-Lambert, N., Pryke, R., Toplak, H., Widmer, D., Yumuk, V., & Schutz, Y. (2019). European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obesity Facts*, 12(1), 40-66. <https://doi.org/10.1159/000496183>
- [12] Galderisi, M., Cosyns, B., Edvardsen, T., Cardim, N., Delgado, V., Di Salvo, G., Donal, E., Sade, L. E., Ernande, L., Garbi, M., Grapsa, J., Hagendorff, A., Kamp, O., Magne, J., Santoro, C., Stefanidis, A., Lancellotti, P., Popescu, B., Habib, G., 2016-2018 EACVI Scientific Documents Committee, ... 2016-2018 EACVI Scientific Documents Committee. (2017). Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 18(12), 1301-1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>
- [13] Chen, L., Liu, S., Xu, W., Zhang, Y., Bai, J., Li, L., Cui, M., & Sun, L. (2020). Association of Plasma C1q/TNF-Related Protein 3 (CTRP3) in Patients with Atrial Fibrillation. *Mediators of Inflammation*, 2020, Article 8873152. <https://doi.org/10.1155/2020/8873152>
- [14] Yildirim, A., Sumbul, H. E., Koca, H., Kucukosmanoglu, M., Kemal Icen, Y., & Koc, M. (2021). Complement C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein-3 (CTRP3) is Significantly Decreased in Patients with Heart Failure and Closely Related with Ventricular Tachycardia. *Acta Cardiologica Sinica*, 37(3), 278-285. [https://doi.org/10.6515/ACS.202105_37\(3\).20201019B](https://doi.org/10.6515/ACS.202105_37(3).20201019B)
- [15] Jang, S. J., Yeo, I., Feldman, D. N., Cheung, J. W., Minutello, R. M., Singh, H. S., Bergman, G., Wong, S. C., & Kim, L. K. (2020). Associations Between Hospital Length of Stay, 30-Day Readmission, and Costs in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Nationwide Readmissions Database Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 9(11), Article e015503. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015503>
- [16] Wasfy, J. H., Kennedy, K. F., Masoudi, F. A., Ferris, T. G., Arnold, S. V., Kini, V., Peterson, P., Curtis, J. P., Amin, A. P., Bradley, S. M., French, W. J., Messenger, J., Ho, P. M., & Spertus, J. A. (2018). Predicting Length of Stay and the Need for Postacute Care After Acute Myocardial Infarction to Improve Healthcare Efficiency. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 11(9), Article e004635. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004635>
- [17] Vallabhajosyula, S., Kanwar, S., Aung, H., Cheungpasitporn, W., Raphael, C. E., Gulati, R., & Singh, M. (2020). Temporal Trends and Outcomes of Left Ventricular Aneurysm After Acute Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*, 133, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.07.043>
- [18] Baechli, C., Koch, D., Bernet, S., Gut, L., Wagner, U., Mueller, B., Schuetz, P., & Kutz, A. (2020). Association of comorbidities with clinical outcomes in patients after acute myocardial infarction. *IJC Heart & Vascular*, 29, Article 100558. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100558>

Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба в пацієнтів із морбідним ожирінням

А. С. Лаврик^{ID} *^{A-F}, В. В. Кучерук^{A,C-E}, О. П. Дмитренко^{ID} ^{A-D},
І. С. Терешкевич^{ID} ^{B-C}, Г. М. Литвинчук^{ID} ^{B,C-E}, Ю. М. Раздобудько^{ID} ^B

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

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

Мета роботи – вивчити частоту та прояви гастроэзофагеального рефлюксу в пацієнтів із морбідним ожирінням на основі ендоскопічної, рентгенологічної картини і функції нижнього стравохідного сфінктера (НСС).

Матеріали та методи. У дослідження залучили 98 пацієнтів з ожирінням, які мали середній індекс маси тіла (ІМТ) $55,6 \pm 10,3$ кг/м²: 30 (34,48 %) чоловіків, 68 (65,52 %) жінок. Вік хворих – від 18 до 64 років, середній – $42,3 \pm 8,5$ року. Всім пацієнтам для оцінювання стану та функції нижнього стравохідного сфінктера здійснили фіброэзофагогастродуоденоскопію, езофагоманометрію, стравохідний добовий рН-моніторинг, рентгенологічне дослідження, виконали бариатричне оперативне втручання. У всіх хворих оцінювали наявність і ступінь вираженості патологічного гастроэзофагеального рефлюксу за даними стравохідного рН-моніторингу на підставі індексу DeMeester. Також за даними езофагоманометрії та стравохідного добового рН-моніторингу оцінювали функцію нижнього стравохідного сфінктера, обраховували кількість рефлюксів і тривалість найдовшого рефлюксу. Статистично результати опрацювали за допомогою пакета програмного забезпечення StatPlus 2007.

Результати. Вивчили частоту та прояви гастроэзофагеального рефлюксу в 98 пацієнтів з ожирінням. Середній ІМТ хворих становив $55,6 \pm 10,3$ кг/м², максимальний – 72 кг/м². У 37 (37,76 %) пацієнтів діагностували гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), у 8 (8,16 %) із них – на тлі грижі стравохідного отвору діафрагми. У структурі ГЕРХ переважала ерозивна форма – 24 (24,48 %) випадки. У 32 (32,65 %) пацієнтів патологічний рефлюкс діагностували вдень, особливо після їди.

Висновки. Результати дослідження свідчать: у 37,76 % пацієнтів з ожирінням діагностують ГЕРХ, що зумовлена морфологічним станом і функцією стравохідно-шлункового переходу; переважають ерозивні форми хвороби. Стан стравохідно-шлункового переходу в пацієнтів з ожирінням необхідно враховувати, обираючи оптимальну бариатричну чи метаболічну операцію.

Ключові слова:

морбідне ожиріння, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, стравохідно-шлунковий перехід, нижній стравохідний сфінктер.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 23-29

*E-mail: andriy.lavryk@gmail.com

Gastroesophageal reflux disease in patients with morbid obesity

A. S. Lavryk, V. V. Kucheruk, O. P. Dmytrenko, I. S. Tereshkevich, H. M. Lytvynchuk, Yu. M. Razdobudko

Aim. To study the prevalence and manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with morbid obesity based on endoscopic, X-ray findings and the function of the lower esophageal sphincter.

Materials and methods. The study involved 98 obese patients with a mean body mass index (BMI) of 55.6 ± 10.3 kg/m². Of these, 30 were men (34.48 %) and 68 were women (65.52 %) aged 18–64 years, mean age – 42.3 ± 8.5 . All the patients subsequently underwent fibroesophagogastroduodenoscopy, esophagomanometry, 24-hour esophageal pH monitoring, X-ray examination and bariatric surgery. The presence and severity of pathological gastroesophageal reflux were assessed using esophageal pH monitoring data based on the DeMeester score. In addition, the lower esophageal sphincter function was assessed, the number of refluxes and the duration of the longest reflux episode were calculated according to the data of esophagomanometry and 24-hour esophageal pH monitoring. Statistical data processing was carried out using the StatPlus 2007 software package.

Results. In this paper, we studied the prevalence and manifestations of gastroesophageal reflux in 98 obese patients. The mean BMI was 55.6 ± 10.3 kg/m², the maximum was 72 kg/m². GERD was diagnosed in 37 (37.76 %) patients, including 8 (8.16 %) patients with a hiatal hernia. The erosive form prevailed in the GERD pattern – in 24 (24.48 %) patients. In 32 (32.65 %) examined patients, pathological reflux was diagnosed during the daytime, especially after eating.

Conclusions. The study results indicate that 37.76 % of obese patients are diagnosed with GERD arising from anatomical features and function of the gastroesophageal junction with the predominance of erosive forms of GERD. The state of the gastroesophageal junction in obese patients should be considered when choosing the optimal bariatric or metabolic surgery.

Key words:

morbid obesity, gastroesophageal reflux disease, esophagogastric junction, lower esophageal sphincter.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (1), 23-29

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов с морбидным ожирением

А. С. Лаврик, В. В. Кучерук, Е. П. Дмитренко, И. С. Терешкевич, А. Н. Литвинчук, Ю. М. Раздобудько

Цель работы – изучить частоту и проявления гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с морбидным ожирением на основе эндоскопической, рентгенологической картины и функции нижнего пищеводного сфинктера (НПС).

Материалы и методы. В исследование включили 98 пациентов с ожирением, средний индекс массы тела (ИМТ) которых составил $55,6 \pm 10,3$ кг/м²: 30 (34,48 %) мужчин, 68 (65,52 %) женщин. Возраст больных – от 18 до 64 лет, средний – $42,3 \pm 8,5$ года. Всем пациентам проведена фиброэзофагогастродуоденоскопия, эзофагоманометрия, пищеводный суточный рН-мониторинг, рентгенологическое исследование, выполнено бариатрическое оперативное вмешательство. У всех больных

Ключевые слова:

морбидное ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищеводно-желудочный переход, нижний пищеводный сфинктер.

Запорозький медичинський журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 23-29

оценивали наличие и степень выраженности патологического гастроэзофагеального рефлюкса по данным пищевого рН-мониторинга на основании индекса DeMeester. По данным эзофагоманометрии и пищевого суточного рН-мониторинга оценивали функцию НПС, вычисляли число рефлюксов и продолжительность наиболее длительного рефлюкса. Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета StatPlus 2007.

Результаты. Изучили частоту и проявления гастроэзофагеального рефлюкса у 98 пациентов с ожирением. Средний ИМТ составлял $55,6 \pm 10,3$ кг/м², максимальный – 72 кг/м². У 37 (37,76 %) пациентов диагностировали гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), у 8 (8,16 %) из них – на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. В структуре ГЭРБ преобладала эрозивная форма – 24 (24,48 %) случая. У 32 (32,65 %) пациентов патологический рефлюкс диагностировали в дневное время, особенно после приема пищи.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют, что у 37,76 % пациентов с ожирением диагностируют ГЭРБ, которая обусловлена морфологическим состоянием и функцией пищеводно-желудочного перехода; преобладают эрозивные формы болезни. Состояние пищеводно-желудочного перехода у пациентов с ожирением следует учитывать при выборе оптимальной бариатрической или метаболической операции.

Згідно з Монреальським консенсусом, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – хронічне захворювання, що рецидивує, спричинене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроэзофагеальної зони. Патологія полягає у спонтанному або регулярному закиданні у стравохід шлункового та дуоденального вмісту, що призводить до ушкодження дистального відділу стравоходу і потребує тривалої терапії для досягнення високої якості життя пацієнтів та профілактики ускладнень [1].

ГЕРХ класифікують за наявністю чи відсутністю ерозій стравоходу. Неерозивну форму патології визначають, якщо під час ендоскопічного дослідження не виявляють ерозії стравоходу на тлі симптомів ГЕРХ; ерозивну форму діагностують, коли такі ерозії виявлено [2]. Ерозивна форма може мати перебіг без симптомів ГЕРХ [3]. Критерії діагностики та класифікацію визначено Ліонським консенсусом у 2017 році [4,5].

За даними низки досліджень, ГЕРХ діагностують у майже 50 % хворих на ожиріння [6], котре є не тільки медичною, але й соціальною проблемою. На жаль, у світі збільшилася кількість пацієнтів із патологічним ожирінням і метаболічним синдромом. Метаболічні порушення в організмі мають системний характер і призводять до розвитку серйозних порушень з боку серцево-судинної, дихальної систем, є підґрунтям для розвитку цукрового діабету. Ожиріння негативно впливає і на стан органів шлунково-кишкового каналу. Вважають, що ожиріння – фактор ризику розвитку ГЕРХ. Однак немає вірогідних даних, що підтверджують або спростовують цю гіпотезу [7]. Роль надлишкової маси тіла як фактора ризику виникнення ГЕРХ неоднозначна. За даними одних авторів, симптоми ГЕРХ виявляються однаково в групах хворих незалежно від індексу маси тіла (ІМТ); на думку інших дослідників, симптоми ГЕРХ більш виражені у хворих із вищим ІМТ. Абдомінальне ожиріння – фактор ризику розвитку ерозивного езофагіту [8–10].

Чимало досліджень підтверджують вплив ожиріння на появу симптомів шлунково-стравохідного рефлюксу. За даними В. С. Jacobson, навіть помірне збільшення маси тіла в жінок може спричинити або посилити симптоми шлунково-стравохідного рефлюксу [8]. Аналіз Hampele свідчить про статистично значуще підвищення ризику розвитку виразкового езофагіту зі збільшенням маси тіла [9].

Патогенетичний зв'язок ГЕРХ з ожирінням пояснює кілька теорій: порушення роботи нижнього стравохідного сфинктера (НСС) унаслідок підвищеного внутрішньошлункового тиску; утворення грижі стравохідного отвору діафрагми та збільшення тривалості

транзиторних релаксацій НСС через підвищений внутрішньочеревний тиск [10–12]. Морфологічні зміни езофагогастрального переходу, зумовлені ожирінням, транзиторні релаксації НСС та/або наявність грижі стравохідного отвору діафрагми можуть бути факторами ризику ГЕРХ. У таких пацієнтів погіршується стан езофагогастрального переходу через дисфункцію НСС. На тлі підвищеного внутрішньошлункового тиску відбувається патологічний рефлюкс вмісту шлунка у стравохід [11].

Визначили, що харчовий раціон пацієнтів з об'ємним вживанням їжі, збагаченої жирами, уповільнює спорожнення шлунка. Kendall B. J. et al. встановили, що в чоловіків рівень лептину сироватки крові асоціюється з рівнем ризику розвитку ГЕРХ і стравоходу Барретта, а в жінок такого зв'язку не було [12].

У дослідженні Ierardi E. et al. показано: зниження маси тіла у хворих на ожиріння першого ступеня не призвело до поліпшення стану або зміни показників стравохідної рН під час 24-годинного контролю. Сприятливий клінічний ефект спостерігають більше завдяки дієті, ніж власне зниженню маси тіла [13].

Консервативні методики зниження маси тіла в пацієнтів із критичним ожирінням не завжди дають змогу одержати бажаний результат або утримати масу тіла стабільною після її зниження. Тому посилюється інтерес до бариатричної хірургії як до радикального методу лікування пацієнтів із морбідним ожирінням. Використання хірургічних методів дає змогу не тільки знизити масу тіла, нормалізувати метаболічні процеси, але й вплинути на перебіг ГЕРХ [14,15].

Усі сучасні методики бариатричних операцій пов'язані з утручаннями на шлунку. Однак у фаховій літературі не приділено належної уваги вивченню морфофункціонального стану стравохідно-шлункового переходу в пацієнтів з ожирінням, а це необхідно враховувати під час вибору операції.

Мета роботи

Вивчити частоту та прояви гастроэзофагеального рефлюксу в пацієнтів із морбідним ожирінням на основі ендоскопічної, рентгенологічної картини та функції нижнього стравохідного сфинктера.

Матеріали і методи дослідження

У 2009–2020 роках у Національному інституті хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України

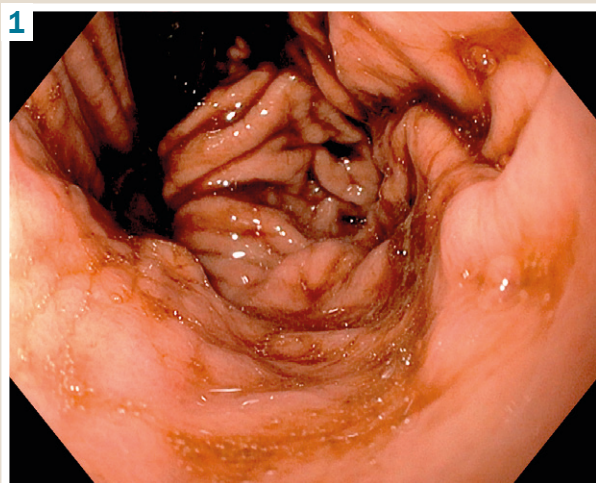


Рис. 1. Ендоскопічна картина грижі стравохідного отвору діафрагми.



Рис. 2. Ендоскопічна картина грижі стравохідного отвору діафрагми при інверсійному огляді.



Рис. 3. Ендоскопічна картина кардії, що «зіяє».

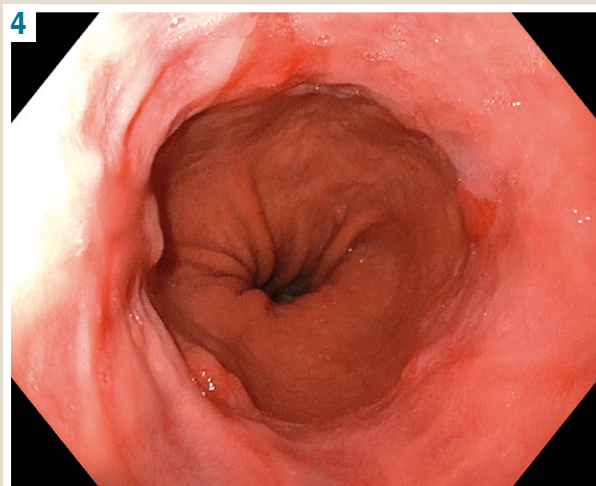


Рис. 4. Ендоскопічна картина кардії, що змикається частково.

обстежили 98 пацієнтів з ожирінням, яким надалі виконали бариатричне оперативне втручання: 30 (34,48 %) чоловіків і 68 (65,52 %) жінок. Вік хворих становив від 18 до 64 років, середній – $42,3 \pm 8,5$ року. Середній ІМТ – $55,6 \pm 10,3$ кг/м², у понад половини пацієнтів ІМТ становив більш ніж 50 кг/м².

Пацієнтам здійснили клінічне дослідження, особливу увагу приділяли основним скаргам із боку шлунково-кишкового тракту. Усім хворим виконали фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС), езофагоманометрію та стравохідний добовий рН-моніторинг. Під час ФЕГДС обов'язково визначали рівень розташування зубчастої лінії, ступінь змикання «розетки» кардії, стан слизової оболонки нижньої третини стравоходу.

Наявність і ступінь вираженості патологічного гастроєзофагеального рефлюксу оцінювали на підставі індексу DeMeester за даними стравохідного рН-моніторингу.

Усім пацієнтам здійснили рентгенологічне контрастне дослідження верхніх відділів травного каналу у скіпному та графічному режимах, як контраст використали

суспензію сульфату барію. Поліпозиційне обстеження (у вертикальному та горизонтальному положенні) із застосуванням функціональних навантажень виконали у 65 (66,32 %) пацієнтів у зв'язку з їхньою великою масою тіла (перевищувала припустимі норми навантаження на стіл рентген-апарата).

Функцію НСС оцінювали за даними езофагоманометрії, а також за результатами стравохідного добового рН-моніторингу: обраховували кількість рефлюксів і тривалість найдовшого рефлюксу.

Статистично дані опрацювали за допомогою пакета програмного забезпечення StatPlus 2007.

Результати

З-поміж усіх 98 хворих з ожирінням скарги щодо верхніх відділів шлунково-кишкового тракту мали 48 (48,98 %) осіб. Найчастіші скарги – відрижка і тяжкість в епігастрії (25 (25,51 %) випадків). Постійну печію спостерігали в 6 (6,12 %) пацієнтів, епізодичну – у 8 (8,16 %). Серед хворих із підтвердженим патологічним гастроєзофаге-

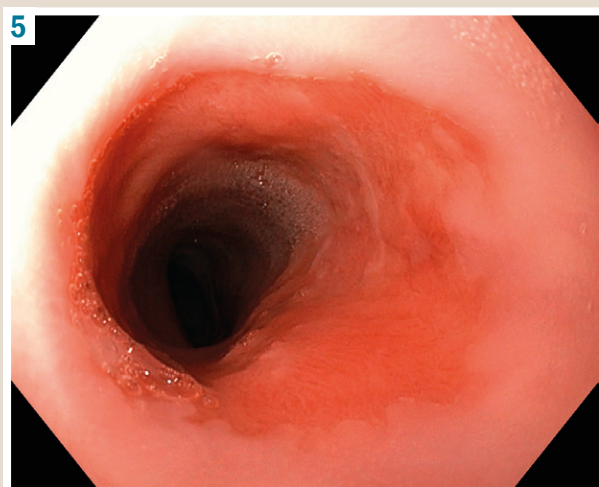


Рис. 5. Ендоскопічна картина рефлюкс-езофагіту LA-A.



Рис. 6. Ендоскопічна картина рефлюкс-езофагіту LA-B.

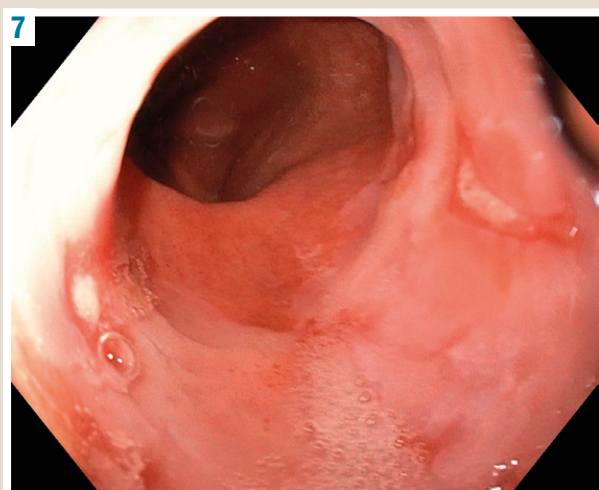


Рис. 7. Ендоскопічна картина рефлюкс-езофагіту LA-C.

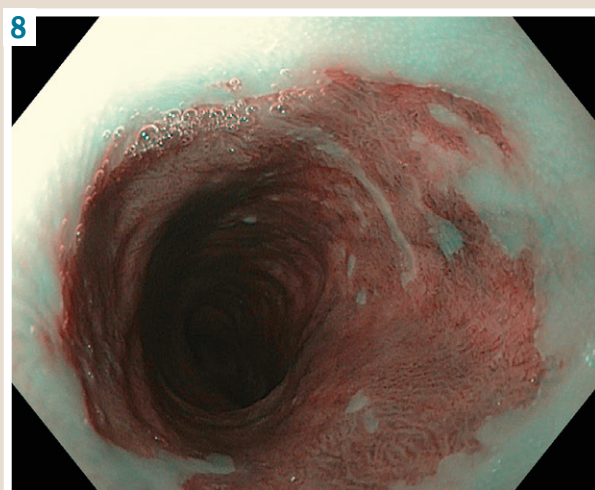


Рис. 8. Ендоскопічна картина стравоходу Барретта в режимі віртуальної ендоскопії NBI.

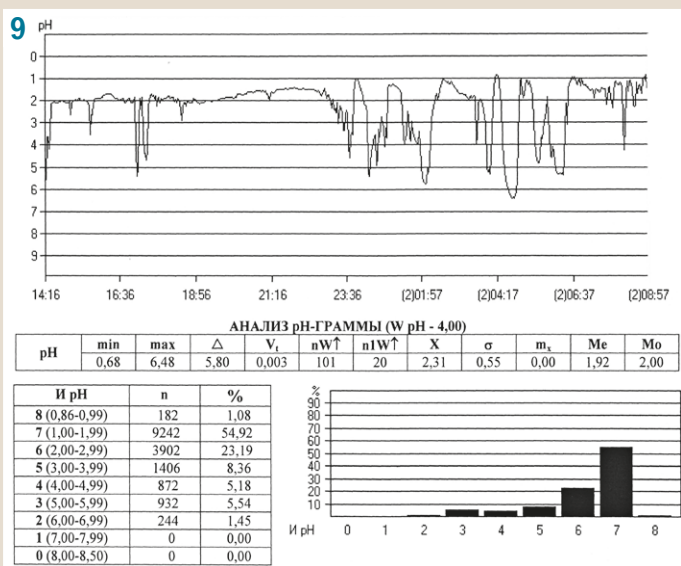


Рис. 9. pH-моніторинг стравоходу.

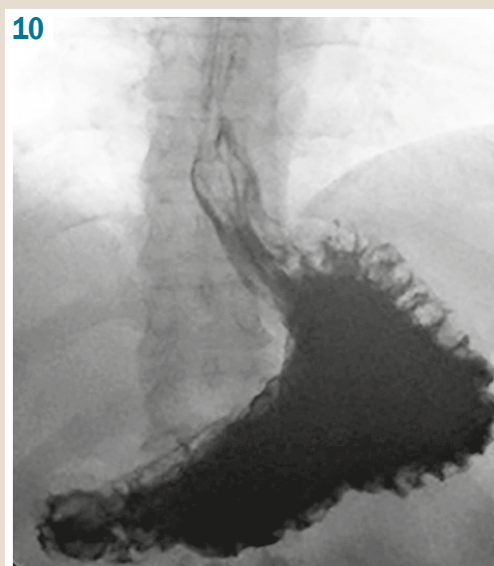


Рис. 10. Рентгенологічна картина грижі стравохідного отвору діафрагми.

альним рефлюксом 17 (17,34 %) осіб не мали скарг. У 2 (2,04 %) пацієнтів із грижею стравохідного отвору діафрагми під час ендоскопічного дослідження не виявили зміни з боку слизової оболонки стравоходу. У 7 (7,14 %) хворих встановили ендоскопічні ознаки грижі стравохідного отвору діафрагми (рис. 1, 2), рівень розташування зубчастої лінії – на 36–38 см від різців.

У 25 (25,51 %) пацієнтів «розетка» кардії зіяла (рис. 3), у 12 (12,24 %) випадках змикалася частково (рис. 4).

У 24 (24,49 %) пацієнтів ендоскопічно діагностували ГЕРХ із проявами рефлюкс-езофагіту: в 14 (14,29 %) хворих зміни слизової оболонки нижньої третини стравоходу відповідали рефлюкс-езофагіту LA-A (рис. 5), у 8 (8,16 %) – рефлюкс-езофагіту LA-B (рис. 6), у 2 (2,04 %) випадках – рефлюкс-езофагіту LA-C (рис. 7). В 1 (1,02 %) хворого ендоскопічна картина відповідала стравоходу Барретта (рис. 8).

За результатами моніторингу рН стравоходу у 37 (37,76 %) пацієнтів діагностували ГЕРХ; у 12 (12,25 %) пацієнтів під час ФЕГДС не виявили жодних змін слизової оболонки нижньої третини стравоходу. Індекс DeMeester у цих пацієнтів суттєво підвищений, становив 32,15–164,28; у середньому – $74,58 \pm 10,75$. Високий індекс DeMeester пов'язаний зі збільшенням кількості та тривалості патологічних рефлюксів (рис. 9).

Найчастіше патологічний шлунково-стравохідний рефлюкс у пацієнтів із ГЕРХ визначали тільки вдень – у 20 (20,41 %) випадках, протягом усього часу дослідження (нічні та денні години) – у 12 (12,25 %) хворих. Ізольований нічний рефлюкс зареєстрували в 5 (5,10 %) пацієнтів. Для рефлюксів у денні години характерне збільшення їхньої кількості та тривалості після їди. Кислий рефлюкс визначили у 32 (32,66 %) пацієнтів.

Дослідження рН у просвіті стравоходу показало, що він становив 0,68–6,48; середнє значення – $3,40 \pm 0,41$.

Під час езофагоманометрії у 34 (34,69 %) пацієнтів виявили зниження тиску НСС, у середньому тиск становив $8,44 \pm 0,97$ мм рт. ст. У 5 (5,10 %) пацієнтів із ГЕРХ тиск НСС у межах норми. У 3 (3,06 %) хворих при зниженому тиску НСС під час моніторингу рН стравоходу не зареєстрували патологічні гастроезофагеальні рефлюкси.

У результаті рентгенологічного дослідження в 9 (9,18 %) хворих діагностували аксіальну грижу стравохідного отвору діафрагми (рис. 10). Рентгенологічно шлунково-стравохідний рефлюкс зареєстрували в 15 (15,31 %) випадках.

Усіх пацієнтів прооперували з приводу ожиріння. Вид оперативного втручання обрали, врахувавши наявність ГЕРХ.

Результати дослідження свідчать про суттєві зміни з боку стравохідно-шлункового переходу у хворих на ожиріння. Вони корелюють з результатами інших досліджень і є важливою складовою під час вибору і консервативного, і хірургічного методу лікування.

Обговорення

В останні роки ожиріння стало важливою медико-соціальною проблемою. Стан стравохідно-шлункового

переходу в пацієнтів з ожирінням залежить від ІМТ і пов'язаного з цим підвищенням внутрішньочеревного тиску, що спричиняє недостатність його замикальної функції. Ці фактори призводять до порушення анти-рефлюксної функції та розвитку езофагіту.

За даними сучасних досліджень, у 37–50 % пацієнтів з ожирінням виникає ГЕРХ, що може бути і самостійним захворюванням, і розвиватися на тлі грижі стравохідного отвору діафрагми [6]. Це збігається з результатами нашого дослідження: ГЕРХ діагностували у 37 % хворих на ожиріння, у 9 (9,18 %) осіб супроводжувалася грижею стравохідного отвору діафрагми.

Перебіг ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням призводить до виникнення ерозивної форми хвороби [1,8–10]. У 25 % обстежених визначили ендоскопічні прояви рефлюкс-езофагіту. За результатами добового рН-моніторингу стравоходу, найчастіше патологічний шлунково-стравохідний рефлюкс спостерігали вдень – у 32 (32,65 %) пацієнтів. Він характеризувався збільшенням і кількості патологічних рефлюксів, і їхньої тривалості. Під час езофагоманометрії у третини (34,69 %) пацієнтів з ожирінням встановили зниження тиску НСС, у середньому тиск становив $8,44 \pm 0,97$ мм рт. ст.

Результати дослідження свідчать, що ГЕРХ виникає у понад третини хворих на ожиріння, спричиняє морфофункціональні зміни стравохідно-шлункового переходу, впливає на кість життя, визначає вибір лікування та можливі ускладнення.

Висновки

1. У 37,76 % пацієнтів з ожирінням діагностують ГЕРХ, що зумовлена морфологічним станом і функцією стравохідно-шлункового переходу. Переважають ерозивні форми хвороби.

2. Патологічний шлунково-стравохідний рефлюкс у пацієнтів із ГЕРХ спостерігають у денні години, він характеризується збільшенням кількості патологічних рефлюксів та їхньої тривалості.

3. Під час езофагоманометрії у 34,69 % пацієнтів з ожирінням визначили зниження тиску НСС.

4. Для запобігання виникненню ускладнень ГЕРХ під час лікування пацієнтів з ожирінням необхідно враховувати наявність гастроезофагеального рефлюксу.

Перспективи подальших досліджень. Стравохідно-шлунковий перехід у пацієнтів з ожирінням потребує продовження вивчення в морфологічному та функціональному аспектах. Перспективним є дослідження впливу різних методик баріатричних операцій на перебіг ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням, необхідності доповнення баріатричної операції антирефлюксною опцією. Це допоможе під час вибору баріатричної операції в пацієнтів з ожирінням.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.12.2020

Після доопрацювання / Revised: 29.10.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.11.2021

Відомості про авторів:

Лаврик А. С., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу торако-абдомінальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, дійсний член Міжнародної асоціації хірургії ожиріння (IFSO) та її наукової ради.

ORCID ID: [0000-0002-2216-5039](https://orcid.org/0000-0002-2216-5039)

Кучерук В. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу торако-абдомінальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

Дмитренко О. П., д-р філософії, молодший науковий співробітник відділу торако-абдомінальної хірургії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5703-8593](https://orcid.org/0000-0001-5703-8593)

Терешкевич І. С., д-р філософії, старший науковий співробітник, лікар-ендоскопіст відділення інтервенційної гастроінтестинальної ендоскопії, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6761-956X](https://orcid.org/0000-0001-6761-956X)

Литвинчук Г. М., лікар-хірург, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7608-7331](https://orcid.org/0000-0001-7608-7331)

Раздобудько Ю. М., лікар-рентгенолог відділення рентгенологічної діагностики, КТ, МРТ, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7193-9320](https://orcid.org/0000-0001-7193-9320)

Information about authors:

Lavryk A. S., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Thoracic and Abdominal Surgery, SI "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation" NAMS of Ukraine, Kyiv, member of the Council of Ukraine of the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO).

Kucheruk V. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Thoracic and Abdominal Surgery, SI "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation" NAMS of Ukraine, Kyiv.

Dmytrenko O. P., MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Thoracic and Abdominal Surgery, SI "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation" NAMS of Ukraine, Kyiv.

Tereshkevych I. S., MD, PhD, Senior Researcher, endoscopist of the Department of Interventional Endoscopy, SI "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation" NAMS of Ukraine, Kyiv.

Lytvynchuk H. M., MD, general surgeon, SI "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation" NAMS of Ukraine, Kyiv.

Razdobudko Yu. M., MD, radiologist, Department of X-Ray, CT, MRI Diagnostics, SI "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation" NAMS of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:
Лаврик А. С., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела торако-абдоминальной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев, действительный член Международной федерации хирургии ожирения (IFSO) и ее научного совета.

Кучерук В. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела торако-абдоминальной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев.

Дмитренко О. П., д-р философии, младший научный сотрудник отдела торако-абдоминальной хирургии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев.

Терешкевич И. С., д-р философии, старший научный сотрудник, врач-эндоскопист отделения интервенционной гастроинтестинальной эндоскопии, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев.

Литвинчук А. Н., врач-хирург, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев.

Раздобудько Ю. М., врач-рентгенолог отделения рентгенологической диагностики, КТ, МРТ, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, г. Киев.

Список літератури

- [1] The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil et al. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006. Vol. 101. Issue 8. P. 1900-1943. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- [2] Katz P. O., Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 108. Issue 3. P. 308-329. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
- [3] Systematic Review: Patterns of Reflux-Induced Symptoms and Esophageal Endoscopic Findings in Large-Scale Surveys / J. Dent et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012. Vol. 10. Issue 8. P. 863-873.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.028>
- [4] Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group / C. P. Gyawali et al. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017. Vol. 29. Issue 12. P. e13104. <https://doi.org/10.1111/nmo.13104>
- [5] Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus / C. P. Gyawali et al. *Gut*. 2018. Vol. 67. Issue 7. P. 1351-1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
- [6] GERD-Related Questionnaires and Obese Population: Can They Really Reflect the Severity of the Disease and the Impact of GERD on Quality of Patients' Life? / G. Doulimi et al. *Obesity Surgery*. 2015. Vol. 25. Issue 10. P. 1882-1885. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1614-x>
- [7] Does BMI Predict Recurrence or Complications After Reoperative Reflux Surgery? Review of a Single Center's Experience and a Comparison of Outcomes / E. Wakeam et al. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2014. Vol. 18. Issue 11. P. 1965-1973. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2656-4>
- [8] Body-Mass Index and Symptoms of Gastroesophageal Reflux in Women / B. C. Jacobson et al. *The New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 354. Issue 22. P. 2340-2348. <https://doi.org/10.1056/nejmoa054391>
- [9] Hampel H., Abraham N. S., El-Serag H. B. Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. *Annals of Internal Medicine*. 2005. Vol. 143. Issue 3. P. 199-211. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006>
- [10] Obesity and Gastroesophageal Reflux: Quantifying the Association Between Body Mass Index, Esophageal Acid Exposure, and Lower Esophageal Sphincter Status in a Large Series of Patients with Reflux Symptoms / S. Ayazi et al. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009. Vol. 13. Issue 8. P. 1440-1447. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0930-7>
- [11] Stenard F., Iannelli A. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol. 21. Issue 36. P. 10348-10357. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i36.10348>
- [12] Leptin and the risk of Barrett's oesophagus / B. J. Kendall et al. *Gut*. 2007. Vol. 57. Issue 4. P. 448-454. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.131243>
- [13] Metabolic syndrome and gastro-esophageal reflux: A link towards a growing interest in developed countries / E. Ierardi et al. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2010. Vol. 1. Issue 3. P. 91-96. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v1.i3.91>
- [14] Improvement in gastroesophageal reflux disease symptoms after various bariatric procedures: review of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database / P. K. Pallati et al. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2014. Vol. 10. Issue 3. P. 502-507. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.07.018>
- [15] Esophagitis After Bariatric Surgery: Large Cross-sectional Assessment of an Endoscopic Database / R. Matar et al. *Obesity Surgery*. 2019. Vol. 30. Issue 1. P. 161-168. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04164-0>

References

- [1] Vakil, N., van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R., & Global Consensus Group. (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(8), 1900-1943. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>

- [2] Katz, P. O., Gerson, L. B., & Vela, M. F. (2013). Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 108(3), 308-329. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
- [3] Dent, J., Becher, A., Sung, J., Zou, D., Agréus, L., & Bazzoli, F. (2012). Systematic Review: Patterns of Reflux-Induced Symptoms and Esophageal Endoscopic Findings in Large-Scale Surveys. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(8), 863-873.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.028>
- [4] Gyawali, C. P., Roman, S., Bredenoord, A. J., Fox, M., Keller, J., Pandolfino, J. E., Sifrim, D., Tatum, R., Yadlapati, R., Savarino, E., & International GERD Consensus Working Group. (2017). Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterology & Motility*, 29(12), Article e13104. <https://doi.org/10.1111/nmo.13104>
- [5] Gyawali, C. P., Kahrilas, P. J., Savarino, E., Zerbib, F., Mion, F., Smout, A., Vaezi, M., Sifrim, D., Fox, M. R., Vela, M. F., Tutuian, R., Tack, J., Bredenoord, A. J., Pandolfino, J., & Roman, S. (2018). Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, 67(7), 1351-1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
- [6] Doulimi, G., Triantafyllou, S., Natoudi, M., Albanopoulos, K., Leandros, E., Zografos, G., & Theodorou, D. (2015). GERD-Related Questionnaires and Obese Population: Can They Really Reflect the Severity of the Disease and the Impact of GERD on Quality of Patients' Life? *Obesity Surgery*, 25(10), 1882-1885. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1614-x>
- [7] Wakeam, E., Wee, J., Lebenthal, A., Ali, S. O., Gilbert, R. J., & Bueño, R. (2014). Does BMI Predict Recurrence or Complications After Reoperative Reflux Surgery? Review of a Single Center's Experience and a Comparison of Outcomes. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 18(11), 1965-1973. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2656-4>
- [8] Jacobson, B. C., Somers, S. C., Fuchs, C. S., Kelly, C. P., & Camargo, C. A., Jr. (2006). Body-Mass Index and Symptoms of Gastroesophageal Reflux in Women. *The New England Journal of Medicine*, 354(22), 2340-2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054391>
- [9] Hampel, H., Abraham, N. S., & El-Serag, H. B. (2005). Meta-Analysis: Obesity and the Risk for Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. *Annals of Internal Medicine*, 143(3), 199-211. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006>
- [10] Ayazi, S., Hagen, J. A., Chan, L. S., DeMeester, S. R., Lin, M. W., Ayazi, A., Leers, J. M., Oezcelik, A., Banki, F., Lipham, J. C., DeMeester, T. R., & Crookes, P. F. (2009). Obesity and Gastroesophageal Reflux: Quantifying the Association Between Body Mass Index, Esophageal Acid Exposure, and Lower Esophageal Sphincter Status in a Large Series of Patients with Reflux Symptoms. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13(8), 1440-1447. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0930-7>
- [11] Stenard, F., & Iannelli, A. (2015). Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *World Journal of Gastroenterology*, 21(36), 10348-10357. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i36.10348>
- [12] Kendall, B. J., Macdonald, G. A., Hayward, N. K., Prins, J. B., Brown, I., Walker, N., Pandeya, N., Green, A. C., Webb, P. M., Whiteman, D. C., & Study of Digestive Health. (2008). Leptin and the risk of Barrett's oesophagus. *Gut*, 57(4), 448-454. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.131243>
- [13] Ierardi, E., Rosania, R., Zotti, M., Principe, S., Laonigro, G., Giorgio, F., de Francesco, V., & Panella, C. (2010). Metabolic syndrome and gastro-esophageal reflux: A link towards a growing interest in developed countries. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 1(3), 91-96. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v1.i3.91>
- [14] Pallati, P. K., Shaligram, A., Shostrom, V. K., Oleynikov, D., McBride, C. L., & Goede, M. R. (2014). Improvement in gastroesophageal reflux disease symptoms after various bariatric procedures: review of the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(3), 502-507. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2013.07.018>
- [15] Matar, R., Maselli, D., Vargas, E., Veeravich, J., Bazerbach, F., Beran, A., Storm, A. C., Kellogg, T., & Abu Dayyeh, B. K. (2020). Esophagitis After Bariatric Surgery: Large Cross-sectional Assessment of an Endoscopic Database. *Obesity Surgery*, 30(1), 161-168. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04164-0>

Антирефлюксні хірургічні втручання при стравоході Барретта

Б. Ф. Шевченко^{id A,F}, Н. В. Пролом^{id B,C,D}, О. М. Бабій^{id *B,D}, С. О. Тарабаров^B,
О. В. Зеленюк^{id B}

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро

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

Ключові слова:

грижа
стравохідного
отвору діафрагми,
стравохід Барретта,
аргоплазма
абляція,
лапароскопія,
фундоплікація,
круорофія.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(30).
С. 30-37

*E-mail:

Aleksandr_babiy@
ukr.net

Мета роботи – підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів із грижами стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) і гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) у поєднанні зі стравоходом Барретта шляхом розроблення нового способу антирефлюксної хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії.

Матеріали та методи. У відділі хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у 2020–2021 рр. здійснили дослідження за участю 56 хворих на ГСОД та ГЕРХ. Аксіальні ГСОД діагностували у 42 (75,0 %) осіб – I тип; параезофагеальні ГСОД – у 6 (10,7 %) – II тип; змішані ГСОД – у 8 (14,3 %) випадках – III тип (код за МКХ-10 – K44). Діагноз встановили за допомогою езофагогастродуоденоскопії (режим NBI, висока роздільна здатність – HD), рентгенологічного та гістологічного досліджень, манометрії.

Результати. Після підтвердження діагнозу ГСОД у поєднанні зі стравоходом Барретта здійснили двохетапне лікування. Перший етап – аргонплазмозна абляція зміненої слизової стравоходу. На другому етапі здійснили антирефлюксні оперативні втручання: усунення ГСОД і відновлення анатомічного розміру стравохідного отвору діафрагми за допомогою круорофії з корекцією антирефлюксної функції нижнього стравохідного сфінктера шляхом накладення фундоплікаційної манжети, відновлення кута Гіса, забезпечення вільного пасажу їжі. В 11 (19,6 %) пацієнтів оперативне втручання здійснили за новою методикою, що забезпечує відновлення фізіологічної кардії, збереження анатомічних зв'язків діафрагми та зони стравохідно-шлункового переходу, включаючи круорофію і кардіогастроплекцію.

Висновки. Запропонований двоетапний спосіб хірургічного лікування хворих на ГСОД і ГЕРХ у поєднанні зі стравоходом Барретта має високу ефективність. Застосування цього способу забезпечує усунення патологічних змін слизової оболонки стравоходу, відновлення фізіологічної кардії, збереження анатомічних зв'язків діафрагми та зони стравохідно-шлункового переходу. В післяопераційному періоді запропонований спосіб хірургічного лікування зменшує імовірність розвитку рецидиву неспроможності фізіологічної кардії, виникнення дисфагії та стравоходу Барретта.

Key words:

hiatal hernia,
Barrett's
esophagus, argon
plasma coagulation,
laparoscopy,
fundoplication,
crurophoria.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (1), 30-37

Anti-reflux surgical treatment for Barrett's oesophagus

B. F. Shevchenko, N. V. Prolom, O. M. Babii, S. O. Tarabarov, O. V. Zeleniuk

The aim of the study. To improve the effectiveness of surgical treatment for patients with hiatal hernia (HH) and gastro-esophageal reflux disease (GERD) in combination with Barrett's esophagus by developing a new method for surgical correction of the physiological cardia incompetence.

Materials and methods. The study was conducted in the Department of Digestive Surgery of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in 2020–2021 and involved 56 patients with HH and GERD, among them axial HH was detected in 42 patients (75.0 %) – type I; paraesophageal HH – in 6 patients (10.7 %) – type II; mixed HH – in 8 patients (14.3 %) – type III (code ICD-10 – K44). The diagnosis was established using esophagogastroduodenoscopy (by high-resolution NBI mode), X-ray and histological examinations, manometry.

Results. When the diagnosis of HH in combination with Barrett's esophagus was confirmed, a two-stage treatment was performed. During the first stage, argonoplastic coagulation of the altered esophageal mucosa was done. Anti-reflux procedures constituted the second stage to remove HH and restore an excessive dilatation of the esophageal orifice of the diaphragm by crurophoria with correction of anti-reflux function of the cardia by fundoplication, angle of His reconstruction and providing free food passage. 11 (19.6 %) patients underwent surgery according to a new technique that provided reliable recovery of cardia physiological functions and preservation of the anatomical relation between the diaphragm and the esophageal-gastric junction and included crurophoria and fundoplication.

Conclusions. Thus, the proposed two-stage method of surgical treatment for patients with HH and GERD in combination with Barrett's esophagus is highly effective. The application of the proposed method provides the elimination of pathological changes which are visible on conventional endoscopy in the esophageal mucosa, reliable restoration of cardia physiology and preservation of the anatomical relation between the diaphragm and the esophageal-gastric junction. In the post-surgical period, the proposed method of surgical treatment reduces the likelihood of recurrent failure of cardia physiological functions, dysphagia and Barrett's esophagus.

Антирефлюксные хирургические вмешательства при пищеводе Барретта

Б. Ф. Шевченко, Н. В. Пролом, А. М. Бабий, С. А. Тарабаров, А. В. Зеленюк

Цель работы – повышение эффективности хирургического лечения пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в сочетании с пищеводом Барретта путем разработки нового двухэтапного способа хирургической коррекции несостоятельности физиологической кардии.

Материалы и методы. В отделе хирургии органов пищеварения ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» за период 2020–2021 гг. проведено исследование с участием 56 больных ГПОД и ГЭРБ. Аксиальные ГПОД диагностировали у 42 (75,0 %) пациентов – I тип; параззофагеальные ГПОД – у 6 (10,7 %) – II тип; смешанные ГПОД – в 8 (14,3 %) случаях – III тип (код по МКБ-10 – K44). Диагноз устанавливали с помощью эзофагогастродуоденоскопии (режим NBI, высокое разрешение – HD), рентгенологического и гистологического исследований, манометрии.

Результаты. После подтверждения диагноза ГПОД в сочетании с пищеводом Барретта проведено двухэтапное лечение. Первый этап – аргонплазменная абляция измененной слизистой пищевода. На втором этапе проведены антирефлюксные оперативные вмешательства: устранение ГПОД и восстановление избыточного расширения пищевода отверстия диафрагмы с помощью крурорафии с коррекцией антирефлюксной функции нижнего пищевода сфинктера наложением фундопликационной манжеты, восстановлением угла Гиса, обеспечением свободного пассажа пищи.

У 11 (19,6 %) пациентов выполнено оперативное вмешательство по новой методике, которая обеспечивает восстановление физиологической кардии, сохранение анатомических связей диафрагмы и зоны пищевода-желудочного перехода, включает крурорафию и кардиогастропликацию.

Выводы. Предложенный двухэтапный способ хирургического лечения больных ГПОД и ГЭРБ в сочетании с пищеводом Барретта имеет высокую эффективность. Применение предлагаемого способа обеспечивает устранение видимых через эндоскоп патологических изменений слизистой оболочки пищевода, надежное восстановление физиологической кардии, сохранение анатомических связей диафрагмы и зоны пищевода-желудочного перехода. В послеоперационном периоде предложенный способ хирургического лечения уменьшает вероятность развития рецидива несостоятельности физиологической кардии, возникновения дисфагии и пищевода Барретта.

Ключевые слова:

грыжа
пищеводного
отверстия
диафрагмы,
пищевод Барретта,
аргонплазменная
абляция,
лапароскопия,
фундопликация,
кардиогастро-
пликация,
крурорафия.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 30-37

З погляду хірургії, грижа стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) і гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – недостатність антирефлюксного бар'єра фізіологічної кардії, внаслідок чого виникає регургітація шлункового вмісту у стравохід [1–3].

Прогресування, безсимптомний перебіг ГСОД і ГЕРХ можуть призвести до розвитку серйозних ускладнень, як-от езофагіт, стриктура стравоходу та стравохід Барретта. Останній вважають передраковим станом, що асоційований із ризиком розвитку аденокарциноми нижньої третини стравоходу та характеризується заміщенням багатошарового плоскоклітинного епітелію дистального відділу стравоходу на циліндричний із кишковою метаплазією [4]. Тому актуальними залишаються своєчасна діагностика цього захворювання в пацієнтів із високим ризиком його розвитку, знання позастравохідних клінічних симптомів ГСОД і ГЕРХ, комплексне й динамічне спостереження. За даними Ю. В. Васильєва, стравохід Барретта розвивається у 20–80 % хворих на ГЕРХ із рефлюкс-езофагітом унаслідок тривалого кислотного або лужного рефлюксу, ймовірність виникнення стравоходу Барретта зростає зі збільшенням віку хворих (частіше – після 40 років) і тривалості перебігу ГЕРХ [5].

Основний метод діагностики стравоходу Барретта – ендоскопічне дослідження з біопсією ділянок слизової оболонки (СО) стравоходу з наступним гістологічним дослідженням матеріалу біопсії. В діагностиці стравоходу Барретта поширений метод дослідження СО стравоходу у вузькому спектральному діапазоні – NBI-ендоскопія (Narrow Band Imaging). Цей метод дає змогу диференціювати структуру СО за характером судинного рисунка й виконати прицільну біопсію без попереднього застосування вітальних барвників. Виявлення ділянок СО стравоходу (в матеріалах біопсій) із наявністю кишкової метаплазії та goblet-клітин свідчить про наявність стравоходу Барретта. Ендоскопічна діагностика циліндроклітинної метаплазії та стравоходу Барретта доволі ґрунтовно наведена в керівництві Британського гастроентерологічного товариства з діагностики й ведення пацієнтів зі стравоходом Барретта (2013).

Рентгеноскопія стравоходу з барієм дає змогу оцінити швидкість проходження контрастної маси по стравоходу, його тонус, наявність регургітації, ГСОД і ГЕРХ.

Враховуючи поєднання ГСОД, ГЕРХ зі стравоходом Барретта, розроблення оптимальних варіантів лікування хворих на цю патологію ще триває. Основна мета лікування – усунення не тільки клінічних проявів ГЕРХ, але й ліквідація всіх гістологічних ознак ураження стравоходу, котрі вважають характерними для стравоходу Барретта [6].

Останніми роками досягнуто чималого прогресу в розробленні ендоскопічних методів лікування стравоходу Барретта. Один з ендоскопічних методів – використання високоенергетичних лазерів (аргоновий, YAG-неодимовий, на парах міді, напівпровідникові тощо). У зв'язку з відсутністю безпосереднього контакту зі СО пацієнти легше переносять лазерні абляції, ніж електрокоагуляцію. Частота ускладнень після аргонплазмової коагуляції становить 9–15 % [6].

Показання до хірургічного лікування стравоходу Барретта – супутня ГСОД і ГЕРХ; відсутність ефекту від тривалої адекватної консервативної терапії; ускладнення (стриктури, кровотечі тощо), які не можна коригувати іншими методами лікування; дисплазія СО стравоходу високого ступеня або неоплазія [6].

У зв'язку з тим, що в основі розвитку стравоходу Барретта лежить ГЕРХ, більшість хірургів вважають за необхідне виконувати антирефлюксні операції (різні види фундопекції, крурорафії) традиційним або лапароскопічними методами [5,7].

Найпоширенішими серед хірургічних антирефлюксних методів є операція за Nissen (запропонована у 1955 р.), операція Nissen у модифікації Rossetti або операція Toupet [8–10]. Серед ускладнень хірургічного лікування із застосуванням цих методик найбільше значення має рецидив ГСОД (10–84 %), зісковзування фундопекційної манжети (1–8 %), дисфагія (2–70 %), gas-bloat синдром (6–46 %) і відновлення печії (5–9 %) [11,12]. Тому, незважаючи на багаторічний досвід лапароскопічних втручань у хірургії ГСОД і ГЕРХ, багато питань залишаються актуальними й потребують практичного вирішення [13].

Мета роботи

Підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів із ГСОД і ГЕРХ у поєднанні зі стравоходом Барретта шляхом розроблення нового двохетапного способу хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії.

Матеріали і методи дослідження

У відділі хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у 2020–2021 рр. здійснили дослідження за участю 56 хворих на ГСОД. Аксиальні ГСОД і ГЕРХ виявили у 42 (75,0 %) пацієнтів – I тип; параезофагеальні ГСОД – у 6 (10,7 %) – II тип; змішані ГСОД – у 8 (14,3 %) випадках – III тип (код за МКХ-10 – K44).

Один з основних інструментальних методів під час дослідження патології езофагогастроудоденальної зони – езофагогастроудоденоскопія (ЕГДС), що виконали у відділенні мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики інституту за допомогою апарата EVIS EXERA III OLYMPUS 190 (з режимом NBI, високою роздільною здатністю – HD; Японія). Візуально оцінювали стан слизової оболонки стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК), брали біоптати для гістологічного дослідження.

Пацієнтам здійснили рентгенологічне дослідження стравоходу, шлунка, ДПК. Рентгенологічне дослідження передбачало оглядову рентгеноскопію та рентгенографію із застосуванням барію сульфату (код АТС V08BF02) на апараті OPERAT90SEX. Застосовували спеціальні методики та прийоми для виявлення недостатності фізіологічної кардії. Поліпозиційну рентгеноскопію виконали у вертикальному, горизонтальному положенні хворого, в положенні Тренделенбурга, в момент підйому апарата, при форсованому диханні.

Важливий чинник, що впливає на зміни СО при ГСОД і ГЕРХ, – гастроезофагеальний рефлюкс, пов'язаний зі зниженням тиску на рівні нижнього стравохідного сфінктера (НСС). Для дослідження моторної функції стравоходу та тиску на рівні НСС виконали манометрію оригінальним пристроєм для вивчення моторики шлунково-кишкового тракту MNX-01 (захищений а. с. № 923521 «Пристрій для дослідження моторики біологічного об'єкта», виготовлений компанією «Українські медичні системи»).

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати

ЕГДС виконали 56 хворим із ГСОД і ГЕРХ. У всіх обстежених не виявили зміни форми та діаметра стравоходу. Ознаки запалення СО стравоходу (еритема) зафіксували в 7 (12,5 %) випадках, збільшення відстані між EGJ та хіатусом понад 2 см – у 40 (71,4 %) пацієнтів. Пролапс СО шлунка в стравохід виявили у 22 (39,2 %) хворих, наявність другого входу в шлунок – в 11 (19,6 %), кардіальну складку III–IV ступенів – у 51 (91,1 %) пацієнта. За даними ЕГДС, у 54 (96,4 %) хворих розміри шлунка не збільшені. Нормальний вигляд СО шлунка – у 38 (67,9 %) випадках, ознаки запалення СО шлунка вияви-

ли в 10 (17,8 %) хворих, ерозії СО в антральному відділі шлунка – у 9 (16,0 %). Нормальний вигляд воротаря визначили в 46 (82,1 %) пацієнтів, спазм воротаря – в 5 (8,9 %) випадках. Ерозії СО нижньої третини стравоходу виявили у 10 (17,8 %) осіб; у 5 (8,9 %) хворих визначили езофагіт ступеня А, у 7 (12,5 %) – езофагіт ступеня В за Лос-Анджелеською класифікацією.

Виконавши ендоскопічне дослідження СО стравоходу у вузькому спектральному діапазоні (NBI-ендоскопія), у 3 (5,4 %) пацієнтів діагностували стравохід Барретта (рис. 1), що підтверджений гістологічним дослідженням.

Під час ендоскопічного дослідження виконали манометрію НСС, тиск в якому в пацієнтів із ГСОД відповідав середньому рівневі – $14,7 \pm 3,9$ мм рт. ст. Переміщуючи балон зі шлунка у стравохід, пік тиску у 22,0 % обстежених із ГСОД не спостерігали, у 33,8 % пацієнтів він не перевищував 10 мм рт. ст., у 42,8 % хворих значення піку тиску при проходженні анатомічного звуження – понад 10 мм рт. ст.

Прямі симптоми ГСОД під час рентгенологічного дослідження – відсутність газового міхура шлунка, пролапс СО шлунка в дистальну частину стравоходу, випрямлення кута Гіса, антиперистальтичні рухи стравоходу, переміщення частини шлунка у грудну порожнину (рис. 2).

Залежно від того, наскільки органи з черевної порожнини проникли у грудну, ГСОД 1 ступеня діагностували у 24 (42,8 %) осіб (рис. 3а); ГСОД 2 ступеня, коли в ділянці стравохідного отвору діафрагми виходили кардія і частина дна шлунка, виявлена у 27 (48,2 %) пацієнтів (рис. 3б). Вихід у грудну порожнину дна, тіла або всього шлунка визначають як ГСОД 3 ступеня – в 11 (9,0 %) хворих (рис. 3в) із цього дослідження.

Після підтвердження діагнозу ГСОД у поєднанні зі стравоходом Барретта здійснили двохетапне лікування. Перший етап – аргонплазмова абляція зміненої СО стравоходу (рис. 4); другий – антирефлюксні оперативні втручання, які виконували через 2 місяці після останнього сеансу аргонплазмозової абляції.

Наступний етап лікування після ендоскопічного – усунення ГСОД і відновлення надлишкового розширення стравохідного отвору діафрагми за допомогою крурорафії з корекцією антирефлюксної функції НСС шляхом фундоплекції, корекції кута Гіса, забезпечення вільного антеградного пасажу їжі.

Для поліпшення результатів лікування у хворих на ГСОД і ГЕРХ запропонували новий спосіб хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії. В 11 (19,6 %) пацієнтів (9 (81,8 %) хворих із I типом ГСОД і 2 (18,2 %) із II типом ГСОД), із них ГСОД 1 ступеня діагностували в 7 (63,6 %) осіб, 2 ступеня – в 4 (36,4 %), застосували нову методику, що забезпечує надійне відновлення фізіологічної кардії та збереження анатомічних зв'язків діафрагми та зони стравохідно-шлункового переходу, включаючи крурорафію та поперечну кардіогастроплекцію. Крурорафію виконують П-подібними швами, які накладають на праву та ліву стінки стравоходу на рівні кардії з фіксацією до них ніжок діафрагми, гофруючими швами, котрі накладають на медіальну ніжку діафрагми, зменшують стравохідний отвір діафрагми до зовнішнього діаметра стравоходу та перпендикулярно осі стравоходу П-подіб-

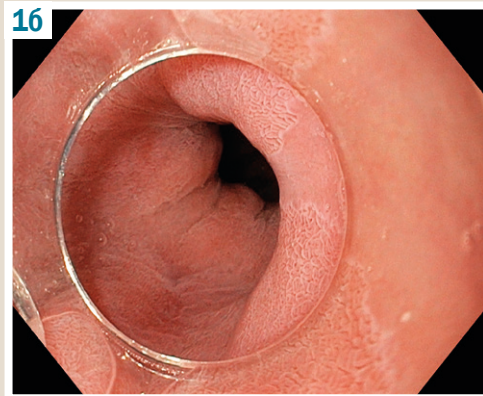
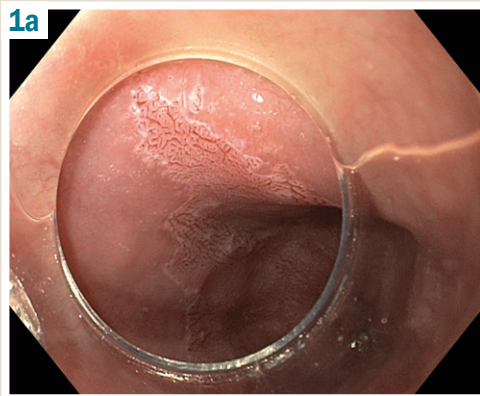


Рис. 1. Стравохід Барретта:
а, б – ендоскопія в звичайному режимі;

в, г – ендоскопія в режимі NBI.

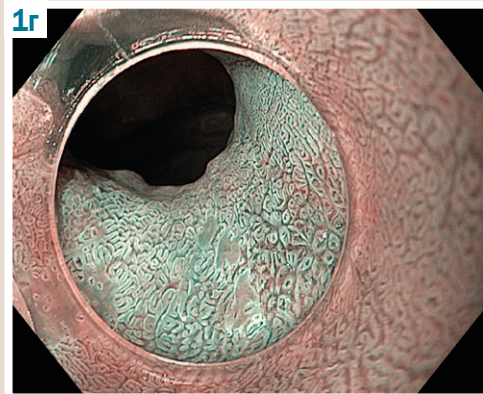
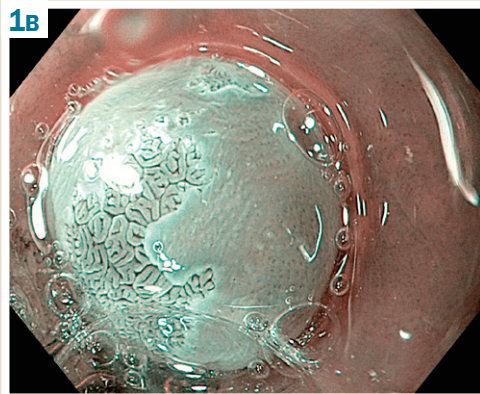
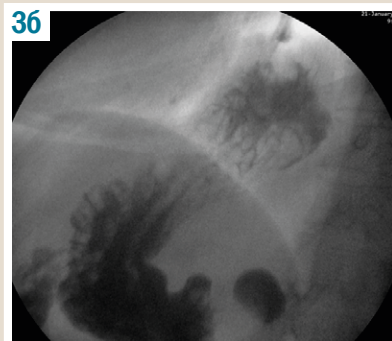
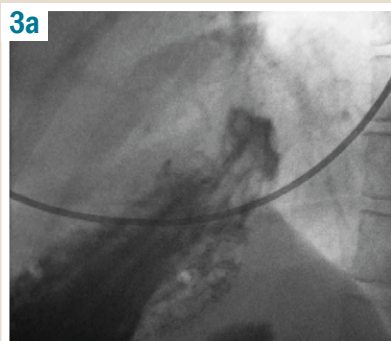
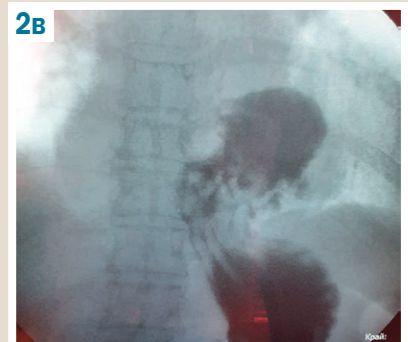
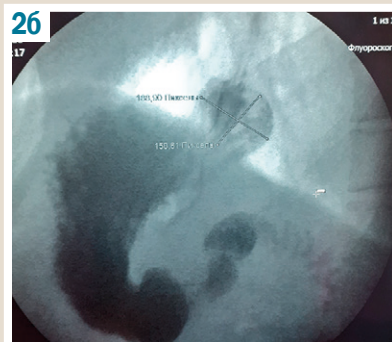
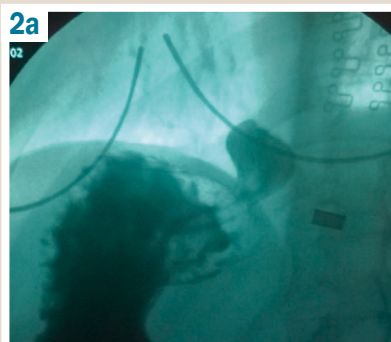


Рис. 2. Рентгенологічне дослідження ГСОД: а – кардіальна; б – кардіофундальна; в – параезофагеальна.

Рис. 3. а: ГСОД 1 ступеня; б: ГСОД 2 ступеня; в: ГСОД 3 ступеня.



ними швами виконують поперечну кардіогастроплекцію передньої стінки шлунка з наступною гастродіафрагмоплексією. В таблиці 1 наведені оперативні втручання.

Летальних випадків не було. У 2 (3,6 %) хворих виник пневмоторакс, у 2 (3,6 %) – кровотеча з капсули селезінки. Середня тривалість операції – 135 ± 24 хв.

Ефективність лікування у хворих оцінювали за такими критеріями: клінічне зникнення печії, відрижки, регургітації, болю в епігастрії; відсутність ерозій СО в нижній третині стравоходу, відсутність пролапсу СО шлунка в стравохід за результатами ЕГДС; відсутність пролапсу частки шлунка у грудну порожнину, відсут-

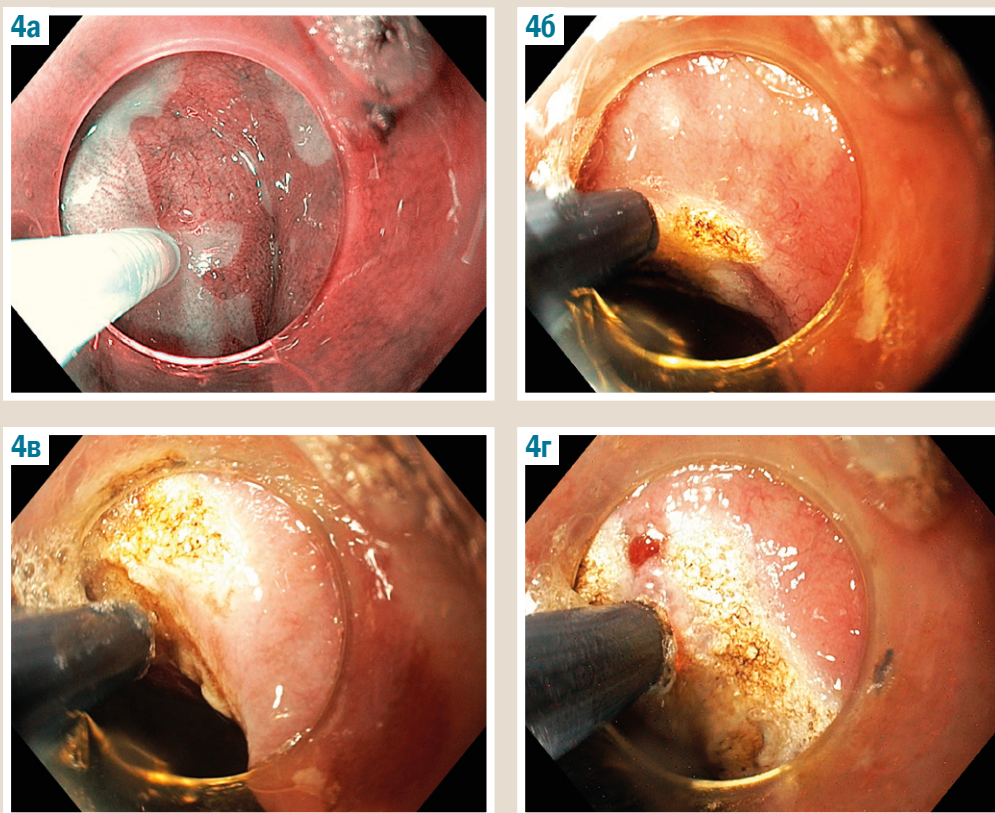


Рис. 4. Етапи аргонплазмової абляції при стравоході Барретта.

Таблиця 1. Характер оперативних втручань у хворих на ГСОД і ГЕРХ

Вид операції	Кількість операцій	
	(n = 56)	%
Круорофія	56	100,0
Фундодіафрагмомексія	43	76,8
Фундоплікація		
за Nissen–Rosetti	36	64,3
за Toupet	6	10,7
за Dor	3	5,4
Нова методика	11	19,6

ність сфінктерної недостатності, відсутність пролапсу СО шлунка за даними рентгенологічного дослідження; нормалізація тиску в НСС за даними манометрії.

Під час вивчення віддалених результатів у термін дослідження до 6 місяців у 5 (8,9 %) випадках діагностували рецидиви ГСОД, стравохід Барретта в післяопераційному періоді не виявили. Післяопераційний стан хворих, яких оперували запропонованим способом, визначили як задовільний, без ознак післяопераційних дисфагічних розладів. У всіх випадках отримали хороші безпосередні та віддалені результати у строк від 6 місяців до 1 року.

Обговорення

У діагностиці ГСОД, ГЕРХ і стравоходу Барретта важливе значення має ендоскопічний метод дослідження слизової оболонки стравоходу у вузькому спектральному діапазоні – NBI-ендоскопія (Narrow Band Imaging), особливо в поєднанні зі збільшенням. Цей метод дає

зможу диференціювати структуру СО за характером судинного рисунка й виконати прицільну біопсію, суттєво поліпшує діагностику стравоходу Барретта, ранніх форм раку стравоходу під час первинного огляду з визначенням відмінностей судинного рисунка при запальних, метапластичних та онкологічних змінах СО. Діагноз підтверджують за результатами гістологічного дослідження множинних прицільних біопсійних матеріалів (не менше ніж 4 біопсії СО термінального відділу стравоходу під час одного ендоскопічного дослідження в межах 2–4 см проксимально розетки кардії).

Вибір тактики лікування ГСОД, ГЕРХ у поєднанні зі стравоходом Барретта залишається дискусійним, тому питання щодо найефективнішого методу лікування не вирішене. Триває розроблення оптимальних варіантів лікування цієї патології, адже потрібно не тільки усунути клінічні прояви ГЕРХ, видалити гістологічні ознаки ураження стравоходу, але й ліквідувати причину рефлюксу у стравохід [4].

Лікування таких пацієнтів передбачає кілька етапів. Перший – ендоскопічні методи лікування стравоходу Барретта: ендоплікація гастроєзофагеальної зони, радіочастотна абляція (процедура Stretta), імплантація інертних матеріалів, мультиполярна електрокоагуляція, лазерна деструкція, фотодинамічна терапія, коагуляція аргонною плазмою, кріодеструкція, резекція слизової оболонки. Ми застосовуємо метод аргонплазмової абляції, що передбачає термічний вплив струму високої частоти, який подається на тканину потоком іонізованої аргонної плазми. Переваги цього методу під час лікування стравоходу Барретта полягають у тому, що безконтактним способом можна здійснювати гомогенну

коагуляцію і прицільно, і великих зон кишкової метаплазії та дисплазії. Ускладнення виникають рідше, ніж у разі застосування електро- та лазерної деструкції.

Підґрунтя розвитку стравоходу Барретта – гастро-езофагеальний рефлюкс, тому вважаємо за необхідне виконувати антирефлюксні операції. Найчастіше здійснюють фундоплікацію за Nissen–Rosetti. Необхідність виконання антирефлюксної операції зумовлена тим, що навіть при зниженні шлункової секреції зберігається рефлюкс жовчі у стравохід. Саме жовчні кислоти – основний подразник, що призводить до трансформації епітелію в нижній третині стравоходу [11, 14, 15].

Хірургічне лікування з приводу ГСОД і ГЕРХ включає такі етапи: виконання доступу, мобілізація езофагокардіального переходу, корекція розмірів стравохідного отвору діафрагми, збільшення розмірів і тиску у НСС, фіксація НСС у черевній порожнині. Усі антирефлюксні операції (загалом понад 60 методик), що застосовують під час хірургічного лікування ГСОД і ГЕРХ, класифікують у три групи:

1. Лапароскопічна фундоплікація за Nissen–Rosetti;
2. Лапароскопічна фундоплікація за Toupet;
3. Лапароскопічна фундоплікація за Dor [8–10].

Ці способи лікування хворих на ГСОД і ГЕРХ мають суттєві недоліки: при мобілізації фундального відділу шлунка виникає кровотеча; руйнуються діафрагмально-фундальна, діафрагмально-селезінкова, шлунково-селезінкова та шлунково-підшлункова зв'язки; новоутворена манжета, що обгортає стравохід, розташовується нефізіологічно й може призводити до дисфагії; руйнується газовий міхур шлунка; кут Гіса; клапан Губарева; діафрагмальний компонент механізму замикання фізіологічної кардії; руйнується обмеження від черевної порожнини середостіння та абдомінального відділу стравоходу [7].

Для поліпшення результатів хірургічного лікування ГСОД і ГЕРХ запропонували спосіб хірургічної корекції неспроможності фізіологічної кардії. Переваги способу: лапароскопічне виділення тільки переднього півкола абдомінального відділу стравоходу та частини шлунка, що знаходиться в грудній порожнині, з навколишніх тканин зберігає діафрагмально-фундальну, діафрагмально-селезінкову, шлунково-селезінкову та шлунково-підшлункову зв'язки, які беруть участь у формуванні фізіологічної кардії, запобігає кровотечі з коротких артерій селезінки.

Виконання круоропії накладанням одного П-подібного шва на праву стінку стравоходу на рівні кардії з фіксацією до неї медіальної та латеральної ніжок діафрагми медіально від стравоходу та накладання гофрувальних швів на медіальну ніжку діафрагми з використанням нитки зав'язаного П-подібного шва забезпечують зменшення стравохідного отвору діафрагми до зовнішнього діаметра стравоходу без залучення латеральної ніжки діафрагми, високе підшивання якої супроводжується утворенням «сходинки» для стравоходу та розвитком дисфагії. Накладання П-подібних швів на праву і ліву стінки стравоходу на рівні кардії з фіксацією до неї латеральної ніжки діафрагми, прилеглих до неї стінки фундального відділу шлунка та діафрагмально-фундальної зв'язки забезпечує розташування зони стравохідно-шлункового

переходу в черевній порожнині, відновлює кут Гіса, газовий міхур шлунка, посилює заднє півколо нижнього сфінктера стравоходу. Виконання перпендикулярно осі стравоходу кардіогастроплікації передньої стінки шлунка накладанням П-подібних швів відновлює клапан Губарева і посилює переднє півколо нижнього сфінктера стравоходу, а гастродіафрагмопексія забезпечує відновлення діафрагмального компонента механізму замикання фізіологічної кардії та обмежує середостіння та абдомінальний відділ стравоходу від черевної порожнини. В післяопераційному періоді цей спосіб хірургічного лікування зменшує імовірність розвитку рецидиву неспроможності фізіологічної кардії, виникнення дисфагії, рецидиву стравоходу Барретта.

Висновки

1. Запропонований двохетапний спосіб хірургічного лікування хворих на ГСОД, ГЕРХ у поєднанні зі стравоходом Барретта є високоефективним.

2. Застосування способу забезпечує усунення патологічних змін СО стравоходу, відновлення фізіологічної кардії та збереження анатомічних зв'язків діафрагми та зони стравохідно-шлункового переходу.

3. У післяопераційному періоді запропонований спосіб хірургічного лікування зменшує імовірність рецидиву неспроможності фізіологічної кардії, виникнення дисфагії та рецидиву стравоходу Барретта.

Перспективи подальших досліджень. Необхідне продовження дослідження для динамічного спостереження за пацієнтами, а також вивчення віддалених результатів та ефективності лікування через 3–5 років.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»: «Вивчити особливості ускладненого перебігу киби стравохідного отвору діафрагми, гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби, ахалазії кардії, стенозу гастродуоденальної зони виразкового генезу та удосконалити методи їх хірургічної корекції з застосуванням ендолaparоскопічних технологій», № держреєстрації 0119U102471.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.04.2021

Після доопрацювання / Revised: 23.09.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2021

Відомості про авторів:

Шевченко Б. Ф., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-9253-4883](https://orcid.org/0000-0001-9253-4883)

Пролом Н. В., канд. мед. наук, зав. відділення мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, старший науковий співробітник відділу хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-8134-8735](https://orcid.org/0000-0001-8134-8735)

Бабій О. М., д-р мед. наук, зав. відділу хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

ORCID ID: [0000-0001-7482-684X](https://orcid.org/0000-0001-7482-684X)

Тарабаров С. О., канд. мед. наук, лікар відділення мініінвазивних і ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
 Зеленюк О. В., канд. мед. наук, зав. відділення хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.
 ORCID ID: 0000-0002-3703-7064

Information about authors:

Shevchenko B. F., MD, PhD, DSc, Professor, Senior Researcher of the Department of Surgery of Digestive Organs, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro.
 Prolom N. V., MD, PhD, Head the Department of Minimally Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Senior Researcher of the Department of Surgery of Digestive Organs, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro.
 Babii O. M., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, Senior Researcher, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro.
 Tarabarov S. O., MD, PhD, Endoscopist of the Department of Minimally Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro.
 Zeleniuk O. V., MD, PhD, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro.

Сведения об авторах:

Шевченко Б. Ф., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела хирургии органов пищеварения, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр.
 Пролом Н. В., канд. мед. наук, зав. отделением миниинвазивных эндоскопических вмешательств и инструментальной диагностики, старший научный сотрудник отдела хирургии органов пищеварения, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр.
 Бабий А. М., д-р мед. наук, зав. отделом хирургии органов пищеварения, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр.
 Тарабаров С. А., канд. мед. наук, врач отделения миниинвазивных эндоскопических вмешательств и инструментальной диагностики, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр.
 Зеленюк А. В., канд. мед. наук, зав. отделением хирургии органов пищеварения, ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепр.

Список літератури

- [1] Матвійчук Б. О., Гураєвський А. А., Сташишин А. Р. Досвід виконання лапароскопічних операцій у хворих із грижами стравохідного отвору діафрагми та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Клінічна хірургія*. 2018. Т. 85. № 12. С. 23-25. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.12.23>
- [2] Сташишин А. Р. Діафрагмальні грижі в клінічній хірургічній практиці. *Галицький лікарський вісник*. 2016. Т. 23. № 3. Част. 3. С. 57-58.
- [3] Велигоцький М. М., Горбуліч О. В., Комарчук В. В. Профілактика несприятливих результатів лапароскопічної корекції антирефлюксної функції кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми й ахалазії стравоходу. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 3. С. 66-69.
- [4] Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями, формированием пищевода Барретта на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / О. В. Цыганкова и др. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019. Т. 163. № 3. С. 16-23. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-163-3-16-23>
- [5] Васильев Ю. В. Пищевод Барретта: этиопатогенез, диагностика, лечение больных. *Трудный пациент*. 2006. Т. 4. № 7. С. 29-37.
- [6] Результаты применения радиочастотной абляции в лечении пищевода Барретта / К. В. Пучков, Е. В. Хабарова, Е. С. Тищенко, С. С. Голубев. *Московский хирургический журнал*. 2019. № 3. С. 10-19. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2019.3.10-19>
- [7] Опыт видеоэндоскопических технологий при лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в условиях межрайонной многопрофильной больницы / А. М. Базиев и др. *Вестник новых медицинских тех-*

нологий. *Электронное издание*. 2018. № 2. С. 68-73. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16015>

- [8] Nurczyk K., Di Corpo M. D., Patti M. G. Hiatal Hernia. *Benign Esophageal Disease* / eds. N. Zundel, W. S. Melvin, M. G. Patti, D. Camacho. Springer, Cham, 2021. P. 59-71. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-51489-1>
- [9] Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial / A. Rawlings et al. *Surgical Endoscopy*. 2012. Vol. 26. Issue 1. P. 18-26. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1822-y>
- [10] Morales-Conde S., Lopez Bernal F., Alarcón I. Minimally Invasive Surgery of Paraesophageal Hernias. *Atlas of Minimally Invasive Techniques in Upper Gastrointestinal Surgery* / eds. M. Asunción Acosta, M. A. Cuesta, M. Bruna. Springer, Cham, 2021. P. 39-47. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55176-6_6
- [11] Диагностика и лечение пищевода Барретта / В. Н. Новиков, А. В. Сандрацкая, Э. В. Яковлева, Л. Г. Вологжанина. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского*. 2018. Т. 6. № 2. С. 32-39. <https://doi.org/10.24411/2308-1198-2018-12004>
- [12] Малиновский А. В., Грубник В. В. Сравнение лапароскопической ненатяжной каркасной аллопластики и пластики облегченным сетчатым имплантатом гигантских грыж пищевода и диафрагмы: отдаленные результаты проспективного рандомизированного исследования. *Хірургія України*. 2017. № 1. С. 23-29.
- [13] Clinical observation of different anti-reflux methods in the treatment of gastroesophageal reflux disease with hiatus hernia / Z. Li et al. *Research Square*. 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-199899/v1>
- [14] Survival after antireflux surgery versus medication in patients with reflux oesophagitis or Barrett's oesophagus: multinational cohort study / M. Yanes et al. *British Journal of Surgery*. 2021. Vol. 108. Issue 7. P. 864-870. <https://doi.org/10.1093/bjs/zna024>
- [15] Complete Fundus Mobilization Reduces Dysphagia After Nissen Procedure / A. Renzi et al. 2021. *Surgical Innovation*. Vol. 28. Issue 3. P. 272-283. <https://doi.org/10.1177/1553350620971174>

References

- [1] Matviychuk, B. O., Hurayevskyy, A. A., & Stasyshyn, A. R. (2018). Dosvid vykonannya laparoskopichnykh operatsii u khvorykh iz hryzhamy stravokhidnoho otvora diafrahmy ta gastroezofagealnoiu refluksnoiu khvoroboiu [Experience of performance of laparoscopic operations in patients, suffering hiatal hernias and gastroesophageal reflux disease]. *Klinichna khirurgiia*, 85(12), 23-25. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.12.23> [in Ukrainian].
- [2] Stasyshyn, A. R. (2016). Diafrahmalni hryzhi v klinichnii khirurgichnii praktitsii [Diaphragmatic Hernia in Clinical Surgical Practice]. *Halytskyi likarskyi visnyk*, 23(3, Pt. 3), 57-58. [in Ukrainian].
- [3] Velygotsky, M. M., Gorbulich, O. V., & Komarchuk, V. V. (2016). Profilaktyka nespryiatlyvykh rezul'tativ laparoskopichnoi korektsii antyrefluksnoi funktsii kardii pry hryzhakh stravokhidnoho otvora diafrahmy u akhalazii stravokhodu [Prevention of adverse outcomes of laparoscopic correction of antireflux function in patients with reflux disease and achalasia]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (3), 66-69. [in Ukrainian].
- [4] Tsygankova, O. V., Latyntseva, L. D., Batluk, T. I., Gaskina, T. K., Starichkov, A. A., & Bueverov, A. O. (2019). Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn' s vnepishchevodnymi proyavleniyami, formirovaniem pishchevoda Barretta na fone gryzhi pishchevodnogo otverstyia diafrahmy [Gastroesophageal reflux disease with non-esophageal manifestations, the formation of Barrett's esophagus on the background of a hiatal hernia]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, 163(3), 16-23. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-163-3-16-23> [in Russian].
- [5] Vasil'ev, Yu. V. (2006). Pishchevod Barretta: etiopatogeneza, diagnostika, lechenie bol'nykh [Barrett's esophagus: etiopathogenesis, diagnosis, treatment of patients]. *Tрудный пациент*, 4(7), 29-37. [in Russian].
- [6] Puchkov, K. V., Khabarova, E. V., Tishchenko, E. S., & Golubev, S. S. (2019). Rezul'taty primeneniya radiochastotnoi abyatsii v lechenii pishchevoda Barretta [Radiofrequency ablation results in treatment of Barrett's esophagus]. *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal*, 3(67), 10-19. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2019.3.10-19> [in Russian].
- [7] Baziev, A. M., Baksanov, Z. H., Glashev, T. J., Kalibatov, R. M., & Teuvov, A. A. (2018). Opyt videoendoskopicheskikh tekhnologii pri lechenii gryzh pishchevodnogo otverstyia diafrahmy i gastroezofageal'noi refluksnoi boleznii v usloviyakh mezhrayonnoi mnogoprofil'noi bol'nitsy [Experience with video-endoscopic technologies in the treatment of hernias hiatal and gastroesophageal reflux disease in terms on general hospital]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie*, (2), 68-73. <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2018-16015> [in Russian].
- [8] Nurczyk, K., Di Corpo, M. D., & Patti, M. G. (2021). Hiatal Hernia. In N. Zundel, W. S. Melvin, M. G. Patti, & D. Camacho (Eds.), *Be-*

- nign Esophageal Disease (pp. 59-71). Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-51489-1>
- [9] Rawlings, A., Soper, N. J., Oelschlager, B., Swanson, L., Matthews, B. D., Pellegrini, C., Pierce, R. A., Pryor, A., Martin, V., Frisella, M. M., Cassera, M., & Brunt, L. M. (2012). Laparoscopic Dor versus Toupet fundoplication following Heller myotomy for achalasia: results of a multicenter, prospective, randomized-controlled trial. *Surgical Endoscopy*, 26(1), 18-26. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1822-y>
- [10] Morales-Conde, S., Lopez Bernal, F., & Alarcón, I. (2021). Minimally Invasive Surgery of Paraesophageal Hernias. In M. Asunción Acosta, M. A. Cuesta, & M. Bruna (Eds.), *Atlas of Minimally Invasive Techniques in Upper Gastrointestinal Surgery* (pp. 39-47). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-55176-6_6
- [11] Novikov, V. N., Sandratskaya, A. V., Yakovleva, E. V., & Vologzhanina, L. G. (2018). Diagnostika i lechenie pishchevoda Barretta [Diagnostics and treatment of Barrett's esophagus]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B. V. Petrovskogo*, 6(2), 32-39. <https://doi.org/10.24411/2308-1198-2018-12004> [in Russian].
- [12] Malynovskyi, A. V., & Grubnik, V. V. (2017). Sravnenie laparoskopicheskoi nenatyazhnoi karkasnoi alloplastiki i plastiki oblegchennym setchatym implantatom gigantskikh gryzh pishchevodnogo otverstiya diafragmy: otvalennye rezul'taty prospektivnogo randomizirovannogo issledovaniya [Laparoscopic tension-free framed versus lightweight mesh repair for giant hiatal hernias: early results of prospective randomized trial]. *Khirurgiya Ukrainy*, (1), 23-29. [in Russian].
- [13] Li, Z., Zhang, R., Han, X., Li, C., Li, W., Li, C., & Ji, F. (2021). Clinical observation of different anti-reflux methods in the treatment of gastroesophageal reflux disease with hiatus hernia. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-199899/v1>
- [14] Yanes, M., Santoni, G., Maret-Ouda, J., Ness-Jensen, E., Färkkilä, M., Lyngge, E., Pukkala, E., Romundstad, P., Tryggvadóttir, L., von Euler-Chelpin, M., & Lagergren, J. (2021). Survival after antireflux surgery versus medication in patients with reflux oesophagitis or Barrett's oesophagus: multinational cohort study. *British Journal of Surgery*, 108(7), 864-870. <https://doi.org/10.1093/bjs/zxab024>
- [15] Renzi, A., Di Sarno, G., d'Aniello, F., Brillantino, A., Minieri, G., Coretti, G., Barbato, D., & Barone, G. (2021). Complete Fundus Mobilization Reduces Dysphagia After Nissen Procedure. *Surgical Innovation*, 28(3), 272-283. <https://doi.org/10.1177/1553350620971174>

Дослідження сироваток крові пацієнтів із лімфаденопатією на антитіла до збудників кліщових та інших інфекцій

М. А. Андрейчин^{ID}*^{C,E}, М. Т. Гук^{ID}^{B,D,A}, М. І. Шкільна^{ID}^{C,E},
К. Я. Штокайло^{ID}^B, М. М. Корда^{ID}^{C,F}

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

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

Ключові слова:

лімфатичні вузли,
Лайм-бореліоз,
гранулоцитарний
анаплазмоз
людини, інші
інфекції.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 38-43

*E-mail:

andreychyn@tdmu.edu.ua

Мета роботи – встановити частоту виявлення специфічних антитіл до збудників кліщових і низки інших інфекційних хвороб у сироватці крові пацієнтів із лімфаденопатією.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 68 хворих на лімфаденопатію, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в Тернопільській університетській лікарні та Тернопільському обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері. У дослідженні взяли участь 41 (60,3 %) жінка, 27 (39,7 %) чоловіків віком від 20 до 63 років.

Для серологічного підтвердження Лайм-бореліозу (ЛБ) використали двохетапну діагностику (ELISA, імуноблот); гранулоцитарного анаплазмозу людини та інших інфекційних хвороб, що можуть бути причиною лімфаденопатій, – реакцію непрямой імунофлуоресценції, зокрема мультиплексну, з використанням технології БІОЧИП.

Результати. Специфічні антитіла IgM і/або IgG до комплексу *B. burgdorferi* s. l. виявили в 45,6 % із 68 хворих. Надалі сироватку крові 33 пацієнтів із лімфаденопатією, яких обстежили на антитіла збудників ЛБ, досліджували на наявність специфічних IgM та IgG до *A. phagocytophilum*.

Позитивні результати пошуку хоча б одного класу антитіл тільки до *A. phagocytophilum* отримали в 24,2 % випадків, позитивні або проміжні результати тільки до *B. burgdorferi* s. l. – у 12,1 % пацієнтів, одночасно до обох збудників – у 60,6 %.

Антитіла до EBV-CA виявили в сироватці крові 46,9 % пацієнтів, *Parainfluenza virus type 1* – у 40,6 %, *HHV-6* – у 37,5 %, *HSV-1* – у 34,4 %, до *EBV-EA* і *Toxoplasma gondii* – у 31,3 %, до *Coxsackievirus type A9* і *HIV-2* – у 6,3 %.

Висновки. Антитіла до збудників Лайм-бореліозу виявили у третини пацієнтів із лімфаденопатією, ко-інфекцій Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини – більш ніж у половини обстежених. Окрім того, з різною частотою визначали специфічні антитіла до 18 збудників інших інфекційних хвороб. Майже половина позитивних результатів – антитіла до вірусу парогрипу першого типу й вірусу Епштейна-Барр.

Key words:

lymph nodes,
Lyme borreliosis,
human granulocytic
anaplasmosis, other
infections.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (1), 38-43

Detection of serum antibodies to tick-borne and other infections in patients with lymphadenopathy

M. A. Andreichyn, M. T. Huk, M. I. Shkilna, K. B. Shtokailo, M. M. Korda

The aim was to determine the prevalence of serum antibodies to tick-borne pathogens and other infectious agents in patients with lymphadenopathy.

Materials and methods. 68 patients with lymphadenopathy aged 20 to 63 years who received outpatient or inpatient treatment were followed up at Ternopil University Hospital and Ternopil Regional Clinical Dermatological and Venereological Dispensary. There were 41 women (60.3 %) and 27 men (39.7 %).

Two-stage serological detection (ELISA and immunoblot) was used for diagnosis of Lyme borreliosis (LB). Indirect immunofluorescence, including the BIOCHIP multiplex indirect immunofluorescence technique, was used for serological identification of human granulocytic anaplasmosis (HGA) and other infectious diseases, which could be associated with lymphadenopathy.

Results. In total, 45.6 % of 68 enrolled patients were positive for the presence of specific antibodies IgM and/or IgG against *B. burgdorferi* s. l. Further examination demonstrated the presence of specific serum anti-*A. phagocytophilum* antibodies IgM and/or IgG in 33 patients with lymphadenopathy.

It was found that 24.2 % of involved patients were positive for the presence of at least one type of anti-*A. phagocytophilum* antibodies; 12.1 % had positive or intermediate results only for *B. burgdorferi* s. l.; 60.6 % of patients were positive for the presence of antibodies against both pathogens.

46.9 % of patients were seropositive for *EBV-CA*, 40.6 % – for *Parainfluenza virus type 1*, 37.5 % – for *HHV-6*, 34.4 % – for *HSV-1*, 31.3 % – for *EBV-EA* and *Toxoplasma gondii*, 6.3 % – for *Coxsackievirus type A9* and *HIV-2*.

Conclusions. One-third of all involved patients with lymphadenopathy were positive for antibodies to *B. burgdorferi* s. l., causative agent of Lyme borreliosis. Co-infection of Lyme borreliosis and human granulocytic anaplasmosis was established in more than half of the patients. Besides, specific antibodies to 18 causative agents of other infectious diseases were detected with varying rate. Almost half of positive results detected were the antibodies to parainfluenza virus type 1 and Epstein-Barr virus.

Исследование сывороток крови больных лимфаденопатией на антитела против возбудителей клещевых и других инфекций

М. А. Андрейчин, М. Т. Гук, М. И. Шкильна, К. Я. Штокайло, М. М. Корда

Цель работы – определить частоту выявления специфических антител против возбудителей клещевых и ряда других инфекционных болезней в сыворотке крови пациентов с лимфаденопатией.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 68 больных, которые получали амбулаторное и стационарное лечение в Тернопольской университетской больнице и Тернопольском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере. В исследовании приняли участие 41 (60,3 %) женщина, 27 (39,7 %) мужчин в возрасте от 20 до 63 лет. Для лабораторного подтверждения Лайм-боррелиоза (ЛБ) использовали двухэтапную серологическую диагностику (ELISA, иммуноблот); гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и других инфекционных болезней, которые могли быть причиной лимфаденопатии, – реакцию непрямой иммунофлуоресценции, в том числе мультиплексную, с использованием технологии БИОЧИП.

Результаты. Специфические антитела IgM и/или IgG против комплекса *B. burgdorferi s. l.* обнаружены у 45,6 % из 68 больных. В дальнейшем сыворотку крови 33 пациентов с лимфаденопатией, обследованных на антитела против возбудителей ЛБ, исследовали на наличие специфических IgM и IgG против *A. phagocytophilum*. Положительные результаты поиска хотя бы одного класса антител только против *A. phagocytophilum* получены у 24,2 % обследованных, положительные или промежуточные результаты только против *B. burgdorferi s. l.* – у 12,1 % пациентов, одновременно против обоих возбудителей – у 60,6 %. Антитела против EBV-CA выявлены в сыворотке крови 46,9 % пациентов, *Parainfluenza virus type 1* – у 40,6 %, *HHV-6* – у 37,5 %, *HSV-1* – у 34,4 %, *EBV-EA* и *Toxoplasma gondii* – у 31,3 %, *Coxsackievirus type A9* и *HIV-2* – у 6,3 %.

Выводы. Антитела против возбудителей Лайм-боррелиоза обнаружили у трети пациентов с лимфаденопатией, ко-инфекции Лайм-боррелиоза и гранулоцитарного анаплазмоза человека – у более половины обследованных. Кроме того, с различной частотой выявляли специфические антитела против 18 возбудителей других инфекционных болезней. Почти половина положительных результатов – антитела против вируса парагриппа первого типа и вируса Эпштейна–Барр.

Ключевые слова:

лимфатические узлы, Лайм-боррелиоз, гранулоцитарный анаплазмоз человека, другие инфекции.

Запорожский медицинский журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 38-43

Під лимфаденопатією розуміють патологічний синдром, основний прояв якого – збільшення лімфатичних вузлів (локальне чи генералізоване). Хоча цей синдром загалом неспецифічний, його потенційними причинами можуть бути інфекційні, онкогематологічні, автоімунні хвороби [1,2].

Дослідження природи лимфаденопатії передбачає пошук імовірних інфекційних збудників (герпесвірусів, арбовірусів, хламідій, мікоплазм, токсоплазм, рикетсій тощо) та відповідних антитіл [3]. Цей синдром може супроводжувати кліщові інфекції, як-от Лайм-борреліоз (ЛБ) і гранулоцитарний анаплазмоз людини (ГАЛ), окремо або в поєднанні [4–6].

За даними фахової літератури, збудники кліщових інфекцій діагностують у понад 80 країнах; до 2050 р. вони можуть вразити 35 % населення планети [7,8]. Ми встановили зараженість 36,0 % кліщів, які здійснили напад на людей, збудниками таких кліщових інфекцій: *B. burgdorferi s. l.* – 19,2 % особин, *A. phagocytophilum* – 14,7 %, *B. miyamotoi* – 1,7 %, *Babesia spp.* – 0,3 %, у тому числі 3,8 % – кількома одночасно. Це підтверджує можливість виникнення в населення відповідних моно- і мікст-інфекцій [9].

Клініко-патогенетичну роль поєднаних кліщових інфекцій уперше визначили у 1990-х роках, тобто майже через 10 років після відкриття ЛБ. Доведено, що їхній патологічний синергізм може посилити перебіг ЛБ або спричинити додаткові прояви захворювання [10–12]. Тому одночасна лабораторна діагностика декількох інфекцій набуває особливої актуальності [13]. В їхній серологічній ідентифікації важливої уваги заслуговує метод мультиплексної непрямой імунофлуоресценції з використанням технології БІОЧИП, за допомогою якого одночасно можна виявити специфічні антитіла класів IgM та IgG до збудників багатьох хвороб вірусної, бактерійної та протозойної етіології.

Мета роботи

Встановити частоту виявлення антитіл до збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.* у пацієнтів із лимфаденопатією, використавши двохетапний метод діагностики (ІФА та імуноблот), до *A. phagocytophilum* і збудників низки інших інфекційних хвороб, що можуть стати причиною лимфаденопатії, – реакції непрямой імунофлуоресценції (РНІФ) із використанням технології БІОЧИП.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 68 хворих на лимфаденопатію, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в Тернопільській університетській лікарні та Тернопільському обласному клінічному шкірно-венерологічному диспансері. У дослідженні взяли участь 41 (60,3 %) жінка, 27 (39,7 %) чоловіків віком від 20 до 63 років. Жителі міста – 43 (63,2 %), села – 25 (37,8 %).

Робота є частиною українсько-польського проекту «Дослідження епідеміології, патогенезу, клініки та профілактики борреліозу» в рамках науково-дослідницьких проектів Європейського Союзу. Використали уніфіковану анкету-опитувальник, що розроблена науковцями ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України і Державної Вищої школи імені Папи Іоанна-Павла II (Państwowa Szkoła Wyższa im. Papieża Jana Pawła II w Białej Podlaskiej, м. Біла Підляська, Польща). За допомогою анкети визначали кількість нападів кліщів, місця присмоктування, скарги пацієнтів після нападів.

Для серологічного підтвердження Лайм-борреліозу використовувати двохетапну діагностику. На першому етапі визначали антитіла до антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватці крові пацієнтів методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем компанії Euroimmun AG (ФРН): антитіла класу М – тест-системою Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM),

Таблиця 1. Вміст специфічних антитіл IgM і/або IgG до збудників різних інфекцій у пацієнтів із лімфаденопатією (n = 32), %

Збудник	Групи				
	1	2	3	Загалом	
	<i>B. burgdorferi</i> s. l., n = 4	<i>A. phagocytophilum</i> , n = 8	<i>B. burgdorferi</i> s. l. + <i>A. Phagocytophilum</i> , n = 20	n = 32	
	абс.	абс.	абс.	абс.	%
HIV-1	1	1	2	4	12,5
HIV-2	0	1	1	2	6,3
HHV-6	2	1	9	12	37,5
Rubella virus	1	0	3	4	12,5
Measles virus	2	1	5	8	25,0
Mumps virus	2	1	5	8	25,0
Adenovirus type 3	1	0	4	5	15,6
Parainfluenza virus type 1	3	3	7	13	40,6
EBV-CA	2	3	10	15	46,9
EBV-EA	0	2	8	10	31,3
Toxoplasma gondii	1	1	8	10	31,3
Treponema pallidum	0	0	0	0	0
HSV-1	1	1	9	11	34,4
HSV-2	1	0	6	7	21,9
CMV	1	0	4	5	15,6
Coxsackievirus type B5	1	1	5	7	21,9
Coxsackievirus type A9	0	1	1	2	6,3
Bartonella hensalae	1	3	2	6	18,8
Chlamydia trachomatis	0	0	0	0	0
Chlamydia pneumoniae	1	1	4	6	18,8

класу G – Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG). Згідно з інструкцією виробника, результат ≥ 22 Од/мл вважали позитивним, 16–22 Од/мл – проміжним, ≤ 16 Од/мл – негативним. На другому етапі підтверджували позитивні та проміжні результати методом імунного блотингу з використанням тест-систем EUROLINE *Borrelia* RN-AT, Euroimmun AG (ФРН). Специфічні антитіла класів IgM та IgG до *A. phagocytophilum* виявляли методом непрямого імунофлуоресцентного аналізу, застосовуючи тест-систему компанії Focus Diagnostics (США).

Для виявлення специфічних антитіл до збудників інших інфекційних хвороб, що можуть бути причиною лімфаденопатій, використали тест-систему «Mosaic for Infectious Serology, Lymphadenitis profile 1 (IgM/IgG)» (EUROIMMUN, ФРН), вироблені за технологією БІОЧИП. Тест-системи містили антигени збудників 20 інфекційних хвороб: вірусів імунодифіциту людини (HIV-1/HIV-2), краснухи (*Rubella virus*), кору (*Measles virus*), паротиту (*Mumps virus*), аденовірусної інфекції (*Adenovirus type 3*), парагрипу (*Parainfluenza virus type 1*), інфекції Епштейна–Барр (*EBV-CA/EBV-EA*), простого герпесу 1 типу (*HSV-1*), простого герпесу 2 типу (*HSV-2*), герпесу 6 типу (*HHV-6*), цитомегаловірусу (*CMV*), вірусу Коксаки (*Coxsackievirus type B5/type A9*), збудника токсоплазмозу (*Toxoplasma gondii*), сифілісу (*Treponema pallidum*), бартонельозу (*Bartonella hensalae*) та хламідіозу (*Chlamydia trachomatis/Chlamydia pneumoniae*).

Результати

З-поміж опитаних 68 пацієнтів про напад кліща пам'ятали 47 (69,1 %) осіб, не пам'ятали – 21 (30,9 %), але появу скарг пов'язували з відвідуванням лісу, присадибних ділянок або міських парків.

Про одноразовий епізод нападу кліща повідомили 19 (40,4 %) із 47 осіб, дворазовий – 7 (14,9 %),

багаторазовий – 21 (44,7 %). Найчастіше, 25 (53,2 %) випадків, напад членистоногих траплявся в лісі, на садово-городніх ділянках – у 16 (34,0 %), у парковій зоні – у 4 (8,5 %) осіб; не змогли вказати місцевість, де стався напад, 2 (4,3 %) респонденти. Найчастіші місця присмокування кліщів – нижні кінцівки та ділянки тулуба ззаду – у 13 (27,7 %) і 7 (14,9 %) осіб відповідно; руки – у 6 (12,8 %); живіт – у 5 (10,6 %) опитаних. На одночасні різні локалізації нападів кліщів указали 16 (34,0 %) респондентів.

Самостійно збільшення лімфатичних вузлів виявив 31 (45,6 %) пацієнт, у 37 (54,4 %) осіб ці зміни діагностували лікарі під час об'єктивного огляду. Основні скарги хворих наведені на рис. 1.

За висновками двохетапного серологічного дослідження сироваток крові пацієнтів, позитивні або проміжні результати виявлення хоча б одного класу специфічних антитіл IgM і IgG зареєстрували в 31 (45,6 %) із 68 осіб. Надалі сироватки крові 33 пацієнтів із лімфаденопатією, яких попередньо обстежили на наявність збудників ЛБ, дослідили на специфічні антитіла IgM та IgG до *A. phagocytophilum*. Позитивні результати хоча б одного класу антитіл тільки до *A. phagocytophilum* отримали у 8 (24,2 %) осіб, позитивні або проміжні результати лише до *B. burgdorferi* s. l. – у 4 (12,1 %). Антитіла одночасно до збудників двох названих кліщових інфекцій виявили у 20 (60,6 %) респондентів. Тільки в 1 пацієнта не було антитіл жодного класу до цих інфекцій.

Надалі за допомогою методу мультиплексної непрямої імунофлуоресценції, використавши технологію БІОЧИП, здійснили пошук антитіл до збудників інших інфекцій, що могли бути причиною лімфаденопатії.

Залежно від наявності специфічних антитіл IgM і/або IgG до *B. burgdorferi* s. l. і *A. phagocytophilum*, 32 пацієнтів, які інфіковані збудниками ЛБ і ГАЛ, поділили на 3 групи: 1 – у сироватці крові виявили тільки антитіла

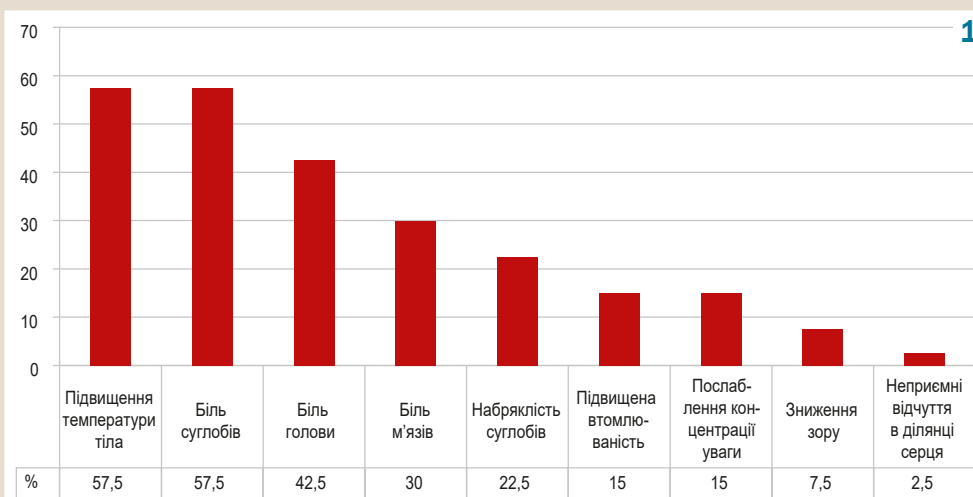
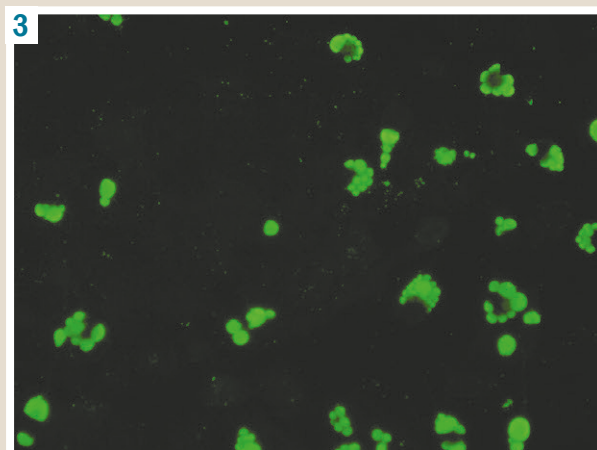
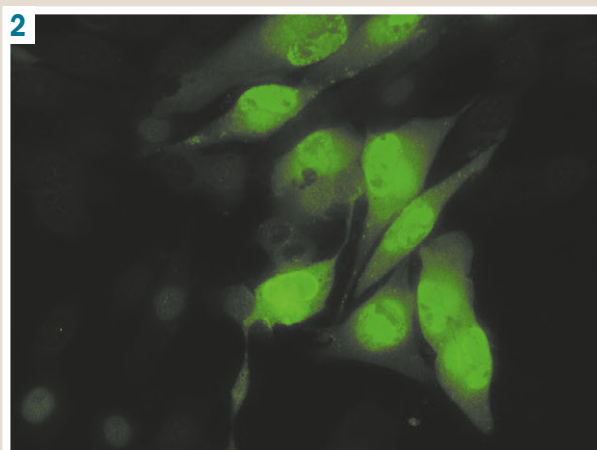


Рис. 1. Скарги пацієнтів із лімфаденопатією (n = 68), %.

Рис. 2. Світіння імунного комплексу антиген-антитіло CMV у сироватці крові хворої 3., 30 років. Діагноз: БЕФ ЛБ, гострий перебіг, РНІФ. Мікроскоп Olympus IX70, ок. $\times 10$, об. $\times 20$.

Рис. 3. Світіння імунного комплексу антиген-антитіло *Chlamydia pneumoniae* у сироватці крові хворого С., 52 роки. Діагноз: БЕФ ЛБ, гострий перебіг, РНІФ. Мікроскоп Olympus IX70, ок. $\times 10$, об. $\times 20$.



IgM та IgG до *B. burgdorferi* s. l.; 2 – хворі з IgM і/чи IgG тільки до *A. phagocytophilum*; 3 – особи, які мали анти-IgM і/чи анти-IgG до *B. burgdorferi* та *A. phagocytophilum* одночасно.

Діагностували специфічні антитіла до 18 із 20 збудників інших інфекційних хвороб, які містили тест-системи «Mosaic for Infectious Serology, Lymphadenitis profile 1 (IgM/IgG)». Найчастіше виявляли антитіла до EBV-CA – у 15 (46,9 %), Parainfluenza virus type 1 – у 13 (40,6 %), HHV-6 – у 12 (37,5 %), HSV-1 – в 11 (34,4 %), до EBV-EA і *Toxoplasma gondii* – по 10 (31,3 %) респондентів. Рідко (2 випадки) діагностували специфічні антитіла до Coxsackievirus type A9 і HIV-2 (табл. 1).

У пацієнтів 1 групи не було специфічних антитіл до HIV-2, EBV-EA, *Treponema pallidum* і *Chlamydia trachomatis*; у хворих 2 групи – до *Rubella virus*, *Adenovirus* type 3, HSV-2, CMV, *Treponema pallidum* і *Chlamydia trachomatis*; в обстежених 3 групи – до *Treponema pallidum* і *Chlamydia trachomatis*.

Результати визначення антитіл до збудників названих інфекцій оцінювали в полі зору флуоресцентного мікроскопа (Olympus IX70, ок. $\times 10$, об. $\times 20$; 40) за яскраво-зеленим світінням імунного комплексу антиген-антитіло, міченого флуоресцеїном, що специфічне для кожного зі збудників. До прикладу, комплекси антиген-антитіло, мічені флуоресцеїном проти аденовірусу,

утворювали дрібнозернисту цитоплазматичну флуоресценцію; імуноглобуліни проти вірусу Коксакі – зернисту, здебільшого цитоплазматичну флуоресценцію; IgM і/або IgG проти цитомегаловірусу – флуоресценцію у формі циліндричних або бобоподібних ділянок, що змінюються за розмірами, від майже однорідної до ретикулярної структури (тіла включення), яка може становити понад половину ядра (рис. 2).

Антитіла проти *Bartonella henselae* викликали грубозернисту флуоресценцію в цитоплазмі, антитіла проти *Chlamydia pneumoniae* та *Chlamydia trachomatis* – флуоресценцію тіл включення, розташованих у субстраті, що досліджували (рис. 3).

Обговорення

Пацієнтам із загальними симптомами, як-от: лихоманка, головний біль, кашель, озноб, – коли немає лабораторних даних про ЛБ, може бути встановлений неправильний діагноз або вони взагалі можуть залишатися без діагнозу щодо інших захворювань [14, 15]. Діагностика стає ще складнішою, коли ко-інфекції виникають у поєднанні з ЛБ чи ГАЛ, збудники яких передаються за допомогою трансмісивного механізму, адже інфікування патогенами, що не входять до цієї групи, відбувається незалежно від нападу кліща.

Клінічно важливі поєднані з ЛБ чи ГАЛ інфекції, що викликає збудниками *Bartonella henselae*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* та *Mycoplasma pneumoniae*. Моноінфекції, спричинені цими збудниками, можуть мати клінічні симптоми, подібні до ЛБ. Це стосується інфекцій, зумовлених *Bartonella henselae*, *Yersinia enterocolitica* та *Mycoplasma pneumoniae*. *Chlamydia trachomatis*, що викликають поліартрит; *Chlamydia pneumoniae* може не тільки викликати артрит, але й впливає на нервову систему та серце, а це ускладнює диференційний діагноз [12].

У фаховій літературі є повідомлення про одночасне виявлення антитіл до *B. burgdorferi* s. l. і *Babesia microti*, *Bartonella henselae*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Rickettsia akari*, *Coxsackievirus*, вірусу Епштейна–Барр, парвовірусу людини В19, *Mycoplasma fermentans* та *Mycoplasma pneumoniae* в пацієнтів із гарячкою [3,13].

Висновки

1. Дві третини пацієнтів із лімфаденопатією мали в анамнезі напади кліщів.

2. Антитіла до збудників Лайм-бореліозу виявили у третини пацієнтів із лімфаденопатією. Ко-інфекцію Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини діагностували в понад половини пацієнтів, яких обстежили. Окрім того, виявили специфічні антитіла до 18 збудників інших інфекційних хвороб, майже половина позитивних результатів – до вірусів парогрипу першого типу та Епштейна–Барр.

3. Метод мультиплексної непрямой імунофлуоресценції з використанням технології БІОЧІП у пацієнтів із лімфаденопатією є високоінформативним, оскільки дає змогу виявити специфічні антитіла класу IgM або IgG одночасно до 20 інфекційних збудників, здебільшого в різних поєднаннях. Використання цього методу дасть змогу точніше оцінити клінічне значення поліінфекцій і вжити відповідних лікувальних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Результати дослідження підтверджують доцільність продовження вивчення ролі Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини в розвитку лімфаденопатій.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України: «Моно- і змішані інфекції, що передаються кліщами, вдосконалення лікуально-діагностичних технологій і заходів біобезпеки», № держреєстрації 0120U104348.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.08.2021
Після доопрацювання / Revised: 25.08.2021
Прийнято до друку / Accepted: 23.09.2021

Відомості про авторів:

Андрейчин М. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, академік НАМН України.

ORCID ID: [0000-0003-0154-730X](https://orcid.org/0000-0003-0154-730X)

Гук М. Т., PhD-аспірантка каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0003-3323-6987](https://orcid.org/0000-0003-3323-6987)

Шкільна М. І., д-р мед. наук, доцент каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0002-2689-6349](https://orcid.org/0000-0002-2689-6349)

Штокайло К. Б., PhD-аспірантка каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0001-9360-1195](https://orcid.org/0000-0001-9360-1195)

Корда М. М., д-р мед. наук, професор, ректор Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0002-6066-5165](https://orcid.org/0000-0002-6066-5165)

Information about authors:

Andreichyn M. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenerology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Huk M. T., MD, PhD student, Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenerology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Shkilina M. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenerology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Shtokailo K. B., MD, PhD student, Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenerology, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Korda M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Rector of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Сведения об авторах:

Андрейчин М. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины, академик НАМН Украины.

Гук М. Т., PhD-аспирант каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Шкильна М. И., д-р мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Штокайло К. Б., PhD-аспирант каф. инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Корда М. М., д-р мед. наук, профессор, ректор Тернопольского национального медицинского университета имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Список литературы

[1] Maini R., Nagalli S. *Lymphadenopathy*. In StatPearls. StatPearls Publishing, 2021.

- [2] Lymphadenopathy during Lyme Borreliosis Is Caused by Spirochete Migration-Induced Specific B Cell Activation / S. S. Tunev et al. *PLOS PATHOGENS*. 2011. Vol. 7. Issue 5. P. e1002066. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002066>
- [3] Infectious Mononucleosis and Lyme Disease as Confounding Diagnoses: A Report of 2 Cases / T. M. Koester, J. K. Meece, T. R. Fritsche, H. M. Frost. *Clinical Medicine & Research*. 2018. Vol. 16. Issue 3-4. P. 66-68. <https://doi.org/10.3121/cm.2018.1419>
- [4] Scalp eschar and neck lymphadenopathy after tick bite (SENLAT) caused by Bartonella henselae in Korea: a case report / J. W. Seo et al. *BMC Infectious Diseases*. 2020. Vol. 20. Issue 1. P. 216. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4940-0>
- [5] Stinco G., Bergamo S. Impact of Co-Infections in Lyme Disease. *The Open Dermatology Journal*. 2016. Vol. 10. Issue 1. P. 55-61. <https://doi.org/10.2174/1874372201610010055>
- [6] Клименюк С. І., Романюк Л. Б., Шкілїна М. І. Сучасні уявлення про гранулоцитарний анаплазмоз людини. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 3. С. 4-9. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.3.8220>
- [7] Davidsson M. The Financial Implications of a Well-Hidden and Ignored Chronic Lyme Disease Pandemic. *Healthcare*. 2018. Vol. 6. Issue 1. P. 16. <https://doi.org/10.3390/healthcare6010016>
- [8] Kugeler K. J., Eisen R. J. Challenges in Predicting Lyme Disease Risk. *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3. Issue 3. P. e200328. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.0328>
- [9] Зараженість кліщів, відібраних від людей в Україні, збудниками деяких бактеріозів / М. І. Шкілїна та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т. 24. № 1. С. 195-201. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.26>
- [10] Tick-borne bacterial pathogens in southwestern Finland / J. J. Sormunen et al. *Parasites & Vectors*. 2016. Vol. 9. P. 168. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1449-x>
- [11] Differences and Similarities between Culture-Confirmed Human Granulocytic Anaplasmosis and Early Lyme Disease / G. P. Wormser et al. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013. Vol. 51. Issue 3. P. 954-958. <https://doi.org/10.1128/JCM.02929-12>
- [12] Berghoff W. Chronic Lyme Disease and Co-infections: Differential Diagnosis. *The Open Neurology Journal*. 2012. Vol. 6. Suppl. 1. P. 158-178. <https://doi.org/10.2174/1874205X01206010158>
- [13] Assessing the Need for Multiplex and Multifunctional Tick-Borne Disease Test in Routine Clinical Laboratory Samples from Lyme Disease and Febrile Patients with a History of a Tick Bite / K. Garg, T. S. Jokiranta, S. Filén, L. Gilbert. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2021. Vol. 6. Issue 1. P. 38. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6010038>
- [14] Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey / L. Johnson, S. Wilcox, J. Mankoff, R. B. Stricker. *PeerJ*. 2014. Vol. 2. P. e322. <https://doi.org/10.7717/peerj.322>
- [15] Early Disseminated Lyme Disease Masquerading as Mononucleosis: A Case Report / R. Tumminello et al. *The Journal of Emergency Medicine*. 2017. Vol. 53. Issue 6. P. e133-e135. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.09.005>

References

- [1] Maini, R., & Nagalli, S. (2021). *Lymphadenopathy*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [2] Tunev, S. S., Hastey, C. J., Hodzic, E., Feng, S., Barthold, S. W., & Baumgarth, N. (2011). Lymphadenopathy during Lyme Borreliosis Is Caused by Spirochete Migration-Induced Specific B Cell Activation. *PLOS PATHOGENS*, 7(5), Article e1002066. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002066>
- [3] Koester, T. M., Meece, J. K., Fritsche, T. R., & Frost, H. M. (2018). Infectious Mononucleosis and Lyme Disease as Confounding Diagnoses: A Report of 2 Cases. *Clinical Medicine & Research*, 16(3-4), 66-68. <https://doi.org/10.3121/cm.2018.1419>
- [4] Seo, J. W., Kim, C. M., Yun, N. R., Kim, D. M., Kim, S. S., Choi, S., & Chu, H. (2020). Scalp eschar and neck lymphadenopathy after tick bite (SENLAT) caused by Bartonella henselae in Korea: a case report. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), Article 216. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4940-0>
- [5] Stinco, G., & Bergamo, S. (2016). Impact of Co-Infections in Lyme Disease. *The Open Dermatology Journal*, 10(1), 55-61. <https://doi.org/10.2174/1874372201610010055>
- [6] Klymnyuk, S. I., Romanyuk, L. B., & Shkilina, M. I. (2017). Suchasni uivlennia pro hranulotsytarnyi anaplazmoz liudyny [Modern views about the granulocytic anaplasmosis of a man]. *Infektsiini khvoroby*, (3), 4-9. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.3.8220> [in Ukrainian].
- [7] Davidsson, M. (2018). The Financial Implications of a Well-Hidden and Ignored Chronic Lyme Disease Pandemic. *Healthcare*, 6(1), Article 16. <https://doi.org/10.3390/healthcare6010016>
- [8] Kugeler, K. J., & Eisen, R. J. (2020). Challenges in Predicting Lyme Disease Risk. *JAMA Network Open*, 3(3), Article e200328. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.0328>

Autonomic support of central hemodynamics and physical working capacity in female swimmers and runners in a one-year training cycle

Ye. L. Mykhaliuk¹*, V. V. Syvolap¹, Ye. Yu. Horokhovskiy²

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²Zaporizhzhia National University, Ukraine

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

Key words:

swimming at a distance of 50–200 m, running at a distance of 400 m, women, sport qualification from third-class to Master of Sports of International Class, heart rate variability, central hemodynamics, physical performance, periods of the training process.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (1), 44-48

*E-mail:
evg.mikhaliuk@gmail.com

The aim of the work is to assess dynamic changes in heart rate variability (HRV), central hemodynamics and physical performance in female swimmers at a distance of 50–200 meters and female runners at a distance of 400 meters in the preparatory and competitive periods of the training process.

Materials and methods. At the beginning of the preparatory period and at the end of the competitive period, 11 female swimmers were examined, including 1 athlete – Master of Sports of Ukraine (MSU), 7 athletes – Candidate Masters of Sports (CMS), 1 – first-class athlete, 2 – second-class athletes, and 22 female runners, including 1 athlete – Master of Sports of Ukraine of International Class (MSUIC), 3 athletes – Candidate Masters of Sports, 7 first-class athletes, 8 – second-class athletes and 3 – third-class athletes.

Time- and frequency domain methods of HRV analysis were used to assess the mechanisms of heart neurohumoral regulation. Central hemodynamic parameters were examined by an automated tetrapolar rheography according to W. Kubiček et al. (1970) modified by Yu. T. Pushkar et al. (1970). Physical working capacity (PWC) was measured using a submaximal PWC₁₇₀ test. The functional state index (FSI) was calculated according to the formula that we had proposed and patented.

Results. Analysis of HRV indices in female swimmers revealed the prevalence of parasympathetic influences in the competitive period. There was a central hemodynamics-related significant decrease in cardiac index (CI) in the competitive period, although its value corresponded to the eukinetic circulatory type (CT). The ratio of CTs was 18.2 %: 81.8 %: 0.0 %, hypokinetic, eukinetic and hyperkinetic CT, respectively, indicating a tendency towards eukinetic CT prevalence over hypokinetic one ($P = 0.075$) and the absence of athletes with physiologically unfavorable hyperkinetic CT. The PWC_{170kg} value increased by an average of 12.44 %, from $12.860 \pm 0.732 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ to $14.460 \pm 0.823 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($P = 0.002$), and FSI – of 22.21 % ($P = 0.0005$) and corresponding to “below average” score. In the competitive period, 2 CMS female athletes qualified for MSU, 1 first-class athlete qualified for CMS, and 2 second-class athletes achieved the first-class sport qualification.

Conclusions. Female swimmers demonstrated the significant prevalence of parasympathetic effects of the ANS, the tendency towards the eukinetic CT predominance and the absence of hyperkinetic CT, significantly increased PWC_{170kg} value by 12.44 % and FSI – by 22.21 % in the competitive period as compared with the preparatory period. The correlation analysis to assess both periods revealed the important relationship between heart rate (HR) and autonomic rhythm index (ARI), HR and indicator of the adequacy of regulation processes (IARP), indicating that training-induced bradycardia shifted the autonomic balance towards the predominance of the parasympathetic arm of the ANS. Decreased ARI caused the decrease in CI, resulting in the transformation of hyperkinetic CT into eukinetic one and the absence of physiologically unfavorable hyperkinetic CT in the athletes. The increased functional state of female swimmers in the competitive period helped to achieve improvements in their athletic performance.

Ключові слова:

плавання на дистанції 50–200 м, біг на дистанції 400 м, жінки, кваліфікація від III розряду до майстра спорту міжнародного класу, варіабельність серцевого ритму, центральна гемодинаміка, фізична працездатність, періоди тренувального процесу.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 44-48

Вегетативне забезпечення центральної гемодинаміки та фізичної працездатності плавчих і жінок-бігунів у річному циклі тренувального процесу

Є. Л. Михалюк, В. В. Сиволап, Є. Ю. Гороховський

Мета роботи – оцінювання динамічних змін показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), центральної гемодинаміки та фізичної працездатності у представниць плавання на дистанції 50–200 м і жінок-бігунів на 400 м у підготовчому і змагальному періодах тренувального процесу.

Матеріали та методи. На початку підготовчого та повторно наприкінці змагального періоду обстежили 11 плавчих (1 майстер спорту України, 7 кандидатів у майстри спорту (КМС), 1 першорозрядниця, 2 спортсменки II розряду) та 22 жінок-бігунів (1 майстер спорту України міжнародного класу, 3 КМС, 7 першорозрядниць, 8 спортсменок II розряду, 3 – III розряду).

Для оцінювання стану механізмів нейрогуморальної регуляції серця використовували математичний і спектральний методи аналізу ВСР. Центральну гемодинаміку вивчали методом автоматизованої тетраполярної реографії за W. Kubiček et al. (1970) у модифікації Ю. Т. Пушкар та співавт. (1970). Фізичну працездатність визначали з використанням субмаксимального тесту PWC₁₇₀. ІФС розраховували за формулою, що запропонована та запатентована авторами.

Результати. Аналіз показників ВСР у плавчих показав превалювання у змагальному періоді парасимпатичних впливів АНС. З боку центральної гемодинаміки у змагальному періоді, незважаючи на те, що величини серцевого індексу відповідали еукінетичному типу кровообігу (ТК), відбулося вірогідне зменшення СІ. Співвідношення між гіпокінетичним, еукінетичним і гіперкінетичним ТК – 18,2 %: 81,8 %: 0,0 % відповідно; отже, є тенденція до переважання еукінетичного ТК над гіпокінетичним ($p = 0.075$) і відсутності спортсменок із фізіологічно невідповідним гіперкінетичним ТК. Величина PWC_{170kg} збільшилася в середньому на 12,44 % (з $12.860 \pm 0.732 \text{ кгм} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ до $14.460 \pm 0.823 \text{ кгм} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$, $p = 0.002$), а ІФС – на 22,21 % ($p = 0.0005$), що відповідає оцінці «нижче середньої». У змагальному періоді 2 спортсменки кваліфікації КМС виконали норматив майстра спорту України, одна першорозрядниця стала КМС, а дві спортсменки, які мали II розряд, – першорозрядницями.

Висновки. У змагальному періоді, порівнюючи з підготовчим, у представниць плавання виявили вірогідне превалювання парасимпатичних впливів АНС, тенденцію до переважання еукінетичного ТК із відсутністю спортсменок із гіперкінетичним ТК, вірогідне підвищення $PWC_{170\text{кг}}$ на 12,44 % та ІФС на 22,21 %. Кореляційний аналіз, здійснений в обох періодах, показав важливий зв'язок між ЧСС і ВПР, ЧСС і ПАПР, а це свідчить, що брадикардія, яка розвивається під впливом фізичних тренувань, зміщує вегетативний баланс у бік переважання парасимпатичного відділу АНС. Зниження ВПР призводить до зменшення СІ, що спричиняє трансформацію гіперкінетичного ТК в еукінетичний, і відсутності спортсменок із фізіологічно невігідним гіперкінетичним ТК. Підвищення функціонального стану пловчих у змагальному періоді сприяло зростанню спортивних результатів.

Вегетативное обеспечение центральной гемодинамики и физической работоспособности пловчих и бегуний в годовом цикле тренировочного процесса

Е. А. Михалюк, В. В. Сыволап, Е. Ю. Гороховский

Цель работы – оценка динамических изменений показателей variability сердечного ритма, центральной гемодинамики и физической работоспособности у представительниц плавания на дистанции 50–200 м и бегуний на 400 м в подготовительном и соревновательном периодах тренировочного процесса.

Материалы и методы. В начале подготовительного и повторно в конце соревновательного периода обследовали 11 пловчих (1 мастер спорта Украины, 7 кандидатов в мастера спорта (КМС), 1 перворазрядница, 2 спортсменки II разряда) и 22 бегуний (1 мастер спорта Украины международного класса, 3 КМС, 7 перворазрядниц, 8 спортсменок II разряда и 3 – III разряда).

Для оценки состояния механизмов нейрогуморальной регуляции сердца использовали математический и спектральный методы анализа ВСР. Центральную гемодинамику изучали методом автоматизированной тетраполярной реографии по W. Kubiček et al. (1970) в модификации Ю. Т. Пушкаря и соавт. (1970). Физическую работоспособность определяли с использованием субмаксимального теста $PWC_{170\text{кг}}$. ИФС рассчитывали по формуле, предложенной и запатентованной авторами.

Результаты. Анализ показателей ВСР у пловчих показал превалирование в соревновательном периоде парасимпатических влияний АНС. Со стороны центральной гемодинамики в соревновательном периоде, несмотря на то, что величина сердечного индекса соответствовала эукинетическому ТК, произошло достоверное уменьшение СИ. Соотношение между гипокинетическим, эукинетическим и гиперкинетическим типом кровообращения (ТК) – 18,2 %: 81,8 %: 0,0 % соответственно, что свидетельствовало о тенденции к превалированию эукинетического ТК над гипокинетическим ($p = 0,075$) и отсутствию спортсменок с физиологически невыгодным гиперкинетическим ТК. Величина $PWC_{170\text{кг}}$ увеличилась в среднем на 12,44 % ($12,860 \pm 0,732 \text{ кгм} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ до $14,460 \pm 0,823 \text{ кгм} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$, $p = 0,002$), а ИФС – на 22,21 % ($p = 0,0005$) и соответствовал оценке «ниже средней». В соревновательном периоде 2 спортсменки квалификации КМС выполнили норматив мастера спорта Украины, одна перворазрядница стала КМС, а две спортсменки II разряда – перворазрядницами.

Выводы. В соревновательном периоде по сравнению с подготовительным у представительниц плавания выявили достоверное превалирование парасимпатических влияний АНС, тенденцию к превалированию эукинетического ТК с отсутствием спортсменок с гиперкинетическим ТК, достоверное повышение $PWC_{170\text{кг}}$ на 12,44 % и ИФС на 22,21 %. Корреляционный анализ, проведенный в обоих периодах, показал важную связь между ЧСС и ВПР, ЧСС и ПАПР, свидетельствующую о том, что развивающаяся под воздействием физических тренировок брадикардия смещает вегетативный баланс в сторону преобладания парасимпатического отдела АНС. Снижение ВПР обуславливает уменьшение СИ, приводящего к трансформации гиперкинетического ТК в эукинетический, и отсутствие спортсменок с физиологически невыгодным гиперкинетическим ТК. Повышение функционального состояния пловчих в соревновательном периоде способствовало росту спортивных результатов.

Ключевые слова:

плавание на дистанции 50–200 м, бег на дистанции 400 м, женщины, квалификация от III разряда до мастера спорта международного класса, variability сердечного ритма, центральная гемодинамика, физическая работоспособность, периоды тренировочного процесса.

Запорожский медицинский журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 44-48

The most important feature of sports medicine is dynamic functional variations in the state of athletes throughout a sports season with the most expressed shifts in the competitive period with their return to standards in the transition period, when athletes almost do not train [2]. This fact is of great interest for specialists in sports medicine since it allows tracing changes in the functional state of athletes in the one-year training cycle as their athletic performance improves [4]. However, many of these examinations are complicated by some organizational constraints arising from a lack of motivation among athletes who were already officially allowed to compete, or those participating in a sports training camp in another area, to be repeatedly examined with loading tests or additionally prior to the responsible start [9]. This would explain, among other things, the small number of athletes in the examined groups and relatively few of these studies [4–9].

In the available to us national and foreign sports medicine literature, we have not found studies on the dynamic

state of heart rate variability (HRV), central hemodynamics and physical performance in female swimmers at a distance of 50–200 meters. Therefore, as a comparison, we used data obtained from the examination of 400-meter female runners with corresponded sports qualifications.

Running was chosen for comparison to analyze and discuss the results based not on the gradations of sprinters or middle-distance runners, but on the time of maximum intensity exercise performed by athletes at a competitive distance and the predominance of cyclic exercise with anaerobic-glycolytic pathway in the training process.

Even though female swimmers compete in the range of event distances (from 50 to 200 meters), it is worth mentioning that a 100-meter distance is the most basic and frequent, which is covered in 58.50–133.5 s depending on the sports qualifications and swimming stroke. The selected for comparison female runners were qualified from MSIC to third-class athletes and covered the distance of 400 meters

in 51.35–107.0 s, this means that the time spent to cover the competitive distance could be considered equal.

Limited number of studies on the dynamic indices of HRV, central hemodynamics and physical performance in athletes during the preparatory and competitive periods of the training process as well as the lack of dynamic examinations among female swimmers have led us to conduct this study.

Aim

The aim of the work is to assess dynamic changes in HRV, central hemodynamics and physical performance in female swimmers at the distance of 50–200 meters and female runners at the distance of 400 meters in the preparatory and competitive periods of the training process.

Materials and methods

A sample ($n = 11$) was formed from the group of female swimmers ($n = 44$) qualifying Master of Sports of International Class (MSIC), Master of Sports (MS), Candidate Master of Sports (CMS), first- and second-class athletes. The mean age of the participants was 14.80 ± 0.44 years, the swimming experience was 7.30 ± 0.59 years. The athletes were examined at the beginning of the preparatory period and at the end of the competitive period in the one-year training cycle. At the beginning of the preparatory period, the group of female swimmers consisted of 1 athlete qualified for Master of Sports of Ukraine, 7 CMS athletes, 1 first-class athlete and 2 second-class athletes.

The comparison group was represented by 22 female runners at a distance of 400 m (mean age 16.80 ± 0.67 years, running experience – 4.40 ± 0.68 years). In the preparatory period of the training cycle, this group consisted of 1 MSIC athlete, 3 CMS athletes, 7 first-class athletes, 8 second-class athletes and 3 third-class athletes.

Time- and frequency domain methods of HRV analysis were used to assess the mechanisms of heart neurohumoral regulation, activity of segmental and suprasegmental levels of the autonomous nervous system (ANS) [4]. 5-min short-term ECG recordings were used in accordance with the International Standard [10].

ANS indicators were analyzed using stress-index (SI) as an integral indicator of HRV. According to the recommendation of R. M. Baevskii [1], vagotonia was verified if the SI was less than 50 relative units (r. u.), eutonia – if the SI was within the range of 51–99 r. u. and sympathicotonia – if the SI was more than 200 r. u.

Central hemodynamics was examined by an automated tetrapolar rheography according to W. Kubiček et al. (1970) Yu. T. Pushkar's et al. modified (1970). Stroke volume (SV) and cardiac output (CO), stroke volume index (SVI) and cardiac index (CI), systemic vascular resistance (SVR) and systemic vascular resistance index (SVRI) were calculated.

Physical working capacity (PWC) was measured using a common technique on a cycle ergometer via submaximal PWC₁₇₀ test [11], and a relative value of physical working capacity (PWC_{170/kg}) was calculated. The functional state index (FSI) was estimated according to the formula proposed and patented by the authors [9].

Statistical analysis was performed using Statistica 13 for Windows (StatSoft Inc., license No. JPZ8041382130ARCN10-J). All data were expressed as mean (M) $\pm$ standard error (m). The significance of differences was analyzed by two-tailed t-test. The difference between two subsets of data was considered statistically significant at a level of P (P-value) less than 0.05. Pairwise Pearson correlation was used to analyze the association between HRV indices, central hemodynamics and PWC parameters.

Results

It is known that the assessment of HRV is the most objective, informative and sensitive method for evaluating the functional state and sports physical preparedness.

Analysis of HRV indices in the preparatory and competitive periods of the training process among female swimmers showed a significant increase in mode (Mo) from 0.785 ± 0.040 s to 0.900 ± 0.058 s, ($P = 0.004$), representing the correspondence between the level of the cardiovascular system functioning, and a decrease in indicator of the adequacy of regulation processes (IARP) from 42.161 ± 4.500 %/s to 36.028 ± 4.011 %/s ($P = 0.038$), indicating a correspondence between the level of sinus node functioning and sympathetic activity. These two indices pointed out directly the prevalence of the parasympathetic influences of the ANS in the competitive period. The parasympathetic arm of the ANS tended to prevail based on changes in most of the other time-domain HRV indices, albeit not statistically significant. Thus, in the competitive period, there was a downward trend in amplitude mode (AMo) from 31.379 ± 2.700 % to 29.366 ± 2.365 % ($P = 0.182$), autonomic rhythm index (ARI) from 3.401 ± 0.182 1/s² to 3.307 ± 0.443 1/s² ($P = 0.752$), SI from 61.397 ± 22.781 r. u. to 51.875 ± 10.346 r. u. ($P = 0.124$).

According to the classification proposed by R. M. Baevskii [1], 4 athletes were identified with vagotonia (36.4 %), 6 athletes – with eutonia (54.5 %) and 1 athlete (9.1 %) – with sympathicotonia, thereby affirming the trend towards the prevalence of athletes with eutonia over vagotonics ($P = 0.574$) and sympathotonics ($P = 0.221$) in the preparatory period. In the competitive period, the ratio between the values of the autonomic tone was as follows: 54.5 %: 45.5 %: 0.0 %, vagotonics, eutonics and sympathotonics, respectively, so a favorable trend to the prevalence of vagotonics over eutonics was found ($P = 0.766$). A valuable finding was the absence of swimmers with SI values corresponding to sympathicotonia. In confirmation of the above, there was a predicted physiologically favorable downward trend in HR from 66.8 ± 3.85 bpm to 62.4 ± 2.95 bpm ($P = 0.067$) in the competitive period.

There was a central hemodynamics-related significant decrease in CI from 3.178 ± 0.168 to 2.958 ± 0.128 l·min⁻¹·m⁻² ($P = 0.05$) in the competitive period, although its value corresponded to the eukinetic circulatory type (CT). The percentage ratio of CT in the preparatory period was 18.2 %: 45.4 %: 36.4 %, hypokinetic, eukinetic and hyperkinetic CT, respectively, indicating a trend to the eukinetic CT domination over hypokinetic ($P = 0.502$) and hyperkinetic ones ($P = 0.785$). In the competitive period, the ratio between CT was 18.2 %: 81.8 %: 0.0 %, hypokinetic, eukinetic and hyperkinetic CT, respectively, demonstrating a trend

to the prevalence of eukinetic CT over hypokinetic one ($P = 0.075$) and the absence of athletes with physiologically unfavorable hyperkinetic CT.

In the competitive period, the relative value of PWC and FSI showed statistically significant shifts. So, the $PWC_{170/kg}$ value increased by an average of 12.44 %, from $12.86 \pm 0.732 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ to $14.46 \pm 0.823 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ ($P = 0.002$).

In the same period, the FSI increased from 4.957 ± 0.357 r. u. to 6.058 ± 0.406 r. u. or 22.21 % ($P = 0.0005$), and scored "below average", whereas its value corresponded to "low" score in the preparatory period. This was the result of a decrease in the number of female swimmers with "low" score from 9 (81.8 %) to 6 (54.5 %), and an increase in the number of female athletes with "below average" score from 2 (18.2 %) to 5 (45.5 %).

Correlation analysis between the examined parameters in the preparatory period revealed the presence of 21 statistically significant correlations. Positive correlations were found between HR and ARI ($r = 0.748$, $P = 0.008$), HR and IARP ($r = 0.790$, $P = 0.004$), HR and LF % ($r = 0.691$, $P = 0.019$), SVR and Mo ($r = 0.601$, $P = 0.05$), SVR and HF ($r = 0.631$, $P = 0.037$), SVR and HF % ($r = 0.716$, $P = 0.013$), SVRI and Mo ($r = 0.716$, $P = 0.013$), SVRI and HF ($r = 0.781$, $P = 0.005$), SVRI and HF % ($r = 0.688$, $P = 0.019$).

Negative correlations were revealed between HR and Mo ($r = -0.719$, $P = 0.013$), HR and HF ($r = -0.687$, $P = 0.02$), HR and HF % ($r = -0.779$, $P = 0.005$), SVI and IARP ($r = -0.596$, $P = 0.05$), SVR and AMo ($r = -0.597$, $P = 0.05$), SVR and ARI ($r = -0.797$, $P = 0.003$), SVR and IARP ($r = -0.758$, $P = 0.007$), SVR and LF % ($r = -0.623$, $P = 0.041$), SVR and LF/HF ($r = -0.612$, $P = 0.045$), SVRI and ARI ($r = -0.720$, $P = 0.012$), SVRI and IARP ($r = -0.734$, $P = 0.01$), SVRI and LF/HF ($r = -0.589$, $P = 0.05$).

The presence of 18 statistically significant correlations was revealed between the studied indicators in female swimmers in the competitive period. Positive correlations were between HR and ARI ($r = 0.645$, $P = 0.03$), HR and IARP ($r = 0.766$, $P = 0.006$), HR and LF % ($r = 0.627$, $P = 0.03$), SVI and HF ($r = 0.596$, $P = 0.05$), CI and ARI ($r = 0.675$, $P = 0.02$), SVR and D ($r = 0.586$, $P = 0.05$).

Negative correlation were found between HR and Mo ($r = -0.726$, $P = 0.01$), HR and variation range (D) ($r = -0.585$, $P = 0.05$), HR and HF ($r = -0.780$, $P = 0.005$), HR and HF % ($r = -0.627$, $P = 0.03$), CI and D ($r = -0.642$, $P = 0.03$), SVR and AMo ($r = -0.680$, $P = 0.02$), SVR and autonomic equilibrium index (AMo/D) ($r = -0.611$, $P = 0.04$), SVR and ARI ($r = -0.592$, $P = 0.05$), SVR and SI ($r = -0.644$, $P = 0.03$), SVRI and AMo ($r = -0.708$, $P = 0.01$), SVRI and AMo/D ($r = -0.654$, $P = 0.02$), SVRI and SI ($r = -0.668$, $P = 0.02$).

The dynamics of the athletic performance improvements in female swimmers during the one-year training cycle was interesting. In the competitive period, 2 CMS female athletes qualified for MSU, 1 first-class athlete qualified for CMS, and 2 second-class female athletes qualified for first-class athletes. Thus, by the end of the competitive period, there were 3 MSU athletes, 6 CMS athletes and 2 first-class athletes in the examined group.

The data of the 400-meter female runners in the preparatory period demonstrated the parasympathetic influence prevalence, the presence of CI values corresponding

to the eukinetic CT, the $PWC_{170/kg}$ value of $17.11 \pm 0.73 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, and FSI – 7.048 ± 0.34 r. u. In the competitive period, the parasympathetic influences of the ANS remained, there was a transformation of eukinetic CT into hypokinetic one with the hyperkinetic CT absence among athletes, an increase in the value of $PWC_{170/kg}$ to $19.72 \pm 0.74 \text{ kgm} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ and FSI – to 7.963 ± 0.330 r. u. Significant changes occurred in athletic performance, since at the end of the study, the distribution by sports qualification was as follows: 1 MSIC athlete, 1 MS athlete, 4 CMS athletes, 7 first-class athletes and 9 second-class athletes.

Discussion

As shown, female swimmers demonstrated significant prevalence of the parasympathetic influences of the ANS, the trend towards the predominance of eukinetic CT with the absence of hyperkinetic CT one, the significant increase in the relative value of PWC and FSI, some favorable correlations and improved athletic performance in the competitive period compared with the preparatory one.

From a sports physiology standpoint, we have considered the most important relationships between HR and ARI, HR and IARP, CI and ARI, CI and D, found in the preparatory and competitive periods in female swimmers. Training physical exercise resulted in the decreased resting HR in female swimmers, producing the preconditions for the decrease in ARI and IARP, which are involved in the autonomic balance, shifting it towards the parasympathetic regulation prevalence. Subsequently, we have seen the CI decreased to optimal values, increased number of female athletes with eukinetic CT due to the decreased number of female athletes with hyperkinetic CT.

In the competitive period compared with the preparatory one, 400-meter female runners ($n = 22$) showed very similar changes, which were reflected in certain enhancement of parasympathetic activity, transformation of eukinetic CT into hypokinetic one and the absence of runners with hyperkinetic CT, the significant increase in $PWC_{170/kg}$ by 15.25 % ($P < 0.05$) and FSI by 12.98 % ($P < 0.05$), as well as the increased number of athletes with "average" score of the functional state due to the decreased number of those with "low" and "below average" scores [5].

The correlation analysis to assess relationships in female runners revealed the associations between increased $PWC_{170/kg}$ and improved functional state with the decreased CI to the values corresponding to the hypokinetic CT and the SI corresponding to the parasympathetic effects of the ANS prevalence. And yet the main fact that occurred in the competitive period was the positive shifts in athletic performance among the 400-meter female runners.

Thus, the examination data analysis of female short-distances swimmers from the preparatory to the competitive period, compared with the data obtained in female 400-meter runners, was informative about the same reactions of the ANS, central hemodynamics, physical performance and the FSI. These included the increased parasympathetic effects of the ANS in the competitive period, the decreased CI to the values corresponding to physiologically more beneficial hypokinetic CT, the significantly increased physical performance and FSI values, and, most importantly, improved athletic performance.

Conclusions

1. Female swimmers demonstrated the significant prevalence of parasympathetic effects of the ANS, the tendency towards the eukinetic CT predominance and the absence of hyperkinetic CT, significantly increased PWC_{170/kg} value by 12.44 % and FSI – by 22.21 % in the competitive period as compared with the preparatory period.

2. The correlation analysis to assess both periods revealed the important relationships between HR and ARI, HR and IARP, indicating that training-induced bradycardia shifted the autonomic balance towards the predominance of the parasympathetic arm of the ANS.

3. Decreased ARI caused the decrease in CI, resulting in the transformation of hyperkinetic CT into eukinetic one and the absence of physiologically unfavorable hyperkinetic CT in the athletes.

4. The increased functional state of female swimmers in the competitive period helped to achieve improvements in their athletic performance since there were 3 MSU athletes, 6 CMS athletes and 2 first-class athletes by the end of study in the examined group.

5. The similar reactions of the ANS, central hemodynamics, physical performance and FSI were observed in female swimmers at the short distances of 50–200 meters and female 400-meter runners during the transition from the preparatory to the competitive period, which was due to the comparable time of maximum intensity exercise performed by athletes at competitive distances and the predominance of cyclic exercise with anaerobic-glycolytic pathway in the training process.

Prospects for further research are to study the impact of training loads on the indices of HRV, central hemodynamics and physical performance parameters in athletes of other sports from the preparatory to the competitive period of the training process.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.06.2021
Після доопрацювання / Revised: 11.07.2021
Прийнято до друку / Accepted: 20.08.2021

Information about authors:

Mykhaliuk Ye. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3607-7619](https://orcid.org/0000-0003-3607-7619)

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutic Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9865-4325](https://orcid.org/0000-0001-9865-4325)

Horokhovskiy Ye. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Physiology, Immunology and Biochemistry with the course of Civil Defence and Medicine, Zaporizhzhia National University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Михалюк Є. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Гороховський Є. Ю., канд. біол. наук, доцент каф. фізіології, імунології та біохімії з курсом цивільного захисту та медицини, Запорізький національний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Михалюк Е. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Гороховский Е. Ю., канд. биол. наук, доцент каф. физиологии, иммунологии и биохимии с курсом гражданской защиты и медицины, Запорожский национальный университет, Украина.

References

- [1] Baevskii, R. M., & Berseneva, A. P. (1997). Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevani [Assessment of adaptation capabilities of the organism and a risk of disease development]. *Meditsina*. [in Russian].
- [2] Karpman, V. L. (1980). Funktsional'naya diagnostika v sportivnoi meditsine [Functional diagnosis in sports medicine]. *Klinicheskaya meditsina*, 58(6), 3-7. [in Russian].
- [3] Mikhailov, V. M. (2002). Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda [Heart rhythm variability: practical experience of applying the method] (2nd ed.). Ivan. gos. med. akad [in Russian].
- [4] Mikhalyuk, Ye. L. (2015). Osoblyvosti naukovykh doslidzhen u sportyvni medytyni na suchasnomu etapi [Specifics of scientific research in sports medicine at the present stage]. *Zaporozhye medical journal*, (5), 82-84. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.5.53821> [in Ukrainian].
- [5] Mikhalyuk, Ye. L., Didenko, M. V., & Malakhova, S. N. (2016). Vplyv tsilorichnykh trenuvan na stan sertsevo-sudynnoi, avtonomnoi nervovoi systemy ta fizychnoi pratsездatnosti u zhynok-bihuniv na 400 metriv [Influence of yearlong training on the state of cardiovascular, autonomic nervous system and physical performance in female 400 meters runners]. *Pathologia*, (1), 54-60. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.1.71189> [in Ukrainian].
- [6] Mikhalyuk, E. L., Didenko, M. V., & Malakhova, S. N. (2016). Zminy intehrallykh pokaznykiv funktsionalnogo stanu lekhoatletiv-sprynteriv u richnomu tsykli trenuvalnogo protsesu [Change in integral functional status of female athletes-sprinters in the annual cycle of training process]. *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 20(2), 91-95 [in Ukrainian].
- [7] Mikhalyuk, Ye. L., Malakhova, S. N., & Didenko, M. V. (2016). Dynamichni sposterezhenia za vehetativnym zabezpechenniam tsentralnoi hemodynamiky ta fizychnoi pratsездatnosti bihuniv na dystantsii 400 metriv [Dynamic observation of vegetative support of central hemodynamics and physical performance in 400-m runners]. *Zaporozhye medical journal*, (1), 29-34. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.64052> [in Ukrainian].
- [8] Mikhalyuk, Ye. L., Malakhova, S. N., & Didenko, M. V. (2016). Shcho-rychni sposterezhenia za funktsionalnym stanom lekhoatletiv-sprynteriv [Yearlong observation of functional status of athletes-sprinters]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen*, 4(2), 201-208. [in Ukrainian].
- [9] Mykhaliuk, Ye. L., Syvolap, V. V., Horokhovskiy, Ye. Yu., & Potapenko, M. S. (2021). Effect of year-round training on parameters of heart rate variability, central hemodynamics and physical working capacity in short-distance swimmers. *Zaporozhye medical journal*, 23(3), 343-347. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.3.229452>
- [10] Karpman, V. L., Belotserkovskii, Z. B., & Gudkov, I. A. (1988). Testirovaniye v sportivnoi meditsine [Testing in sports medicine]. *Fizkul'tura i sport*. [in Russian].
- [11] (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93(5), 1043-1065. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>

Оцінювання ефективності фотодинамічної терапії хвороби Боуена вульви

В. В. Дунаєвська^{ID}*^{1,2,A-F}, Є. О. Горкавий^{ID}^{2,B,C}

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ, ²Національний інститут раку, м. Київ, Україна

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

У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жіночих статевих органів рак вульви посідає 4 місце (3–8 %), хоча це захворювання вважають рідкісним. У США щороку діагностують майже 4 тисячі нових випадків раку вульви, 850 жінок помирають від цієї онкопатології. В Україні щороку реєструють майже 650 нових випадків цього захворювання. Передраковим ураженням вульви, поряд із хворобою Педжета, є хвороба Боуена, що здатна прогресувати до плоскоклітинного раку. Один з ефективних методів лікування цієї хвороби в ділянці вульви – фотодинамічна терапія (ФДТ).

Мета роботи – оцінити ефективність і толерантність фотодинамічної терапії в жінок, у котрих діагностовано хворобу Боуена вульви (ХБВ).

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективне дослідження пацієнток із ХБВ тяжкого ступеня, які отримували лікування принципово новим методом – ФДТ із застосуванням системного фотосенсибілізатора фотолону. Під час і після ФДТ здійснили періопераційне знеболювання пацієнток і зменшення запального процесу за допомогою анальгетиків, місцевих анестетиків, а також периферичну блокаду статевого нерва (пудендальний блок).

Результати. У дослідженні взяли участь 23 жінки, середній вік – 38,1 року (діапазон – 30–54 роки). За результатами низки досліджень гістологічним і цитологічним методами, біопсії та вульвоскопії встановили діагноз ХБВ, що нині класифікований як плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви тяжкого ступеня. Лікування здійснили за допомогою фотодинамічної терапії. У 73,8 % пацієнток із ХБВ і зонами ураження слизової вульви на 25 %, 50 % і 100 % визначили повну відповідь на опромінення методом ФДТ після першої, другої та третьої серій процедури протягом від 3 місяців до 1–2 років спостереження. Часткова відповідь – у 13,1 % жінок, відсутність ефекту – також у 13,1 % випадків. У деяких пацієнток больові відчуття сягали рівня від помірного до інтенсивного.

Висновки. Незважаючи на невелику вибірку пацієнток із ХБВ, ФДТ із використанням як фотосенсибілізатора фотолону й оптимізованого режиму фотовипромінювання – потенційний терапевтичний органозберігальний варіант лікування хворих на плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви тяжкого ступеня. Втім необхідні наступні дослідження процедури ФДТ і вибору методу знеболювання в поєднанні з різними анальгетиками в пацієнток із високим відсотком ураження вульви.

Ключові слова:

рак вульви, хвороба Боуена вульви, фотодинамічна терапія, плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви тяжкого ступеня.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 49-55

*E-mail: katryxa11@meta.ua

An assessment of photodynamic therapy efficacy for the treatment of Bowen's disease of the vulva

V. V. Dunaievskaya, Ye. O. Horkavyy

Vulvar cancer occupied the 4th place (3–8 %) in the distribution of the malignant neoplasms of female genital organs, although this disease is considered to be rare. In the United States, about 4,000 new cases of vulvar cancer are diagnosed every year, and 850 women die from this cancer. An estimated 650 new cases of this disease are reported per year in Ukraine. One of the precancerous lesions of the vulva along with Paget's disease is Bowen's disease, which can progress to squamous cell carcinoma. Photodynamic therapy (PDT) is regarded as an effective method of this disease treatment in the vulva area.

The aim of this study was to assess the efficacy and tolerability of PDT in women with Bowen's disease of the vulva (BDV).

Materials and methods. A retrospective study of patients with high-grade Bowen's disease of the vulva, who were treated with a fundamentally new method of PDT using a systemic photosensitizer photolon, was carried out. During and after PDT, perioperative anesthesia and reduction of the inflammatory process were performed for patients with the help of analgesics, local anesthetics and peripheral blockade of the pudendal nerve (pudendal nerve block).

Results. 23 women with a mean age of 38.1 years (range 30–54 years) were included in the study. Based on a number of histological and cytological methods, biopsy and vulvoscopy, the diagnosis of BDV was established, which is currently classified as high-grade squamous intraepithelial lesion of the vulva. Treatment was performed with PDT.

The complete response rate of BDV patients with area percentage of the vulvar mucosa lesions of 25 %, 50 % and 100 % was 73.8 % following irradiation after the 1st, 2nd and 3rd series of PDT for 3 months to 1–2 years of follow-up. A partial response was achieved in 13.1 %, while no effect was also reported in 13.1 % of patients. In addition, some patients experienced pain of moderate to severe intensity.

Conclusions. Despite the small sample of BDV patients, PDT using both photolon as photosensitizer and an optimized photoirradiation regimen is a potential therapeutic organ-sparing treatment option for patients with high-grade squamous intraepithelial lesions of the vulva. However, there is still a need to study the PDT procedure and the anesthesia choice in combination with various analgesics for patients with a high area percentage of vulvar lesions.

Key words:

vulvar cancer, Bowen's disease, photodynamic therapy, high-grade squamous intraepithelial lesion.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (1), 49-55

Ключевые слова:

рак вульвы,
болезнь
Боуэна вульвы,
фотодинамическая
терапия,
плоскоклеточное
интраэпителиальное
поражение вульвы
тяжелой степени.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 49-55

Оценка эффективности фотодинамической терапии болезни Боуэна вульвы

В. В. Дунаевская, Е. А. Горкавый

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов рак вульвы занимает 4 место (3–8 %), хотя это заболевание считают редким. В США ежегодно диагностируют около 4 тысяч новых случаев рака вульвы, 850 женщин умирают от этой онкопатологии. В Украине ежегодно регистрируют примерно 650 новых случаев этого заболевания. Предраковым поражением вульвы, кроме болезни Педжета, является болезнь Боуэна, которая способна прогрессировать до плоскоклеточного рака. Один из эффективных методов лечения этой болезни в области вульвы – фотодинамическая терапия (ФДТ).

Цель работы – оценить эффективность и толерантность фотодинамической терапии у женщин, страдающих болезнью Боуэна вульвы (ББВ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование пациенток с болезнью Боуэна вульвы тяжелой степени, которые получали лечение принципиально новым методом – ФДТ с применением системного фотосенсибилизатора фотолонна. Во время и после ФДТ провели периоперационное обезболивание пациентов и уменьшение воспалительного процесса с помощью анальгетиков, местных анестетиков, а также периферическую блокаду полового нерва (пудендальный блок).

Результаты. В исследование включены 23 женщины, средний возраст – 38,1 года (диапазон – 30–54 года). По результатам ряда исследований гистологическим и цитологическим методами, биопсии и вульвоскопии установлен диагноз ББВ, которую классифицируют как плоскоклеточное интраэпителиальное поражение вульвы тяжелой степени. Лечение проводили с помощью фотодинамической терапии.

У 73,8 % пациенток с ББВ и зонами поражения слизистой вульвы на 25 %, 50 % и 100 % отмечен полный ответ на облечение методом ФДТ после первой, второй и третьей серий процедуры в течение от 3 месяцев до 1–2 лет наблюдения. Частичный ответ – у 13,1 % женщин, отсутствие эффекта – также в 13,1 % случаев. У некоторых пациенток болевые ощущения достигали уровня от умеренного до интенсивного.

Выводы. Несмотря на небольшую выборку пациентов с болезнью Боуэна вульвы, ФДТ с использованием как фотосенсибилизатора фотолонна и оптимизированного режима фотоизлучения – потенциальный терапевтический органосохраняющий вариант лечения пациенток с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением вульвы тяжелой степени. Однако необходимы дальнейшие исследования процедуры ФДТ и выбора метода обезболивания в сочетании с различными анальгетиками у больных с высоким процентом поражения вульвы.

У жінок вульва – найбільш тендітна ділянка, схильна до різних запалень та інфекцій. Серед онкогінекологічних захворювань четверте місце посідає саме рак вульви, що становить 3–8 % вперше виявлених випадків гінекологічного раку щорічно, у світі стандартизований показник цього захворювання на 100 000 тисяч жіночого населення дорівнює 0,88 (світовий стандарт, ASR). Щороку в Україні реєструють майже 650 нових випадків. У 2018 р. показник захворюваності становив 2,8 (1,1 на 100 000 тис. жіночого населення). Отже, рак вульви потребує особливої уваги в зв'язку з тяжкістю клінічного перебігу та низькою ефективністю лікування [1,2].

Інвазивний рак вульви частіше діагностують у жінок старшого віку (60 % хворих віком 56–70 років) з ендокринно-обмінними розладами. Преінвазивний рак вульви виявляють у молодших жінок – віком 35–40 років.

Хвороба Боуэна – одне з передракових уражень вульви, що згодом може прогресувати до плоскоклітинного раку, якщо не діагностувати і не лікувати на ранній стадії. Патологія вперше описана американським дерматологом Джоном Т. Боуеном у 1912 році, а в 1914 році названа його іменем [3]. Хвороба Боуэна – справжній плоскоклітинний рак *in situ* [4], що має потенціал прогресувати до плоскоклітинного раку. Він може розвинути на будь-якій ділянці шкірної поверхні або слизових оболонок, більшість із яких потрапляє під дію сонячних променів, рідше відбувається ураження вульви [5,6].

Точна причина розвитку хвороби Боуэна вульви (ХБВ) не відома. Втім із фахової літератури відомо про зв'язок із вірусом папіломи людини, оскільки у виникненні плоскоклітинного раку вульви важливу роль відіграє

інфікування тканин вульви вірусом папіломи людини (ВПЛ) 16, 18, 31 і 33 типів [7]. Але є хворі на рак вульви, в яких захворювання виникає на тлі ендокринно-обмінних порушень без клінічних і цитологічних ознак вірусної контамінації (койлоцитозу) [8].

У жінок із хворобою Боуэна спочатку може не бути явних симптомів, але з часом може з'явитися свербіж або відчуття печіння. Якщо вчасно не призначити лікування, у 10–12 % випадків може перерости в інвазивну карциному. Діагноз ґрунтується передусім на гістопатологічному дослідженні, а патологічними характеристиками є клітини Боуэна всього епідермісу [9]. Є низка способів лікування хвороби Боуэна: призначають хірургічну та деструктивну терапію, місцеве лікування, нехірургічні аблятивні методики.

Фотодинамічну терапію (ФДТ) найчастіше використовують для лікування поверхневого раку шкіри. ФДТ – неруйнівне безболісне лікування, що забезпечує хороші косметичні результати [10], а також ефективний метод лікування різних шкірних і нешкірних злоякісних новоутворень [11]. Цей спосіб обробки базується на утворенні високореактивних проміжних сполук кисню завдяки взаємодії між світлом і фотосенсибілізатором (ФС).

Незважаючи на доцільність і популярність, що посилюється, ФДТ вивчено недостатньо. У роботі G. Liu et al. опубліковано результати використання ФДТ для лікування хвороби Боуэна в ділянці вульви із залученням 5-амінолаевулінової кислоти та світлодіодного пристрою [12]. В іншому дослідженні показано, що використання ФДТ у монотерапії або в поєднанні з імківімодом послідовно – терапевтичний варіант при хворобі Боуэна, який пацієнти зазвичай добре переносять [13].

Мета роботи

Оцінити ефективність і толерантність фотодинамічної терапії в жінок, у котрих діагностовано хворобу Боуена вульви.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили в поліклінічному відділенні Національного інституту раку з лютого 2017 до лютого 2021 року. У дослідженні взяли участь 23 пацієнтки з ХБВ. Середній вік пацієнток – 38,1 року. Діагноз встановили на підставі анамнезу захворювання, клінічного огляду пацієнток, вульвоскопії та результатів морфологічного дослідження патологічно змінених тканин вульви.

Основні критерії залучення пацієнток у дослідження для проведення ФДТ – гістологічне підтвердження діагнозу, відсутність тяжкої супутньої патології та наявність письмової згоди на лікування. Всі лікувально-діагностичні маніпуляції здійснили після повного інформування пацієнток про фотосенсибілізатори, метод ФДТ, можливу користь і ризики, можливі побічні реакції та ускладнення, а також про терміни контрольних візитів і дотримання рекомендацій після лікування. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на лікування методом ФДТ. Усі маніпуляції виконали згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., переглянута у 2013 р.).

ФДТ заснована на використанні двох компонентів – фотосенсибілізатора (спеціального лікарського засобу) і лазерів, що генерують випромінювання певної довжини хвилі. Як ФС використовували лікарський засіб «Фотолон®» (РУП «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь) – комплекс тринатрієвої солі хлорину Е6 з низькомолекулярним полівінілпіролідом. ФС розчиняли у 200 мл фізіологічного розчину та вводили внутрішньовенно крапельно протягом 30 хвилин у концентрації 1,0–2,5 мг/кг маси тіла пацієнта в умовах затемненого приміщення [15].

ФДТ здійснювали через 3–4 години після закінчення інфузії ФС, використовуючи лазерний універсальний коагулятор «Ліка-хірург» («Фотоніка Плюс», Україна; довжина хвилі $\lambda = 660$ нм). Розмір полів фотовипромінювання – 1–4 см, кількість полів – від 2 до 5, потужність випромінювання – 0,4–1,0 Вт, експозиційна доза світла – 100–350 Дж/см². Тривалість сеансу залежала від ступеня поширення патологічних вогнищ і становила 10–60 хв залежно від кількості полів випромінювання. У зону фотовипромінювання входили нормальні тканини вульви з відступом від країв зони ураження не менше ніж 5 мм. Унаслідок високої чутливості зони фотовипромінювання для усунення больових відчуттів до/після сеансу ФДТ використовували премедикацію.

Переносність застосування ФДТ оцінювали на основі частоти та ступеня вираженості побічних реакцій і ускладнень лікування за аналізом критеріїв СТСАЕ (версія 3.0) [17,27].

Оцінку ефективності ФДТ визначали за наявністю/відсутністю скарг, даних візуального спостереження за зміною площі пролікованих патологічних вогнищ і результатів морфологічного дослідження через 3 і 6 місяців після лікування (критерії ВООЗ):

– повна відповідь (ПВ) – відсутність усіх ознак за-

хворювання після 100 % регресії патологічних вогнищ через 3 місяці після ФДТ, підтверджене через 6 місяців після лікування;

– часткова відповідь (ЧВ) – зменшення сумарного розміру патологічних вогнищ на 50 % і більше з наступною стабілізацією, встановлене через 3 місяці та підтверджене через 6 місяців після сеансу ФДТ;

– відсутність ефекту (ВЕ) – зменшення сумарного розміру патологічних вогнищ менше ніж на 50 %, стан без зменшення або збільшення площі патологічних вогнищ.

Результати

Клінічні особливості. У дослідженні взяли участь 23 жінки, середній вік пацієнток – 38,1 року (діапазон – 30–54 роки). У пацієнток спостерігали різні клінічні ознаки залежно від площі та численних фокусів ураження вульви тяжкого ступеня. 3-поміж жінок, яких залучили в дослідження, 4 пацієнтки мали 100 % площу ураження вульви, проходили послідовну серію процедур ФДТ (три курси з інтервалом 3 місяці); у 6 хворих ураження вульви при ХБВ становило 50 % (ФДТ 2 серії з інтервалом 3 місяці); у 13 обстежених ураження вульви становило 25 % (1 серія ФДТ).

Для кожного пацієнта здійснили повне обстеження для виявлення будь-якого основного злоякісного захворювання. Обстеження повторювали в різний час протягом тривалого періоду спостереження за пацієнтами. Як відомо, інтраепітеліальні неоплазії вульви важкого ступеня (vulvar intraepithelial neoplasia high-grade squamous intraepithelial lesion, VIN HSIL) – ураження вульви, що характеризуються гістологічними ознаками плоскоклітинної дисплазії та cancer in situ. Тому встановили діагноз плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження вульви тяжкого ступеня (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), який підтвердили за допомогою гістологічного методу діагностики. Найбільшу інформативну цінність має морфологічне дослідження біопсійного матеріалу. Тому остаточний діагноз встановили за результатами біопсії. Всім пацієнткам зробили також тест на ВПЛ, УЗД органів малого таза, вульвоскопію та дерматоскопію. Вульвоскопія в разі патології вульви дає змогу уточнити діагноз й визначити ділянку з найхарактернішими змінами для прицільної біопсії.

За результатами досліджень, пацієнтам із діагностованою внутрішньоepітеліальною неоплазією вульви звичайного типу призначали ФДТ. Інтраепітеліальна вульварна неоплазія звичайного типу пов'язана з вірусом папіломи людини, розвивається і на волосистій, і на неволосистій частині шкіри вульви, може проникати у прилеглі волосяні фолікули і/або сальні залози. Дисплазія диференційованого типу не пов'язана з вірусом папіломи людини і розвивається на тлі потоншення слизової оболонки або лейкоплакії.

Періопераційне знеболювання під час і після ФДТ. Як відомо, під час ФДТ під впливом променя лазера на фотосенсибілізатор фотолон, який накопичується в клітинах, відбувається фізична реакція, що супроводжується некрозом патологічних тканин. У результаті починається місцевий запальний процес, що триває майже 21 добу залежно від площі ураження

Таблиця 1. Результати лікування пацієнок із ХБВ високого ступеня тяжкості методом ФДТ

Кількість пацієнок, %	Доза фотовипромінювання, Дж/см ²	Доза фотолону, яку отримали пацієнти, мГ/кг	Оцінка ефективності через певний інтервал часу спостереження		
			3 міс.	6 міс.	1–4 роки
8,7	100	1,0	ВЕ	ВЕ	ВЕ
8,7	100	1,0	ЧВ	ЧВ	ЧВ
4,4	350	1,0	ЧВ	ЧВ	ЧВ
4,4	150	1,0	ЧВ	ЧВ	ПВ
4,4	130	1,0	ВЕ	ВЕ	ВЕ
17,5	350	2,5	ПВ	ПВ	ПВ
4,4	350	2,5	ЧВ	ПВ	ПВ
39,6	350	2,5	ПВ	ПВ	ПВ
4,4	350	2,5	ЧВ	ПВ	ПВ
4,4	350	2,5	ЧВ	ЧВ	ПВ

ПВ: повна відповідь; ЧВ: часткова відповідь; ВЕ: відсутність ефекту.

Таблиця 2. Еволюція клінічної відповіді у хворих (%) із зонами ураження 50 % та 100 % після серії лікування ФДТ з інтервалом 3 місяці

Зона ураження, %	Серії відповіді 1 (3 міс.)	Серії відповіді 2 (6 міс.)	Серії відповіді 3 (9 міс.)
50	ПВ (8,7 %)	ПВ (13,1 %)	–
	ЧВ (13,1 %)	ЧВ (8,7 %)	–
	ВЕ (4,4 %)	ВЕ (4,4 %)	–
100	ПВ (8,7 %)	ПВ (13,1 %)	ПВ (17,5 %)
	ЧВ (8,7 %)	ЧВ (4,4 %)	–

тканин, імунної відповіді й індивідуальних особливостей організму. Вульва та промежина іннервуються чутливими і моторними волокнами статевого нерва (*n. pudendus*), тому запальний процес у цій ділянці супроводжує сильний, нерестерпний, іноді неконтрольований біль, що має змішану запальну та нейропатичну природу, може істотно порушувати самопочуття пацієнтки. Враховуючи ефективність блокади статевого нерва для знеболювання [25], вирішено здійснити пудендальну блокаду, поєднану з нестероїдним протизапальним (етерококсид 60 мг/добу) і протисудомним (прегабалін 150–300 мг/добу) препаратами, на етапі до або після ФДТ як компонентами протизапальної терапії та лікування болювого синдрому, за рекомендаціями щодо лікування нейропатичного болю [27].

Усім 23 пацієнткам призначили протизапальну терапію та лікування болювого синдрому під час або після ФДТ. Хворих поділили на 3 групи: група А (n = 9) – блокада статевого нерва за 4 години перед ФДТ, до введення фотолону; група Б (n = 2) – блокада статевого нерва через 48–72 години після ФДТ; контрольна група В (n = 12) – без пудендального блока. Всіх пацієнок проконсультував анестезіолог, їм зробили загальний аналіз крові та дали дозвіл на проведення блокади. Усі жінки із груп А, Б і В перед ФДТ отримували декскетопрофен 50 мг внутрішньовенно для премедикації. Після процедури пацієнтки груп А і Б отримували етерококсид 60 мг/добу та прегабалін 150–300 мг/добу, місцеві анестетики (лідокан) як компреси або крем протягом 14–21 днів. У контрольній групі В після ФДТ пацієнтки отримували ібупрофен у дозі 200 мг 1 раз на 6 годин. У групі А 4 пацієнткам під час ФДТ додатково ввели опіоїдний анальгетик фентаніл 50 мкг внутрішньовенно для комфортнішого перебігу інтраопераційного періоду; 1 пацієнтці групи Б ФДТ проведена під загальною внутріш-

ньовенною анестезією пропофолом. Блокаду статевого нерва виконали в асептичних умовах під контролем ультразвукового апарату «MINDRAY» DC-80, застосували нейростимулятор «Stimuplex» HNS 12 із довжиною голки 100 мм [24]. Для периферичної блокади застосовували бупівакаїн 0,5 % 12,0 мл (60 мг) із дексаметазоном 4 мг на кожен нерв. Обирали задній доступ до пудендального нерва в ділянці сідниць [25,26].

Аналіз результатів здійснювали через 14–21 день після ФДТ за допомогою анкети опитування, яку пацієнтки заповнювали з першої доби після блокади. Інтенсивність болю пацієнтки оцінювали за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) від 1 до 10.

Результати знеболювання. Інтенсивність болю під час ФДТ у групі А становила 3 бали за шкалою ВАШ. Тривалість сенсорної анестезії після блокади – у межах 6–9 годин, у середньому становила 7,5 години у групах А та Б. Пацієнткам групи А не вводили пропофол під час ФДТ, на відміну від груп Б і В. Відчуття болю з'являлось через 25–48 годин після блокади, в середньому становило 36 годин у групах А та Б.

Інтенсивність болю після ФДТ за шкалою ВАШ – у межах 4–6 балів, у середньому становило 5 балів у групах А та Б після відновлення болю протягом 14–21 доби; це менше на 50 % порівняно з контрольною групою В. Тривалість протизапальної терапії та застосування анальгетиків – 14–21 день. Усі пацієнтки груп А та Б не мали скарг на нерестерпний, неконтрольований біль після двобічної блокади статевого нерва, незважаючи на закінчення дії місцевого анестетика після анестезії. Повторну блокаду не призначали. Всі пацієнтки спостерігали покращення самопочуття після блокади у післяопераційному періоді на тлі протизапальної терапії та лікування болю. Ускладнень під час і після блокади не було.

У контрольній групі В інтенсивність болю під час ФДТ пацієнтки оцінювали від 5 до 10 балів, у середньому – 7 балів; це у 2,5 раза більше порівняно з групами А та Б. Тому у 2 пацієнок групи В ФДТ проведена під загальною внутрішньовенною анестезією пропофолом. Інтенсивність болю групи В за шкалою ВАШ після ФДТ становила 5–10 балів, у середньому – 7,5 бала; це на 50 % більше порівняно з групами А та Б.

Застосування пудендального блока в поєднанні з різними анальгетиками (етерококсид 60 мг і прегабалін 150–300 мг) для періопераційного знеболювання під час і після ФДТ є ефективнішим для контролю болю в пацієнтках з ураженням вульви порівняно з контрольною групою.

Клінічна відповідь. Визначали різні клінічні картини вульварної інтраепітеліальної неоплазії високого ступеня. В одних пацієнок були висипання, представлені припіднятими бляшками з чіткими контурами. Колір бляшок варіював – білясті чи еритематозні. Формувалися бородавчасті поверхні або ерозії. У 10–15 % випадків HSIL представлені пігментними висипаннями, їхні особливості – наявність сфокусованих уражень вульви (характерна для майже 40 % пацієнок), а також мультицентричний характер патологічного процесу. У 60 % жінок найчастіший суб'єктивний симптом – свербіж. Із прогресуванням хвороби визначали біль і дизурію. Після закінчення сеансу ФДТ у всіх пацієнок спостерігали помірно виражений набряк ділянки патологічних

тканин, що зазнали фотодинамічного впливу. Протягом 1–5 діб після лікування визначали початок формування зони фотохімічного некрозу темно-коричневого або чорного кольору.

Протягом спостереження тривалістю 3, 6 місяців і до 1 року в пацієнток із передпухлинними захворюваннями вульви спостерігали ремісію клінічних симптомів захворювання (свербіж у ділянці вульви) в пролікованих патологічних вогнищах.

У таблиці 1 наведено результати клінічної відповіді в пацієнток із ХБВ (HSIL) після ФДТ протягом 4 років спостереження.

За даними таблиці 1, у понад 70 % хворих на внутрішньоепітеліальну неоплазію вульви звичайного типу (HSIL) та з зонами ураження 25 %, 50 % і 100 % спостерігали повну регресію патології (ПВ) після опромінення методом ФДТ. Недостатня ефективність застосування методу ФДТ у пацієнток із ХБВ пов'язана з використанням дози ФС фотолону 1,0 мг/кг та експозиційної дози світловипромінювання 100–150 Дж/см² (ЧВ у 13,1 % хворих через 1 рік після ФДТ), а в трьох інших випадках (13,1 %) відсутність ефекту зафіксували після застосування ФС фотолону в концентрації 1,0 мг/кг та експозиційної дози фотопромінювання 100–130 Дж/см². Застосування терапевтичних доз фотолону 2,5 мг/кг та експозиційної дози світла 350 Дж/см² призвело до ПВ уже через 3–6 місяців після сеансу ФДТ.

Відомості, що наведені в таблиці 2, описують клінічну відповідь у пацієнток із ХБВ, зонами ураження 50 % і 100 % та послідовною серією процедур ФДТ через 3 місяці (2 та 3 серії лікування відповідно).

Надалі під час спостереження 43,5 % пацієнток мали наступні серії ФДТ: 26,1 % – одну серію, 17,4 % – дві серії ФДТ у зв'язку зі 100 % площею ураження слизової оболонки вульви. В одній пацієнтки (4,4 %) з 50 % зоною ураження слизової після другої серії ФДТ спостерігали покращення стану з ЧВ до ПВ протягом 3–6 місяців після процедури. У двох інших випадках після повторної процедури ФДТ зміни не відбулися (ВЕ в одній пацієнтки, ЧВ – в іншій), ймовірно, через використання нижчих доз фотолону та фотопромінювання. В одній пацієнтки після третьої серії ФДТ із застосуванням вищих доз фотолону та опромінення спостерігали покращення реакції (ПВ).

Обговорення

3-поміж 23 пацієнток із ХБВ, залучених у дослідження, після лікування за допомогою методу ФДТ протягом 4 років спостереження позитивні результати зареєстрували у 17 (74 %) жінок – повну відповідь, ураження слизової оболонки вульви в них становило 25–100 %. У 2 пацієнток визначили часткову відповідь на ФДТ, у 2 хворих не було змін після процедури.

ХБВ – одне з передпухлинних захворювань вульви, що характеризується вираженою дезорганізацією з ядерно-клітинним атипізмом на глибину понад 2/3 багатошарового плаского епітелію. Подібні зміни епітелію, що поширюються на весь пласт, визначають як *cancer in situ*.

Аналіз джерел фахової літератури з питань лікування передпухлинних захворювань вульви показав, що досі немає абсолютного методу лікування, що ха-

рактеризувався б очевидними перевагами над іншими методами та запобігав би рецидивам захворювання.

Консервативні заходи в лікуванні дистрофії вульви не відповідають вимогам етіопатогенетичної спрямованості, оскільки повністю не усувають головні патоморфологічні та патофізіологічні зміни в організмі, притаманні ураженням вульви. Ці методи лікування мають низьку ефективність і, як правило, спрямовані лише на усунення симптомів захворювання.

На думку більшості авторів, найефективніший метод лікування захворювань вульви, особливо при всіх операбельних формах раку вульви, – хірургічний, який застосовують самостійно або в плані комбінованої та комплексної терапії [14–16]. Незважаючи на те, що показники виживаності після хірургічних операцій високі, через великий обсяг операції у хворих часто виникали серйозні ускладнення: в ранньому післяопераційному періоді – нагноєння й розходження країв рани, у пізньому – постійний набряк нижніх кінцівок (лімфостаз), психосексуальні проблеми [17]. Органозберігальне хірургічне лікування не призначають хворим із нейродистрофічними процесами, багатовогнищевою та дифузною лейкоплакією, множинними кондиломами, папіломами вульви, а також із вульварною інтраепітеліальною неоплазією або початковим раком.

ФДТ, якій останнім часом у фаховій літературі приділяють чималу увагу, – сучасний органозберігальний метод лікування [18,19]. Перевага ФДТ полягає в можливості застосування для хворих із вираженою супутньою патологією, коли є протипоказання до хірургічного лікування. На думку О. В. Чулкової та співавторів, метод є малоінвазивним, дає змогу досягти хорошого косметологічного ефекту, на відміну від лазероапоризації та лазерної коагуляції ділянок вульви з передпухлинними ураженнями [23].

У роботі А. М. Сдвижкова і співавторів [20] показано: застосування розробленого та впровадженого в практику методу ФДТ при передпухлинних захворюваннях (дисплазії), раку вульви *in situ*, раку вульви I ст. супроводжувалося повною регресією диспластичних процесів у 95 % випадків, зникненням свербежу, позитивною динамікою в зонах лейкоплакії та краурозу, повною регресією пухлини у 92 % хворих, часткової – у 8 % (підтверджено результатами морфологічного дослідження). У дослідженні R. Ran et al. [21] визначено ефективність і безпеку ФДТ із використанням 5-амінолевулінової кислоти (ALA-ФДТ) для лікування плаского внутрішньо-епітеліального ураження шийки матки. 49 із 54 пацієнтів, поділених на групи з діагнозами HSIL, LSIL та група зі стійкою інфекцією вірусу папіломи людини високого ризику, отримали 6 сеансів лікування з показником ремісії 50 %, 63 % та 71 % відповідно за групами. Авторів не спостерігали серйозні побічні явища та системні побічні ефекти під час лікування.

ФДТ із 5-амінолевуліновою кислотою призначали 62 пацієнткам, котрих залучили в дослідження Liu Guangzhi et al. [22]. Ураження класифіковані як 24 випадки LSIL, 13 випадків HSIL, 12 випадків VAIN, 2 випадки VIN та 11 випадків VL. Здійснили 3–6 сеансів ALA-ФДТ з інтервалом у 10 днів. Після 6-місячного спостереження ефективні показники LSIL, HSIL, VAIN, VIN та VL становили 87,5 %, 92,3 %, 91,7 %, 100,0 % та 100,0 %.

У роботі Ye-Kyu Park et al. [23] 22 пацієнти з діагнозами CIN 2 (4 випадки, 18,2 %), CIN 3 (15 випадків, 68,2 %), інвазивний рак шийки матки (3 випадки, 13,6 %) отримували ФДТ із використанням ФС фотофрину та діодного лазера 630 нм. Повну ремісію спостерігали у 20 пацієнтів. Це дослідження рекомендує ФДТ як новий спосіб менеджменту пацієнтів із передпухлинними ураженнями, включаючи карциному *in situ* та відносно ранній інвазивний рак шийки матки.

Зважаючи на відомості фахової літератури та результати власного дослідження, можна припустити, що ФДТ – ефективний метод лікування передракових захворювань вульви, що супроводжується больовим синдромом різної інтенсивності змішаного характеру (запальної та нейропатичної природи), особливо виражений у місцях промежини, потребує ефективної анальгезії шляхом поєднання регіонарних методів знеболювання з різними анальгетиками під час та після процедури.

Висновки

1. Наведено досвід використання методу ФДТ у лікуванні пацієнтів з інтраепітеліальною неоплазією вульви високого ступеня.

2. Результати показали, що ефективність застосування методу залежить від дози ФС фотолону та експозиційної дози фотовипромінювання. 70 % пацієнток мали повну відповідь при введенні 2,5 мк/кг фотолону та при дії фотовипромінювання з експозиційною дозою світла 350 Дж/см² незалежно від розміру зони ураження слизової вульви та відповідно серії курсів ФДТ.

3. Метод ФДТ лікування – потенційна альтернатива серед неінвазивних методів лікування на рівні хірургічного втручання.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні наступні дослідження щодо шляхів зменшення проявів больового синдрому в пацієнтів, вибору оптимального методу періопераційного знеболювання під час і після ФДТ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 20.09.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2021

Відомості про авторів:

Дунаєвська В. В., канд. мед. наук, лікар онколог-гінеколог, Національний інститут раку, м. Київ; старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка

О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0003-2949-7623

Горкавий С. О., канд. мед. наук, анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії, Національний інститут раку, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8203-2054

Information about authors:

Dunaievska V. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Endocrine Gynecology Department, State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O. M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine"; oncologist-gynecologist of the National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine.

Horkavyye Ye. O., MD, PhD, anesthesiologist, Department of Anesthesiology and Intensive Care of the National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Дунаевская В. В., канд. мед. наук, доктор онколог-гинеколог, Национальный институт рака, г. Киев; старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика

Е. М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Горкавый Е. А., канд. мед. наук, анестезиолог отделения анестезиологии и интенсивной терапии, Национальный институт рака, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Capria A., Tahir N., Fatehi M. *Vulva Cancer*. In StatPearls. StatPearls Publishing, 2021.
- [2] Rogers L. J., Cuella M. A. Cancer of the vulva. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*. 2018. Vol. 143. Issue S2. P. 4-13. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12609>
- [3] Bowen's disease of vulva: A rare case of vulvar premalignant disorder / J. Mishra et al. *Clinical Cancer Investigation Journal*. 2020. Vol. 9. Issue 5. P. 210-211. <https://doi.org/10.4103/ccij.ccij.61.20>
- [4] Successful treatment of genital Bowen's disease with imiquimod 5% cream / C. Kishi et al. *International Journal of STD & AIDS*. Vol. 26. Issue 10. P. 752-754. <https://doi.org/10.1177/0956462414553615>
- [5] Goyal T., Varshney A., Solanki R. Co-existence of extramammary Paget's disease and Bowen's disease of vulva. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2014. Vol. 80. Issue 6. P. 530-533. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.144170>
- [6] Photodynamic Therapy for Bowen's Disease of the Vulva Area / H. K. Kang et al. *Annals of Dermatology*. 2014. Vol. 26. Issue 2. P. 241-245. <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.2.241>
- [7] Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges / L. N. Hoang, K. J. Park, R. A. Soslow, R. Murali. *Pathology*. 2016. Vol. 48. Issue 4. P. 291-302. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.02.015>
- [8] Paget's Disease of the Vulva Treated with Imiquimod: Case Report and Systematic Review of the Literature / A. Dogan et al. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2017. Vol. 82. Issue 1. P. 1-7. <https://doi.org/10.1159/000449158>
- [9] Tratamiento de la enfermedad de Bowen con terapia fotodinámica y ventajas de la aplicación secuencial de imiquimod tópico / A. M. Victoria-Martínez et al. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2017. Vol. 108. Issue 2. P. e9-e14. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.02.017>
- [10] Жаров А. В., Колесникова Е. В., Пенжоян Г. А. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018. Т. 25. № 6. С. 78-82. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-78-82>
- [11] A prospective study of photodynamic therapy for cervical squamous intraepithelial lesion / R. Ran, M. Wang, X. Li, Q. Liu. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021. Vol. 34. P. 102185. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102185>
- [12] 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: an effective treatment modality for female precancerous lesions: experience of a single center / G. Liu et al. *17th International Photodynamic Association World Congress*. 2019. Vol. 11070. P. 1107023. <https://doi.org/10.1117/12.2525244>
- [13] Park Y. K., Park C. H. Clinical efficacy of photodynamic therapy. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2016. Vol. 59. Issue 6. P. 479-488. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.479>
- [14] Yang E. J., Kong C. S., Longacre T. A. Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. *Advances in Anatomic Pathology*. 2017. Vol. 24. Issue 3. P. 136-150. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000149>
- [15] Ultrasound-Guided Pudendal Nerve Block at the Entrance of the Pudendal (Alcock) Canal: Description of Anatomy and Clinical Technique / T. F. Bendtsen et al. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2016. Vol. 41. Issue 2. P. 140-145. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000355>
- [16] Abrahamse H., Hamblin M. R. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochemical Journal*. 2016. Vol. 473. Issue 4. P. 347-364. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>
- [17] Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions / D. van Straten et al. *Cancers*. 2017. Vol. 9. Issue 2. P. 19. <https://doi.org/10.3390/cancers9020019>
- [18] Kessel D., Oleinick N. L. Cell Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy: An Update. *Photochemistry and Photobiology*. 2018. Vol. 94. Issue 2. P. 213-218. <https://doi.org/10.1111/php.12857>

- [19] Procesy komórkowe oraz odpowiedzi immunologiczne na terapię fotodynamiczną w onkologii / M. Kubiak, L. Łysenko, H. Gerber, R. Nowak. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2016. Vol. 70. P. 735-742. <https://doi.org/10.5604/17322693.1208196>
- [20] Некоторые сведения об организации, диагностике и лечении рака гортаноглотки в г. Москве / А. М. Сдвижков и др. *Сибирский онкологический журнал*. 2014. № 6. С. 82-83.
- [21] A prospective study of photodynamic therapy for cervical squamous intraepithelial lesion / R. Ran, M. Wang, X. Li, Q. Liu. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021. Vol. 34. P. 102185. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102185>
- [22] Self-eating and self-defense: autophagy controls innate immunity and adaptive immunity / G. Liu, Y. Bi, R. Wang, X. Wang. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013. Vol. 93. Issue 4. P. 511-519. <https://doi.org/10.1189/jlb.0812389>
- [23] Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы / О. В. Чулкова, Е. Г. Новикова, В. В. Соколов, Е. А. Чулкова. *Практическая онкология*. 2006. Т. 7. № 4. С. 197-204.
- [16] Abrahamse, H., & Hamblin, M. R. (2016). New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochemical Journal*, 473(4), 347-364. <https://doi.org/10.1042/BJ20150942>
- [17] van Straten, D., Mashayekhi, V., de Bruijn, H. S., Oliveira, S., & Robinson, D. J. (2017). Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers*, 9(2), Article 19. <https://doi.org/10.3390/cancers9020019>
- [18] Kessel, D., & Oleinick, N. L. (2018). Cell Death Pathways Associated with Photodynamic Therapy: An Update. *Photochemistry and Photobiology*, 94(2), 213-218. <https://doi.org/10.1111/php.12857>
- [19] Kubiak, M., Łysenko, L., Gerber, H., & Nowak, R. (2016). Procesy komórkowe oraz odpowiedzi immunologiczne na terapię fotodynamiczną w onkologii. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 70, 735-742. <https://doi.org/10.5604/17322693.1208196>
- [20] Sdvizhkov, A. M., Paches, A. I., Kozhanov, L. G., Shatskaya, N. Kh., & Belov, E. N. (2014). Nekotorye svedeniya ob organizatsii, diagnostike i lechenii raka gortanoglotki v g. Moskve [Some information on arranging diagnosis and treatment of laryngopharyngeal cancer in the Moscow city]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, (6), 82-83. [in Russian].
- [21] Ran, R., Wang, M., Li, X., & Liu, Q. (2021). A prospective study of photodynamic therapy for cervical squamous intraepithelial lesion. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 34, Article 102185. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102185>
- [22] Liu, G., Bi, Y., Wang, R., & Wang, X. (2013). Self-eating and self-defense: autophagy controls innate immunity and adaptive immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, 93(4), 511-519. <https://doi.org/10.1189/jlb.0812389>
- [23] Chulkova, O. V., Novikova, E. G., Sokolov, V. V., & Chulkova, E. A. (2006). Diagnostika i lechenie fonovykh i predrakovykh zabolevaniy vul'vy [Diagnosis and treatment of pre-existing and precancerous lesions of the vulva]. *Prakticheskaya onkologiya*, 7(4), 197-204. [in Russian].

References

- [1] Capria, A., Tahir, N., & Fatehi, M. (2021). *Vulva Cancer*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [2] Rogers, L. J., & Cuello, M. A. (2018). Cancer of the vulva. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 143(S2), 4-13. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12609>
- [3] Mishra, J., Pandia, A., Padhy, A., Mahapatra, M., Mohapatra, J., Nayak, B., Paria, J., & Giri, S. (2020). Bowen's disease of vulva: A rare case of vulvar premalignant disorder. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 9(5), 210-211. https://doi.org/10.4103/ccij.ccij.61_20
- [4] Kishi, C., Shimizu, A., Kato, M., Amano, H., & Ishikawa, O. (2015). Successful treatment of genital Bowen's disease with imiquimod 5% cream. *International Journal of STD & AIDS*, 26(10), 752-754. <https://doi.org/10.1177/0956462414553615>
- [5] Goyal, T., Varshney, A., & Solanki, R. (2014). Co-existence of extramammary Paget's disease and Bowen's disease of vulva. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 80(6), 530-533. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.144170>
- [6] Kang, H. K., Yun, J. H., Son, Y. M., Roh, J. Y., & Lee, J. R. (2014). Photodynamic Therapy for Bowen's Disease of the Vulva Area. *Annals of Dermatology*, 26(2), 241-245. <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.2.241>
- [7] Hoang, L. N., Park, K. J., Soslow, R. A., & Murali, R. (2016). Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. *Pathology*, 48(4), 291-302. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.02.015>
- [8] Dogan, A., Hilal, Z., Krentel, H., Cetin, C., Hefler, L. A., Grimm, C., & Tempfer, C. B. (2017). Paget's Disease of the Vulva Treated with Imiquimod: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 82(1), 1-7. <https://doi.org/10.1159/000449158>
- [9] Victoria-Martínez, A. M., Martínez-Leborans, L., Ortiz-Salvador, J. M., & Pérez-Ferriols, A. (2017). Tratamiento de la enfermedad de Bowen con terapia fotodinámica y ventajas de la aplicación secuencial de imiquimod tópico. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 108(2), e9-e14. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.02.017>
- [10] Zharov, A. V., Kolesnikova, E. V., & Penzhoyan, G. A. (2018). Problemy diagnostiki i lecheniya bol'nykh s fonovymi protsessami i opukholevoi patologiei vul'vy [Problems of diagnosis and treatment of patients with background processes and tumor pathology of the vulva]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, 25(6), 78-82. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-6-78-82> [in Russian].
- [11] Ran, R., Wang, M., Li, X., & Liu, Q. (2021). A prospective study of photodynamic therapy for cervical squamous intraepithelial lesion. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 34, Article 102185. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102185>
- [12] Liu, G., Lu, X., Yang, L., Chen, G., Cheng, L., Mao, B., Zhao, Z., & Yang, Q. (2019). 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy: an effective treatment modality for female precancerous lesions: experience of a single center. *17th International Photodynamic Association World Congress*, 11070, Article 1107023. <https://doi.org/10.1117/12.2525244>
- [13] Park, Y. K., & Park, C. H. (2016). Clinical efficacy of photodynamic therapy. *Obstetrics & Gynecology Science*, 59(6), 479-488. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.479>
- [14] Yang, E. J., Kong, C. S., & Longacre, T. A. (2017). Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. *Advances in Anatomic Pathology*, 24(3), 136-150. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000149>
- [15] Bendtsen, T. F., Parras, T., Moriggi, B., Chan, V., Lundby, L., Buntzen, S., Dalgaard, K., Brandsborg, B., & Børglum, J. (2016). Ultrasound-Guided Pudendal Nerve Block at the Entrance of the Pudendal (Alcock) Canal: Description of Anatomy and Clinical Technique. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 41(2), 140-145. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000355>

Classification of stressful factors associated with COVID-19 pandemic and quarantine among Ukrainian military personnel

N. V. Danilevska *

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

stress, risk factors, COVID-19, pandemic, quarantine, health disorders, military.

Zaporizhzhie
medical journal
2022; 24 (1), 56-60

*E-mail:
legennant@gmail.com

The COVID-19 pandemic and quarantine have caused psychological distress, which has led to mental and physical health problems and changes in the behavior patterns of many people. It is known that the cause of such stress in the civilian population is not a pandemic or quarantine in general, but only some of their components. However, although COVID-19 pandemic and quarantine can provoke health disorders also in military personnel, stressful factors directly triggering these disorders have not yet been identified.

Aim: to identify the immediate stressors that threaten Ukrainian military personnel health during the COVID-19 pandemic and quarantine.

Materials and methods. The study was conducted at the Zaporizhzhia Military Hospital and Zaporizhzhia State Medical University between March 2020 and May 2020. A total of 25 military personnel hospitalized during this period were examined. Clinical, psychopathological, psychological examinations were conducted. The Fear of COVID-19 Scale was also used.

Results. The stressful factors associated with the COVID-19 pandemic and quarantine, which had provoked health disorders in military personnel, have been identified and systematized into four groups: vital fears, social fears, domestic and organizational stress, abstract experiences. All these groups have been also described here.

Conclusions. Identification of psychogenic factors will help to determine targets for psychotherapy and reduce the negative effects of the COVID-19 pandemic and quarantine and prevent a decline in fighting capacity.

Ключові слова:

стрес, фактори ризику, COVID-19, пандемія, карантин, розлади здоров'я, військовослужбовці.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 56-60

Класифікація стресових факторів, пов'язаних із пандемією COVID-19 та карантинном, серед військовослужбовців української армії

Н. В. Данілевська

Пандемія COVID-19 і карантин стали для багатьох людей причиною психологічного дистресу, який спровокував порушення психічного, фізичного здоров'я та поведінкових патернів. Відомо, що причиною такого стресу в популяції цивільних людей є не пандемія та карантин загалом, а тільки окремі їхні компоненти. Незважаючи на те, що пандемія COVID-19 і карантин можуть провокувати погіршення здоров'я військовослужбовців також, стресогенні фактори, що безпосередньо викликали ці розлади у військовослужбовців, досі не встановлені.

Мета роботи – виявити безпосередні стресові фактори, що є причиною погіршення стану здоров'я українських військовослужбовців під час пандемії COVID-19 і карантину.

Матеріали та методи. Дослідження здійснили на базі Запорізького військового госпіталю та Запорізького державного медичного університету в період з березня до травня 2020 року. Обстежили військовослужбовців, які були госпіталізовані в цей період, – 25 осіб. Здійснили клінічне, клініко-психопатологічне, психодіагностичне дослідження. Під час дослідження використовували Шкалу страху COVID-19.

Результати. Виявили та систематизували стресові фактори пандемії COVID-19 і карантину, що спровокували розлади здоров'я у військовослужбовців. Визначили та описали 4 групи чинників: життєві страхи; соціальні страхи; домашній та організаційний стрес; абстрактні переживання.

Висновки. Ідентифікація психогенних чинників допоможе визначити мішені психотерапії та зменшити негативні наслідки пандемії COVID-19 і карантину, запобігти зниженню боєздатності армії.

Ключевые слова:

стресс, факторы риска, COVID-19, пандемия, карантин, расстройства здоровья, военнослужащие.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 56-60

Классификация стрессовых факторов, связанных с пандемией COVID-19 и карантинном, среди военнослужащих украинской армии

Н. В. Данилевская

Пандемия COVID-19 и карантин стали для многих людей причиной психологического дистресса, который спровоцировал нарушение психического и физического здоровья и поведенческих паттернов. Известно, что причиной такого стресса в популяции гражданских лиц является не пандемия и карантин в целом, а лишь отдельные их компоненты. Несмотря на то, что пандемия COVID-19 и карантин также способны провоцировать ухудшение здоровья военнослужащих, стрессогенные факторы, которые непосредственно вызвали эти расстройства у военнослужащих, до сих пор не установлены.

Цель работы – установить непосредственные стрессовые факторы, которые являются причиной ухудшения состояния здоровья украинских военнослужащих во время пандемии COVID-19 и карантина.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе Запорожского военного госпиталя и Запорожского государственного медицинского университета в период с марта по май 2020 года. Обследовали всех военнослужащих, которые были

госпитализированы в этот период, – 25 лиц. Проведено клиническое, клинко-психопатологическое, психодиагностическое исследование. В ходе работы использовали Шкалу страха COVID-19.

Результаты. Выявили и систематизировали стрессовые факторы пандемии COVID-19 и карантина, которые спровоцировали расстройства здоровья у военнослужащих. Выделили и описали 4 группы факторов: жизненные страхи; социальные страхи; домашний и организационный стресс; абстрактные переживания.

Выводы. Идентификация психогенных факторов поможет определить мишени психотерапии и уменьшить негативные последствия пандемии COVID-19 и карантина, предупредить снижение боеспособности армии.

In late 2019, an outbreak of acute respiratory syndrome and atypical pneumonia was first reported in Wuhan and then spread across the population of China. It was proven later that its causative agent was Coronavirus strain SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). This disease was named Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [1].

COVID-19 provoked an epidemic in China, and later, the outbreak was declared by the WHO as a Public Health Emergency of International Concern on 30 January 2020, and the beginning of a pandemic was announced on March 11, 2020 [2].

There were many deaths due to the COVID-19 and no specific treatment. The health care system in many countries was not ready for this large number of cases [3].

Unprecedented anti-epidemic measures have been implemented in many countries around the world and were named as quarantine measures [4,5].

These restrictions affected people's lives resulting in significant changes in their usual lifestyle.

There was no information about the origin of SARS-CoV-2. This has caused a lot of misinformation about the virus origin, COVID-19, and quarantine in the media [6].

All these factors associated with the pandemic and quarantine influenced the behavior patterns, psychological well-being, and population health of the countries. Reports of human health deterioration associated with the pandemic and quarantine began to appear from the beginning of 2020 and has increased in numbers. But all these observations refer to the civilian population [7–9].

In the context of Ukraine, the impact of the COVID-19-related pandemic and quarantine on the health of military personnel is of great importance. The Anti-terrorist operation, and then the Joint Forces Operation due to the Russian aggression, has been carried out in Ukraine since 2014 [10,11]. Therefore, the identification of factors affecting the fighting capacity of the army is relevant.

Aim

To identify the immediate stressors that threaten Ukrainian military personnel health during the COVID-19 pandemic and quarantine.

Materials and methods

The study was conducted at the Zaporizhzhia Military Hospital and Zaporizhzhia State Medical University between March 2020 and May 2020. This was the period of the first and strongest quarantine restrictions in Ukraine.

The study was approved by the Medical Ethics Committee of Zaporizhzhia State Medical University. All participants gave their informed consent to participate in the study.

It was a single-center prospective clinical trial. A total of 25 military personnel hospitalized during this period were examined. Of them, 14 military personnel, aged 38.86 ± 2.08 years, who had COVID-19 pandemic and quarantine-related health disorders were selected. Military personnel did not suffer from COVID-19, but they had stress associated with the COVID-19 pandemic and quarantine, which was an important criterion.

The Fear of COVID-19 Scale (FCV-19S, D. K. Ahorsu et al., 2020) was used to determine the level of COVID-19 fear. It is a seven-item reliable and valid psychometric scale that includes items related to somatic and psychological experiences triggered thoughts and information about COVID-19 [12].

A semi-structured psychological interview was conducted based on the list of questions developed. The patients were interviewed about their knowledge regarding COVID-19; the source of information about COVID-19; the frequency of receiving information; their attitude towards the COVID-19 pandemic and quarantine; changes in their well-being and life due to the pandemic; their thoughts or situations associated with the COVID-19 pandemic and quarantine influencing well-being; their attitude towards the possibility of contracting the virus; their expectations about the consequences in all spheres of life in case of SARS-CoV-2 infection; their assessment of the risk to be infected both in and outside the army, and factors influencing their opinion.

Based on the results of analysis covering the military personnel complaints, answers to questions, conversations, memories, and spontaneous statements, the COVID-19 pandemic- and quarantine-related experiences, which were timed to coincide with health deterioration, were selected and systematized.

Mental, facial, and ethological correlates with COVID-19 pandemic- and quarantine-related experiences were also looked at to understand the significance of these experiences for patients in provoking the COVID-19-related stress.

Analysis was done using Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J). The methods of descriptive, mathematical, and medical statistics were used in the statistical process. Structural analysis and synthesis to identify causal relationships between the studied data were applied. Spearman's correlation coefficient ($r(s)$) was also calculated to identify correlations between markers. AP-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

The structure of negative thoughts and anxiety which induced the COVID-19 pandemic- and quarantine-related stress and health disorders in the Ukrainian army military personnel were studied. All COVID-19 pandemic- and

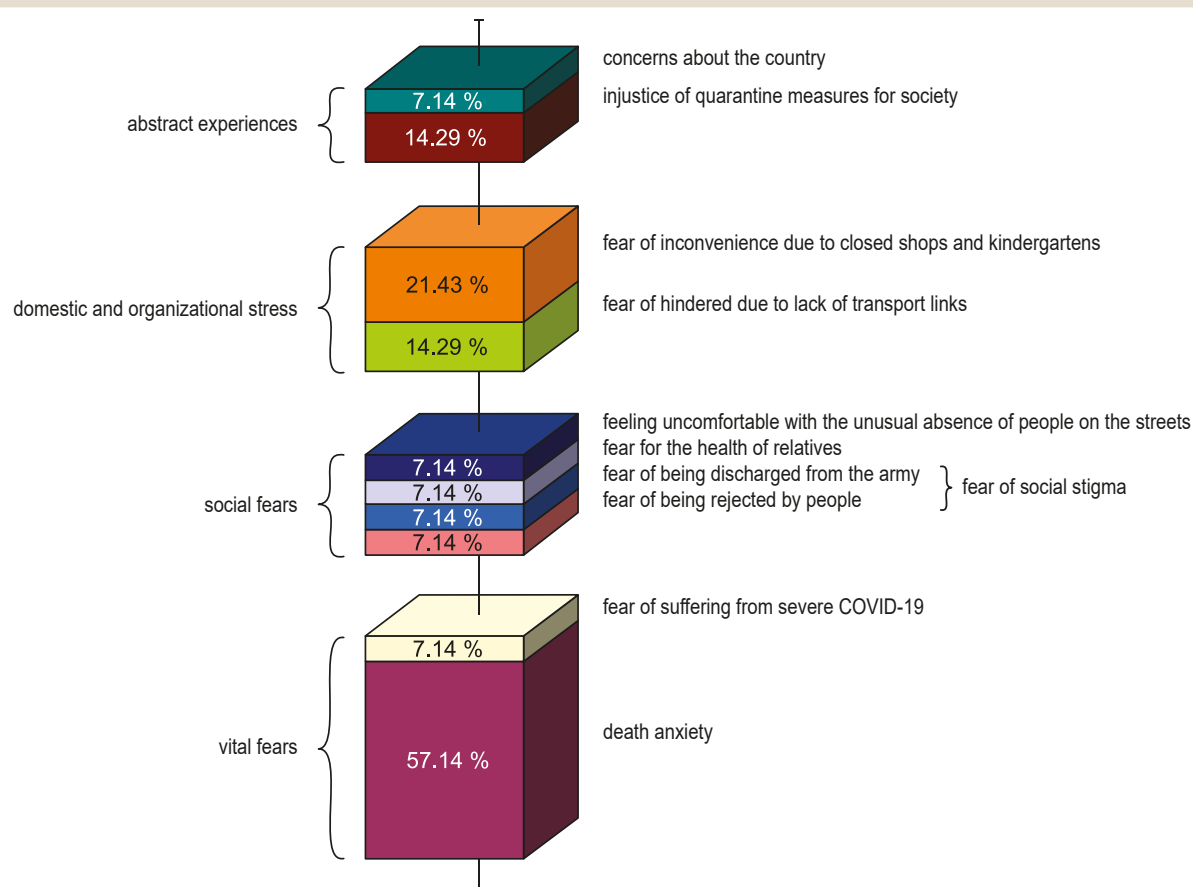


Fig. 1. COVID-19 pandemic- and quarantine-related stressful factors provoking health disorders in military personnel.

quarantine-related stressful factors, associated with health deterioration among military personnel, were divided into four groups:

- vital fears, such as death anxiety or fear of suffering from severe COVID-19;
- social fears, such as fear of social stigma in the event of COVID-19, namely, fear that other people will refuse to have contacts with a COVID-19 person even after recovery, and fear of being discharged from the army due to COVID-19. This group of anxiety also included worrying that relatives may contract the COVID-19 and feeling uncomfortable with the unusual absence of people on the streets associated with quarantine restrictions;
- domestic and organizational stress, meaning negative feelings and discomfort symptoms related to the quarantine measures imposed in the country. Overall, the life of servicemen was significantly hindered, for example, closure of transport traffic or shops and kindergartens attended by their children;
- abstract experiences, referring to COVID-19 pandemic- and quarantine-related concerns about the country and the population as a whole (Fig. 1).

Most military personnel had a combination of several COVID-19-associated experiences.

Vital fears were the most common detected in 57.14 % of military personnel with COVID-19 pandemic and quarantine-related health disorders. All military personnel with

somatoform autonomic dysfunction of the cardiovascular system, dissociative (conversion) disorder, anxiety syndrome, and 87.5 % of military personnel with stress-associated hypertensive emergency feared that they would die of SARS-CoV-2 infection, and one of them with dissociative (conversion) disorder had a combined fear: fear of dying and fear of severe physical suffering from COVID-19. In this case of dissociative (conversion) disorder, the mental symptoms developed after the military personnel learned of their planned referral to a high-risk area of SARS-CoV-2 infection and were convinced that they would be infected.

21.43 % of military personnel were anxious about a severe course or deaths from infectious diseases among acquaintances, and this anxiety worsened negative expectations for SARS-CoV-2 and heightened the vital fears.

Vital fears were also characteristic of military personnel who were at a risk of contact with COVID-19 patients during their service. There were 28.57 % of such military personnel and in ½ of cases, they already had contact with COVID-19 people resulting in hypertensive emergency, and they expected to have a contact with COVID-19 people, which caused a combination of hypertensive emergency with anxiety syndrome in the other half of cases.

Anxiety syndrome was revealed in 28.57 % of military personnel. The military personnel with anxiety syndrome, among other factors, also had COVID-19-induced informational overload, and it played a significant role in their health

deterioration. Data on the epidemiology, transmission, mortality, terrible features of the COVID-19 clinical picture, method ineffectiveness for COVID-19 treatment, daily reminders of the need for adherence to preventive measures with the threat of possibility to be infected in case of non-compliance with these measures were stressful information.

The military personnel with COVID-19 pandemic-induced anxiety syndrome got a lot of time-consuming stressful information about COVID-19 through media, social networks, and continuously discussing COVID-19 and its consequences with colleagues and relatives. These military personnel had the highest scores on the FCV-19S (20.5 ± 2.02) among the group.

There was a relationship between the level of COVID-19 fear and the daily information content regarding COVID-19. The more frequently the military personnel received information about COVID-19, the higher the level of COVID-19-related fear and anxiety was ($r_s = 0.76$, $P = 0.05$). The military personnel with anxiety syndrome received information about COVID-19 daily several times.

Their wives also shared their feelings about COVID-19. There was an effect of mutual induction of anxiety and fear.

The first time the military personnel became aware of COVID-19 was also important: the earlier the servicemen learned about COVID-19 (from late 2019 to early 2020), the more likely they were to have fears and anxiety associated with the COVID-19 pandemic. There was a suspense of imminent gradually coming event in that case.

A total of 35.71 % of military personnel had pre-pandemic disorders in an anamnesis, and social fears exacerbated these disorders in all cases of observation. Thus, concerns about the well-being of relatives during the pandemic worsened the symptoms of adjustment disorders (7.14 %). One serviceman reported the expectation of negative social consequences in the event of SARS-CoV-2 infection, such as social stigma or discharge, as the main factor of health deterioration associated with the COVID-19 pandemic. This led to the destabilization of hypertension and caused stress-associated hypertensive emergency. Feeling uncomfortable with the unusual absence of people on the streets during quarantine (7.14 %) was the factor for the destabilization of hypertension in combination with anxiety.

35.71 % of military personnel noted the occurrence of discomfort due to the imperfection of domestic and organizational measures during COVID-19 quarantine, which provoked domestic stress associated with anti-epidemic measures. These included restrictions on long-distance and public transport, which prevented them from reaching their place of service or returning to their homes; the closure of kindergartens and schools made the problem for the military personnel of looking after their young children; closed shops with the necessary goods.

Domestic stress associated with anti-epidemic measures aggravated the symptoms of pre-pandemic disorders – post-traumatic stress disorder (PTSD), adjustment disorders, panic disorder [episodic paroxysmal anxiety], hypertension.

In addition to domestic and organizational experiences, PTSD patients were dominated by abstract experiences concerning the possible impact of the COVID-19 pandemic, not on them but on the country as a whole, for instance, feelings about the injustice of quarantine measures for so-

ciety. At the same time, these experiences were caused by receiving false information about the COVID-19 pandemic, for example, information about an “international conspiracy”.

Discussion

COVID-19 pandemic and quarantine have caused factors that have a stressogenic effect. Many studies indicate that COVID-19 pandemics, quarantine, and lockdown cause psychological distress in civilians, which, in turn, can lead to anxiety, depression, suicidal tendencies, eating disorders, substance abuse, weight gain, sleep disturbances, etc. [13–17].

Among the stressors for pandemic and quarantine in the civilian population are:

- terrible information about COVID-19, which causes fear of infection [18];
- requirements of social distancing and self-isolation, which lead to the forced reduction of social contacts [19];
- mass closure of companies for quarantine, which results in job loss and financial insecurity [20];
- prolongation of the time spent by family members with each other in one place, provoking an increase in episodes of domestic violence [20];
- prolongation of home time with a lifestyle change leads to a behavioral modification, including a decrease in physical activity and an increase in sitting time and daily screen time [21].

This study has shown differences between the range of the COVID-19 pandemic- and quarantine-related stressful factors in military personnel and those in civilians.

Interestingly, the factors that are most stressful among the civilian population, for instance, social distancing and lifestyle changes, were not stressful for military personnel. This can be explained by the peculiarities of military service, for example, a pre-pandemic adaptation of military personnel to wear overalls and certain restrictions on interpersonal interaction during military service.

This suggests that the prophylactic measures of COVID-19 pandemic- and quarantine-related stressful factors in military personnel should be different from those in the civilian population.

Conclusions

1. The groups COVID-19 pandemic- and quarantine-related stressful factors that provoke health disorders in military personnel have been detected.

2. The following groups of stressful factors that provoke health disorders in military personnel have been identified: vital fears (death anxiety or fear of suffering from severe COVID-19), social fears (fear that other people will refuse to have contact with a person with COVID-19, even after recovery; fear of being discharged from the army due to COVID-19; anxiety (worrying about having relatives infected with COVID-19 and feeling uncomfortable with the unusual absence of people on the streets associated with quarantine restrictions); domestic and organizational stress (negative feelings and discomfort from the closure of transport traffic or shops and kindergartens attended by their children); abstract experiences (concerns about the country and the population as a whole).

3. The complex of COVID-19 pandemic- and quarantine-related stressful factors in military personnel differs from those in civilians.

4. The identified factors can be used as preventive targets for psychological prophylaxis.

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 21.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 11.10.2021

Прийнято до друку / Accepted: 27.10.2021

Information about author:

Danilevska N. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7854-9007](https://orcid.org/0000-0002-7854-9007)

Відомості про автора:

Данилевська Н. В., канд. мед. наук, асистент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Данилевская Н. В., канд. мед. наук, ассистент каф. психиатрии, психотерапии, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martínez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramón, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., Dhama, K., ... Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 34, Article 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Gisondi, P., Plaserico, S., Bordin, C., Alaibac, M., Girolomoni, G., & Naldi, L. (2020). Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(11), 2499-2504. <https://doi.org/10.1111/jdv.16774>
- Izda, V., Jeffries, M. A., & Sawalha, A. H. (2021). COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clinical Immunology*, 222, Article 108634. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108634>
- Mégarbane, B., Bourasset, F., & Scherrmann, J. M. (2021). Is Lockdown Effective in Limiting SARS-CoV-2 Epidemic Progression? – a Cross-Country Comparative Evaluation Using Epidemiokinetic Tools. *Journal of General Internal Medicine*, 36(3), 746-752. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06345-5>
- Atalan, A. (2020). Is the lockdown important to prevent the COVID-19 pandemic? Effects on psychology, environment and economy-perspective. *Annals of Medicine and Surgery*, 56, 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.06.010>
- Noesie, E. O., Cesare, N., Müller, M., & Ozonoff, A. (2020). COVID-19 Misinformation Spread in Eight Countries: Exponential Growth Modeling Study. *Journal of Medical Internet Research*, 22(12), Article e24425. <https://doi.org/10.2196/24425>
- Odriozola-González, P., Planchuelo-Gómez, Á., Irujo, M. J., & de Luis-García, R. (2020). Psychological effects of the COVID-19 outbreak and lockdown among students and workers of a Spanish university. *Psychiatry Research*, 290, Article 113108. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113108>
- Jain, A., Bodicherla, K. P., Raza, Q., & Sahu, K. K. (2020). Impact on mental health by "Living in Isolation and Quarantine" during COVID-19 pandemic. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(10), 5415-5418. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1572_20
- Mattioli, A. V., Sciomer, S., Cocchi, C., Maffei, S., & Gallina, S. (2020). Quarantine during COVID-19 outbreak: Changes in diet and physical activity increase the risk of cardiovascular disease. *Nutrition, Metabolism, & Cardiovascular Diseases*, 30(9), 1409-1417. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.020>
- Verkhovna Rada of Ukraine. (2014, September 2). *Pro tymchasovi zakhody na period provedennia antyterrorystychnoi operatsii* [On Temporary Measures for the Anti-Terrorist Operation Period (No. 1669-VII)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1669-18#Text>
- Hrytsiuk, V. M., Pashkova, O. O., Pokotylo, O. I., Sehed, S. P., & Skriabin, O. L. (n.d.). *Informatsiino-dovidkovi materialy shchodo khronolohii podii 2014–2019 rokiv, yaki vidbuvalysia v Avtonomnii Respubliki Krym ta pid chas provedennia antyterrorystychnoi operatsii / operatsii Ob'ednanykh syl na Skhodi Ukrainy* [Information and reference materials on the chronology of events in the period of 2014–2019 that occurred in the Autonomous Republic of Crimea and during Anti-Terrorist Operation / Joint Forces operation in eastern Ukraine / Research Center for Military History of the Ivan Chernyakhovsky National University of Defense of Ukraine]. ZAKINPPO. <http://zakinpko.org.ua/na-dopomogu-vchitelju/istorija/5417-informacijnodovidkovimateriali-schodo-hronologii-podii-2014-2019-rokiv-jaki-vidbuvalysia-v-autonomnij-respubliki-krym-ta-pid-chas-provedennja-antiteroris-tichnoi-operacii-operacii-ob-ednanih-sil-na-shodi-ukraini> [in Ukrainian].
- Ahorsu, D. K., Lin, C. Y., Imani, V., Saffari, M., Griffiths, M. D., & Papkour, A. H. (2020). The Fear of COVID-19 Scale: Development and Initial Validation. *International Journal of Mental Health and Addiction*. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00270-8>
- Liu, C. H., Zhang, E., Wong, G., Hyun, S., & Hahn, H. C. (2020). Factors associated with depression, anxiety, and PTSD symptomatology during the COVID-19 pandemic: Clinical implications for U.S. young adult mental health. *Psychiatry Research*, 290, Article 113172. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113172>
- Glowacz, F., & Schmits, E. (2020). Psychological distress during the COVID-19 lockdown: The young adults most at risk. *Psychiatry Research*, 293, Article 113486. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113486>
- Jurblum, M., Ng, C. H., & Castle, D. J. (2020). Psychological consequences of social isolation and quarantine: Issues related to COVID-19 restrictions. *Australian Journal of General Practice*, 49(12), 778-783. <https://doi.org/10.31128/AJGP-06-20-5481>
- Flaudias, V., Iceta, S., Zerhouni, O., Rodgers, R. F., Billieux, J., Llorca, P. M., Boudesseul, J., de Chazeron, I., Romo, L., Maurage, P., Samalin, L., Bègue, L., Naassila, M., Brousse, G., & Guillaume, S. (2020). COVID-19 pandemic lockdown and problematic eating behaviors in a student population. *Journal of Behavioral Addictions*, 9(3), 826-835. <https://doi.org/10.1556/2006.2020.00053>
- Pieh, C., Budimir, S., & Probst, T. (2020). The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria. *Journal of Psychosomatic Research*, 136, Article 110186. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110186>
- Rodgers, R. F., Lombardo, C., Cerolini, S., Franko, D. L., Omori, M., Fuller-Tyszkiewicz, M., Linardon, J., Courtet, P., & Guillaume, S. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorder risk and symptoms. *International Journal of Eating Disorders*, 53(7), 1166-1170. <https://doi.org/10.1002/eat.23318>
- Benke, C., Autenrieth, L. K., Asselmann, E., & Pané-Farré, C. A. (2020). Lockdown, quarantine measures, and social distancing: Associations with depression, anxiety and distress at the beginning of the COVID-19 pandemic among adults from Germany. *Psychiatry Research*, 293, Article 113462. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113462>
- Every-Palmer, S., Jenkins, M., Gendall, P., Hoek, J., Beaglehole, B., Bell, C., Williman, J., Rapsey, C., & Stanley, J. (2020). Psychological distress, anxiety, family violence, suicidality, and wellbeing in New Zealand during the COVID-19 lockdown: A cross-sectional study. *PLOS ONE*, 15(11), Article e0241658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241658>
- Chopra, S., Ranjan, P., Singh, V., Kumar, S., Arora, M., Hasan, M. S., Kasiraj, R., Suryansh, Kaur, D., Vikram, N. K., Malhotra, A., Kumari, A., Klandhi, K. B., & Baitha, U. (2020). Impact of COVID-19 on lifestyle-related behaviours- a cross-sectional audit of responses from nine hundred and ninety-five participants from India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(6), 2021-2030. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.034>

Medical-psychological aspects of professional deformation of personality development among emergency medical staff

O. S. Lalymenko^{ID} *^{1,A,B,C,D}, I. V. Zavhorodnii^{ID} ^{1,A,C,F}, V. A. Kapustnyk^{ID} ^{1,A,F},
I. Boeckelmann^{ID} ^{2,A,C}, V. F. Zabashta^{ID} ^{3,A,B,F}, M. O. Stytsenko^{ID} ^{1,B,C,E}

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, ²Otto-von-Guericke University, Magdeburg, The Federal Republic of Germany, ³Center for Emergency Care and Disaster Medicine, Kharkiv, Ukraine

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

The aim of the work. To study the specifics of professional burnout formation considering the relationship between its levels and typological personality traits of emergency medical staff.

Materials and methods. A medical and psychological survey was conducted among 120 medical professionals of the “Regional Clinical Hospital – Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine” in Kharkiv, Ukraine. A representative sample included 85 respondents – emergency medical staff (paramedics and doctors), 28 men and 57 women, aged 20 to 78 years, with a mean age of 40.78 ± 13.43 years. The levels of professional burnout were determined according to the Maslach Burnout Inventory – General Survey (MBI-GS), the classification of professional burnout risk – according to R. Kalimo, stress triggers and causes provoking it were determined according to the Differential Stress Inventory (DSI) questionnaire. Statistical processing of the factual material was carried out using the IBM SPSS 26.0 computer program and the Vienna Tests System.

Results. Emergency medical services staff showed pronounced professional burnout phenomena across all age groups. The high level of emotional exhaustion was most pronounced in 57.1 % of respondents aged 30–40 years and in 42.0 % of those over 40 years, along with this, the moderate level of emotional exhaustion was most pronounced in 1/3 of respondents under the age of 29 years. A high level of depersonalization phenomena prevailed in 40.9 % and 42.9 % of respondents under the age of 29 and 30–40 years, respectively, and a moderate level of depersonalization was almost equally represented in 33.3 % of respondents aged 30–40 years and over 40 years. A high level of diminished sense of personal accomplishment due to a lack of work-related activity value was almost equally represented across all age groups of emergency medical services staff, however, its highest manifestation was in 85.7 % of respondents over 40 years, and the moderate level of this burnout characteristic prevailed in 28.6 % of respondents aged 30–40 years. According to the classification of professional burnout by R. Kalimo et al., only 9.1 % of emergency medical services staff under 29 years and 3.0 % of those over 40 years were at risk of burnout. Nevertheless, some symptoms of burnout were almost equally presented in all age groups, but 71.4 % of respondents aged 30–40 years had the most evident manifestations. According to the DSI questionnaire, 13.6 % and 11.9 % of respondents under the age of 29 and over 40 years, respectively, were of a very tense type of response to stressors in conditions of high professional load with unsuccessful attempts to overcome problem situations. A low level of resilience with successful coping strategies under low-load conditions was more pronounced in 14.3 % of emergency medical services staff over 40 years old and in 9.1 % of those under 29 years of age.

Conclusions. The highest levels of professional burnout on the “emotional exhaustion” scale of the MBI-GS questionnaire had more than half of the respondents among emergency medical staff aged 30–40 years, depersonalization phenomena were most pronounced in emergency medical staff under the age of 29 and 30–40 years, and the high level of “reduced personal accomplishment” was equally prevailed among emergency professionals of all age groups, but individuals over the age of 40 years experienced a lack of work-related activity value to a greater extent.

One-quarter of the emergency medical staff respondents of all age groups were of the very stressed type with low resilience, being characterized by moderate workload and low coping ability and of the type with low resilience and low professional expectations and demands, but with successful coping strategies, providing the conditions for further decrease in the personal resources of specialists and the progression of the professional burnout phenomena.

Key words:

emergency medical services, professional burnout, MBI-GS, DSI.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (1), 61-69

*E-mail:

yaloposta@gmail.com

Медико-психологічні аспекти розвитку професійної деформації особистості працівників екстреної медичної допомоги

О. С. Лалименко, І. В. Завгородній, В. А. Капустник, І. Бекельман, В. Ф. Забашта, М. О. Стиценко

Мета роботи – вивчення специфіки формування професійного вигорання, враховуючи взаємозв'язки між рівнями професійного вигорання та індивідуально-типологічними особливостями особистості працівників екстреної медичної допомоги.

Матеріали та методи. Здійснили медико-психологічне опитування 120 працівників КНП «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», м. Харків (Україна). Репрезентативна вибірка включала 85 респондентів – працівників екстреної медичної допомоги: 28 чоловіків і 57 жінок віком від 20 до 78 років, середній вік – $40,78 \pm 13,43$ року. Рівні професійного вигорання визначили за опитувальником Maslach Burnout Inventory – General Survey (MBI-GS), застосували класифікацію ризику професійного вигорання за R. Kalimo, з'ясували тригери стресу та причини, що його провокують, за опитувальником Differential Stress Inventar (DSI). Статистичне опрацювання даних здійснили за допомогою програми IBM SPSS 26.0 та Віденської системи тестування (Vienna Tests System).

Ключові слова:

швидка допомога, професійне вигорання, MBI-GS, DSI.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 61-69

Результати. У працівників швидкої допомоги спостерігали суттєві явища професійного вигорання. Високий рівень емоційного виснаження найбільш виражений у 57,1 % респондентів віком 30–40 років і 42,0 % осіб віком понад 40 років; середній рівень цього показника мали 1/3 респондентів віком до 29 років. Явища деперсоналізації на високому рівні найбільше виражені у 40,9 % та 42,9 % респондентів віком до 29 років та 30–40 років відповідно; середній рівень деперсоналізації мали 33,3 % опитаних віком 30–40 і більше ніж 40 років. Найвищий рівень редукції особистих досягнень виявили у 85,7 % осіб віком понад 40 років, середній рівень мали 28,6 % працівників віком 30–40 років.

За класифікацією R. Kalimo et al., ризик вигорання мали 9,1 % працівників швидкої допомоги віком до 29 років і 3,0 % осіб віком більше ніж 40 років. Окремі симптоми вигорання майже з однаковою частотою виявляли в усіх вікових групах, але найбільші прояви мали 71,4 % респондентів віком 30–40 років. Згідно з опитувальником DSI, 13,6 % і 11,9 % респондентів віком до 29 років і понад 40 років відповідно мали дуже напружений тип реагування на стресові фактори в умовах високого професійного навантаження з невдалими спробами подолання проблемних ситуацій. Низький рівень стійкості до стресу з вдалим копінг-стратегіями в умовах низького навантаження більше виражений у 14,3 % працівників швидкої допомоги віком понад 40 років і у 9,1 % опитаних віком до 29 років.

Висновки. Високі рівні вигорання за шкалою «емоційне виснаження» за MBI-GS мали більше ніж 50 % працівників швидкої допомоги віком 30–40 років, явища деперсоналізації найбільше виражені в осіб віком до 29 і 30–40 років, а високий рівень «редукції особистих досягнень» однаково сильно виражений у всіх вікових групах, але більшою мірою в респондентів віком понад 40 років.

З-поміж працівників екстреної медичної допомоги в усіх вікових групах 1/4 респондентів належали до дуже напруженого типу та типу з низькою стійкістю до стресу, що характеризуються помірним професійним навантаженням і низькою здатністю до подолання проблемних ситуацій, а також типу з низькою стійкістю до стресу із низькими професійними вимогами, але вдалим копінг-стратегіями, що формує підґрунтя для зниження особистісного потенціалу фахівців і прогресування явищ професійного вигорання.

Ключевые слова:
скорая помощь,
профессиональное
выгорание, MBI-GS,
DSI.

Запорозький
медичинський журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 61-69

Медико-психологические аспекты развития профессиональной деформации личности работников экстренной медицинской помощи

О. С. Лалыменко, И. В. Завгородний, В. А. Капустник, И. Бёккельман, В. Ф. Забашта, М. А. Стыценко

Цель работы – изучить специфику формирования профессионального выгорания, учитывая взаимосвязи между уровнями профессионального выгорания и индивидуально-типологическими особенностями личности работников экстренной медицинской помощи.

Материалы и методы. Проведён медико-психологический опрос 120 работников КПОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Харьков (Украина). Репрезентативная выборка включала 85 респондентов – работников экстренной медицинской помощи (фельдшеров и врачей): 28 мужчин и 57 женщин в возрасте от 20 до 78 лет, средний возраст – $40,78 \pm 13,43$ года. Уровни профессионального выгорания определены согласно опроснику Maslach Burnout Inventory – General Survey (MBI-GS), использовали классификацию риска профессионального выгорания по R. Kalimo, триггеры стресса и причин, его провоцирующих, определяли согласно опроснику Differential Stress Inventar (DSI). Статистическая обработка данных проведена с помощью программы IBM SPSS 26.0 и Венской системы тестирования (Vienna Tests System).

Результаты. У работников скорой помощи во всех возрастных группах отмечены выраженные явления профессионального выгорания. Высокий уровень эмоционального истощения наиболее выраженный у 57,1 % респондентов в возрасте 30–40 лет и у 42,0 % опрошенных старше 40 лет; средний уровень этого показателя отмечен у 1/3 респондентов в возрасте до 29 лет. Явления деперсонализации на высоком уровне наиболее выражены у 40,9 % и 42,9 % респондентов в возрасте до 29 лет и 30–40 лет соответственно; средний уровень деперсонализации отмечен у 33,3 % опрошенных в возрасте 30–40 и более 40 лет. Наиболее высокий уровень редукции личностных достижений отмечен у 85,7 % опрошенных в возрасте более 40 лет, средний уровень выявили у 28,6 % респондентов в возрасте 30–40 лет.

Согласно классификации профессионального выгорания по R. Kalimo et al., риск выгорания имели 9,1 % рабочих скорой помощи в возрасте до 29 лет и 3,0 % опрошенных старше 40 лет. Некоторые симптомы выгорания с практически одинаковой частотой выявляли во всех возрастных группах, но наибольшие проявления имели 71,4 % респондентов в возрасте 30–40 лет. Согласно опроснику DSI, 13,6 % и 11,9 % респондентов в возрасте до 29 лет и старше 40 лет соответственно относились к очень напряжённому типу реагирования на стрессовые факторы в условиях высокой профессиональной нагрузки с неудачными попытками преодоления проблемных ситуаций. Низкий уровень стрессоустойчивости с удачными копинг-стратегиями в условиях низкой нагрузки в большей степени выражен у 14,3 % рабочих скорой помощи старше 40 лет и 9,1 % опрошенных в возрасте до 29 лет.

Выводы. Высокие уровни профессионального выгорания по шкале «эмоциональное истощение» опросника MBI-GS имели более 50 % респондентов рабочих скорой помощи в возрасте 30–40 лет, явления деперсонализации наиболее выражены у медицинских работников скорой помощи в возрасте до 29 лет и 30–40 лет, а высокий уровень «редукции личных достижений» одинаково сильно выраженный во всех возрастных группах, но в большей степени у респондентов в возрасте более 40 лет.

Среди рабочих экстренной медицинской помощи во всех возрастных группах 1/4 респондентов относилась к очень напряжённому типу и типу с низкой устойчивостью к стрессу, характеризующимся умеренной профессиональной нагрузкой и низкой способностью к преодолению проблемных ситуаций, и типу с низкой устойчивостью к стрессу с низкими профессиональными требованиями, но удачными копинг-стратегиями, что создает предпосылки для снижения личностного потенциала специалистов и прогрессирования явлений профессионального выгорания.

Preventive activities to protect the health of workers in Ukraine is a priority of national policy aimed at optimizing health care measures in various sectors of the economy [1]. The health sector reform in Ukraine is accompanied by growing demands not only on the medical and clinical activities of physicians, but also on their personality and mental health [2].

Currently, both in the productive and non-productive sectors, the role of psychosocial factors responsible for the development of psycho-emotional stress, occupational stress and burnout is growing. Professional burnout is a consequence of current professional activity intensification, high information and emotional burdens in combination with decreased physical activities, violated relationship communication and disharmonious lifestyle [3].

Some authors emphasize the inevitable impact of the professional activity kind on the psycho-emotional state of a person exposed to prolonged stress at the workplace, the presence of harmful aspects of job responsibilities, poor organization of working conditions, reduced leisure time, overtime work, decreased life and job satisfaction [4], which in turn could result in coping mechanisms impairment and the development of pre-pathological syndromes of chronic fatigue, stress, signs of psychosomatic morbidity and burnout [5].

Workers whose professional activities are directly related to people, are particularly prone to such deformation. Occupational stress negatively affects the performance of employees, reducing their productivity and impairing interpersonal interactions [6].

The term "emotional burnout" was first coined in 1974 by American psychologist Herbert Freudenberger, who defined "a state of mental and physical exhaustion caused by a person's professional life". He also pointed out that a similar condition develops in compassionate people, those who are idealistic about work, and at the same time in the unbalanced, who are prone to daydreaming and who have obsessions. In this case, the emotional burnout syndrome may be a mechanism of psychological protection in the form of partial or complete emotional suppression in response to harmful effects on the psyche [7]. At the same time, Burisch identifies the leading symptoms of burnout in his works, dividing them into seven subgroups in chronological order of their occurrence: symptoms of the first subgroup – increased interest, euphoria from the performed work, the gradual increase in exhaustion; the second subgroup – a decrease of interest in customers, patients, work, the inability to solve problems and make decisions, high demands on other people; the third subgroup – the formation of emotional reactions, blame bearing (depression, aggression); the fourth subgroup – diminished efficiency, motivation, creativity; the fifth subgroup – cynical attitude towards professional activities and analyzing the psychosocial environment (refusal to discuss professional issues, avoidance of any contact with employees, relatives, etc.); the sixth subgroup – lack of emotions, social life, spiritual dimensions, loss of interest in new events; the seventh subgroup – the onset of psychosomatic reactions and frustration [8].

There is also a model presented by Perlman and Hartman [9], which proposes to consider occupational burnout as an aspect of occupational stress. In this model, there are four stages of stress development: the first stage

reflects the degree to which the work situation causes stress; the second stage – the stage of stress perception and experience; the third stage includes three main types of reactions to stress – physiological, affective-cognitive and behavioral; the fourth stage represents the effects of stress, especially the development of burnout.

In 1981, Christina Maslach and Susan Jackson developed the first questionnaire to determine the presence of this phenomenon – "Maslach Burnout Inventory – General Survey" (MBI-GS) [10], which were used to identify burnout levels on three scales: "emotional exhaustion", "cynicism" and "personal efficacy" and called the three-factor model.

The occurrence of professional burnout has been well studied by a number of authors regarding the causes of professional personality deformation in teachers [11,12]. Also, some authors have assessed the development of burnout in employees of hospitals [13] and banks [14]. There are works on the emotional state features of educators [15,16], students [17], civil servants [18]. All these works are mainly based on only one V. Boiko questionnaire [19], which is not used by foreign experts in studying the burnout aspect.

According to the WHO, burnout is recognized as a result of chronic workplace stress and after the depletion of adaptive defense mechanisms, workers cope with stress by psychological detachment from work with the development of apathy and cynicism, characterized by signs of feeling motivational or physical exhaustion, an increased mental distancing from professional responsibilities or a sense of negativity / cynicism towards professional responsibilities, reduced ability to work and sense of personal accomplishment [20].

Occupational burnout syndrome is included in the 11th revision of the International Classification of Diseases (ICD-11) dated 28.05.2019. This syndrome is classified as "a syndrome conceptualized as resulting from chronic workplace stress that has not been successfully managed" but is not classified as a medical condition. It is described in the chapter: "Factors influencing health status or contact with health services" – which includes reasons for which people contact health services. Factors affecting the health of the population and appeals to health care facilities [20].

Specialists of the Centers for Disease Control (CDC, Atlanta, USA) and the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) will annually review and augment the list of professional specialties to control the development of chronic fatigue syndrome ("burnout") and its prevention measures (CDC, NIOSH, 2019) [21].

It should be noted that emergency medical staff in general, especially primary care workers, are most exposed to occupational stressors given the specificities of their daily practice [22].

Medical staff of the emergency medical service are interdependent in the structure of the main health care tasks, under constant pressure of responsibility for the condition of patients, which is regulated by moral and legal norms [23].

Characteristic features of the professional activity of the emergency medical center workers are the intense rhythm of work due to a large number of patients, high intellectual and emotional burdens, inadequate management methods and continuous structural reorganizations, more paperwork with subsequent data duplication in electronic programs, lack of State support with adequate logistics

and medicines as well as an insufficient ability to influence working conditions [22].

Despite the existence of sufficient number of published works on the study of the structure, nature, frequency, and features of burnout in medical professionals, it is extremely limited to study on issues of early burnout diagnosis and detection of its predictors in emergency medical staff.

Aim

Therefore, the aim of our work was to study the specifics of the occupational burnout formation considering the relationships between its levels and typological personality traits of emergency medical staff.

Materials and methods

The work was performed on the basis of Kharkiv National Medical University. The study was conducted in the framework of scientific cooperation with the Department of Occupational Medicine, Otto von Guericke University (Magdeburg, Federal Republic of Germany).

A medical and psychological survey was conducted among 120 medical professionals of the "Regional Clinical Hospital – Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine" in Kharkiv, Ukraine. A representative sample included 85 respondents – emergency medical staff (paramedics and doctors), 28 men and 57 women, aged 20 to 78 years, with a mean age of 40.78 ± 13.43 years. All respondents, regardless of sex, were divided into 4 groups based on the age (4 percentiles): up to 29 years (22 respondents), 30–40 years (21 respondents), 41–51 years (22 respondents) and over 51 years (20 respondents). Of the four groups, three were formed by merging the two older age groups ("over 40 years").

To identify the symptoms of professional burnout (PB), a medical and psychological survey using a standardized questionnaire Maslach Burnout Inventory – General Survey (MBI-GS) [9] was conducted. The risk of PB development was measured with three scales: "Emotional exhaustion" – feelings of helplessness, depletion, negative attitudes toward work and life; "Depersonalization" – described as dehumanization, detachment from work and people and emotional hardening (manifestation of callousness, apathy, cynicism); "Personal accomplishment" – feelings of competence and successful achievement in one's work. Following the classification by R. Kalimo et al., the latter was categorized as "reduced personal accomplishment" – a feeling of personal or professional inadequacy, reduced productivity and coping abilities.

The MBI-GS questionnaire consists of 16 questions in the form of statements with 7 possible offered answers: from "never" (0 points) to "everyday" (6 points). The questionnaire was evaluated by calculating the total number of points and determining the levels of burnout: low, moderate and high for each subscale of MBI-GS: "emotional exhaustion" (low degree ≤ 2.00 points; moderate degree 2.01–3.19 points; high degree ≥ 3.20 points), "depersonalization" (low degree ≤ 1.00 points; moderate degree 1.01–2.19 points; high degree ≥ 2.20 points) and "reduced personal accomplishment" (low degree ≤ 4.00 points, moderate degree 4.01–4.99 points, high degree ≥ 5.00 points).

Additionally, the risk classification of occupational burnout was suggested by R. Kalimo et al. (2003) to determine the symptoms or degree of burnout exposure risk: "no burnout syndrome" (several incidences per year), "some burnout" (several incidences per month) and burnout syndrome" (several incidences per week or daily). This required the conversion of the "personal accomplishment" scale into the "reduced personal accomplishment" scale and the calculation of the total result [24], based on which burnout syndrome was classified according to R. Kalimo et al. (2003) as follows: "no burnout syndrome" (0.00 to 1.49), "some symptoms of burnout" (1.50 to 3.49) and "risk of burnout syndrome" (3.50 to 6.00). This generally accepted approach allowed to assess the risks of occupational deformation in respondents more accurately, rather than just changes in their personality.

Stress triggers and causes provoking it were determined using the Differential Stress Inventory (DSI) questionnaire [25]. The questionnaire contains items about situations or events that burden employees at present (during the last 2–3 months) and how often this situation is stressful. The questionnaire provides a description of coping behavior depending on the type of stress. Successful coping with stressful situations and everyday stressors is crucial for personal well-being, success, and productivity at work as well as to develop career guidance measures for workers.

A special list of 147 items of the DSI questionnaire provides a differentiated assessment of stress triggers, stress manifestation, coping, and stress stabilization. The questionnaire records the following changes: stress due to everyday events, experiences when interacting with other people, stress due to existential fears. At the same time, there are physical and emotional-cognitive stress, stress coping mechanisms (palliative, instrumental), and stress stabilization which can occur internally or externally. Respondents answer the items according to the four-point Likert scale, which is used to measure the respondents' attitude to the item (statement, question) from "almost always" to "almost never".

After analyzing the questionnaires, respondents were assigned a type/profile according to Lefèvre & Kubinger (2004): I – normal type; II – overstressed; III – stress resistant; IV – low resistance to stress (successful coping under low stress); V – high resistance to stress (successful coping at high stress levels); types IV and V included such a phenomenon as "coping" – a strategy to manage stress, but in type IV this management was possible at low stress levels, and in type V – at high stress levels [25].

Statistical processing of the factual material was carried out using the IBM SPSS Statistics Standard Campus Edition 26.0 (5725-A54) computer program and the Vienna Tests System allowing for the computerized psychological assessment of personality. To objectively assess the statistical significance of the study, we chose the chi-square (χ^2) test. Distribution data between three scales of the MBI-GS questionnaire and five types of the DSI questionnaire were used as comparative populations.

To determine the relationship between the variables, correlation analysis was performed by calculating the Pearson's rank correlation coefficient. The significance level of $P < 0.05$ was considered for all used procedures of statistical analysis.

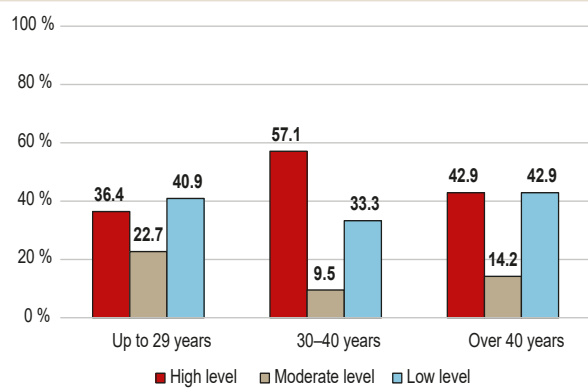


Fig. 1. Indicators of the emotional exhaustion level according to the MBI-GS questionnaire.

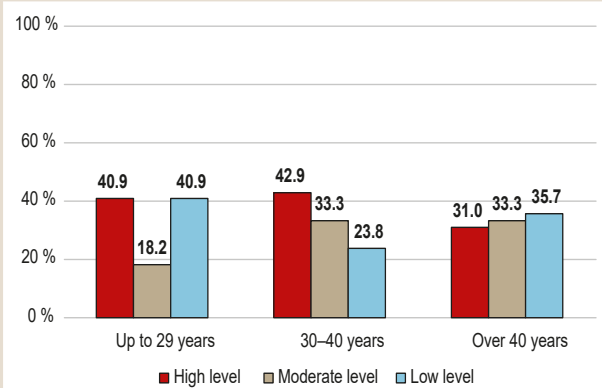


Fig. 2. Indicators of the depersonalization level according to the MBI-GS questionnaire.

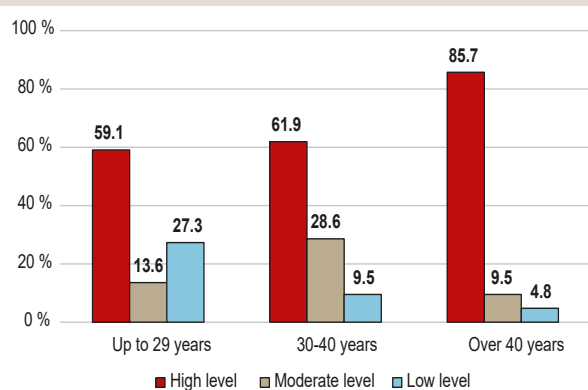


Fig. 3. Indicators of the reduced personal accomplishment level according to the MBI-GS questionnaire.

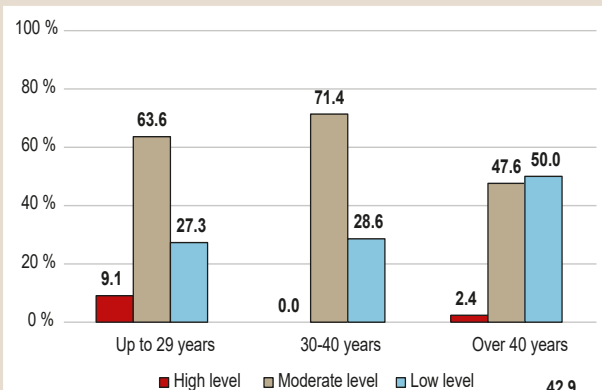


Fig. 4. Burnout risk indicators according to the R. Kalimo et al. classification of occupational burnout.

Results

According to the MBI-GS questionnaire, a statistically significant high level on the scale of emotional exhaustion (≥ 3.20 points) was expressed in emergency care staff in all age groups (Fig. 1), in particular, in 12 (57.1 %) respondents aged 30–40 years ($\chi^2 = 2.705$; $df = 4$; $P \leq 0.05$) against 18 (42.9 %) respondents older than 40 years ($\chi^2 = 2.705$; $df = 4$; $P \leq 0.05$) and 8 (36.4 %) of those under the age of 29 ($\chi^2 = 2.705$; $df = 4$; $P \leq 0.05$).

At that time, the moderate level on the emotional exhaustion scale (2.01–3.19 points) was most pronounced among emergency medical staff under the age of 29 years, namely, in 5 (27.7 %) respondents ($\chi^2 = 2.705$; $df = 4$; $P \leq 0.05$). In addition, in the group of emergency staff over the age of 40 years, the moderate level of emotional exhaustion was registered in 14.2 % (6 people) ($\chi^2 = 2.705$; $df = 4$; $P \leq 0.05$) of respondents, and in the middle age group at the age of 30–40 years, these deviations were observed in 9.5 % (2 persons) ($\chi^2 = 2.705$; $df = 4$; $P \leq 0.05$) of respondents (Fig. 1).

The analysis of the MBI-GS questionnaire revealed that 9 individuals (40.9 %) under 29 years of age ($\chi^2 = 2.96$; $df = 4$; $P \leq 0.05$) and 9 people (42.9 %) aged 30–40 years ($\chi^2 = 2.96$; $df = 4$; $P \leq 0.05$) statistically significantly scored high (≥ 2.20 points) for depersonalization, however, a moderate severity of depersonalization (1.01–2.19 points) was

registered in 14 (33.3 %) respondents over the age of 40 years ($\chi^2 = 2.96$; $df = 4$; $P \leq 0.05$) and in 7 (33.3 %) persons ($\chi^2 = 2.96$; $df = 4$; $P \leq 0.05$) aged 30–40 years (Fig. 2).

The study found that a high level of reduced personal accomplishment (≥ 5.00 points) was present in all groups of respondents, namely, almost 36 (85.7 %) respondents in the group over 40 years had the highest value ($\chi^2 = 11.581$; $df = 4$; $P \leq 0.05$). A moderate level of reduced personal accomplishment (4.01–4.99 points) was most pronounced in 6 (28.6 %) respondents in the group of 30–40 years ($\chi^2 = 11.581$; $df = 4$; $P \leq 0.05$) (Fig. 3).

According to the R. Kalimo et al. classification of occupational burnout (Fig. 4), the risk of burnout (3.50–6.00 points) was present only in 2 respondents in the group under 29 years and in one respondent in the group over 40 years (9.1 % and 2.4 %, respectively) ($\chi^2 = 7.063$; $df = 4$; $P \leq 0.05$). However, some symptoms of burnout (1.50–3.49 points) were expressed in all groups, mostly in the group of 30–40 years (15 respondents, 71.4 %) ($\chi^2 = 7.063$; $df = 4$; $P \leq 0.05$).

Based on the DSI questionnaire, low stress resistance was present in 6 (14.3 %) respondents in the group over 40 years ($\chi^2 = 4.864$; $df = 4$; $P \leq 0.05$), 3 (13.6 %) of respondents under the age of 29 years ($\chi^2 = 4.864$; $df = 4$; $P \leq 0.05$) (Fig. 5). High resistance to stress under conditions of work overload was present in 3 (14.3 %) respondents in the group of 30–40 years ($\chi^2 = 4.864$; $df = 4$; $P \leq 0.05$).

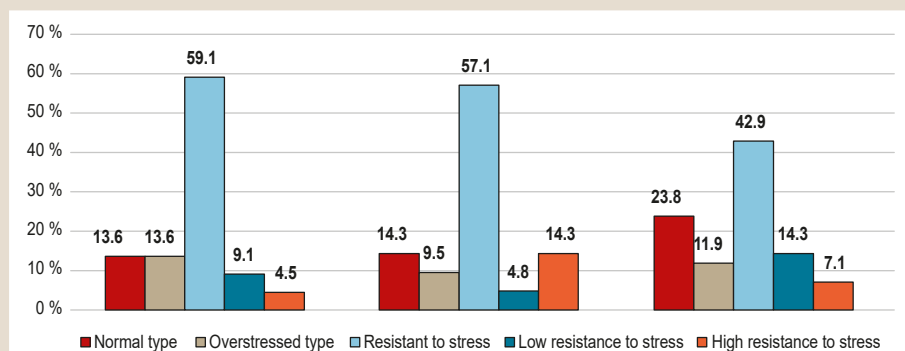


Fig. 5. Indicators of the stress resistance type according to the DSI.

Discussion

In general, the structure of psycho-emotional factors of industrial origin is dominated by responses related to work overload, which leads to feelings of physical and mental exhaustion, chronic fatigue, characterized by psychological maladaptation and health deterioration, which, in turn interferes with professional performance and responsibilities.

High levels of emotional exhaustion were most pronounced in the middle-age group of respondents (30–40 years) and almost equally expressed in groups of emergency staff under 29 years, which could be explained by depletion of adaptive resources and relatively short time to develop new adaptation strategies, and over 40 years.

These changes were probably related to the impact of adverse working conditions due to intense emotional, informational, intellectual overload, manifested by various phenomena of maladaptation, increased frequency and burden of somatic pathology, high emotional stress, deteriorated quality of life [26]. High scores on the scale of “emotional exhaustion” were characterized by feelings of frustration and fatigue, helplessness caused by their own work, as a result, there was physical exhaustion, that induced various psychosomatic manifestations, such as headaches, insomnia and asthenovegetative and cardiac disorders. Prolonged exposure to stress depleted the adaptive psychophysiological mechanisms of the body, also leading to various psychosomatic manifestations in the form of increased blood pressure, heart attacks, gastric and duodenal ulcers, changes in the biochemical composition of blood, i. e. psychosomatic symptoms [27].

In addition, the work of emergency medical staff was likely to be influenced by various factors of the working environment and conditions, namely unsatisfactory organizational factors, such as conditions of departure and return to a station, inadequate microclimatic conditions in road transport, frequent tailpipe emissions as well as insufficient workplaces lighting, poor sanitary and hygienic conditions; professional activity of the staff often required constrained posture, the need to carry heavy loads and high strain of analyzers [28]. In addition, emergency medical staff had unsuitable work and rest conditions, namely, long work hours and shift work, when staff were required to work extra hours to resolve organizational issues, re-registration, etc., many of them were part-time workers [29]. Moreover, all the staff experienced psycho-emotional stress related to professional duties, which was associated with

the need for prompt decision-making, high responsibility for human life, the risks of infectious and non-infectious diseases [30].

High levels of depersonalization were the highest in the groups of under 29 and 30–40 years. This can also be explained by the stressful working conditions as emergency medical staff work on the road every day, communicate with lots of different people, they often face time constraints, which, in turn, “kills” their feelings and leads to the mechanical performance of their duties [31].

It is known that high scores on the “depersonalization” scale are objectively characterized by destabilization of interpersonal relationships among health professionals, risky behavior, gross negligence, impatience, a lack of a sense of proportion both in relation to patients and to colleagues in the presence of patients, which negatively affects the professional development of specialist [32]. The professional burnout syndrome is likely to result in a combination of psychopathological, psychosomatic, somatic symptoms and signs of social dysfunction. Related to this, there are phenomena of chronic fatigue, cognitive dysfunction (memory, attention disorders), sleep disorders, personality changes [33].

As mentioned earlier, the highest level of reduced personal accomplishment was found in the group after 40 years. Perhaps it was a strategy to adaptation that helped these respondents to continue working. Diminished sense of personal accomplishment allowed to ignore the negative factors of the work environment and just to do the necessary job.

Diminished sense of personal accomplishment could be manifested either in a tendency to negatively assess oneself, professional achievements and potential, or in self-deprecation, limiting abilities and responsibilities towards others. Also, this aspect of burnout was present as incompetence, dissatisfaction with oneself, reducing the value of own activities, a negative attitude towards oneself as an individual. There was an indifference to professional development, improvement of professional skills and future work [34]. In the extreme manifestations, a person hardly cared about professional activities, almost nothing, neither positive nor negative circumstances caused an emotional response. And at the last stage, the emergency medical staff lost feeling of self-efficacy, or presented with self-deprecation. A person did not see prospects in the professional activity, job satisfaction decreased, confidence in the professional opportunities was lost [35].

According to the R. Kalimo et al. classification of the burnout risk, only the staff over 40 years had the high risk of burnout, and some burnout symptoms were present in a half of the respondents. In addition, in the group of 30–40 years, none of the respondents was prone to the burnout risk according to the above classification, and in the group under the age of 29 years, there was the high risk of burnout – 3/4 of respondents.

The tendency to burnout among younger people was due to the emotional shock experienced when confronted with the reality, which frequently failed to meet their expectations. Of course, the age was correlated with the emotional factor score in burnout, although young people had more pronounced manifestations of emotional burnout. As a rule, the risk of emotional burnout was increased in the third or fourth year of work, when a newness feeling was lost, while the self-requirement and demands on others were increasing [36].

Since the occurrence of burnout was associated with individual personality traits, we studied the individual and personal characteristics of emergency medical staff, which showed the resilience in respondents. The most staff were found to have normal stress resistance. In most stressful situations, the emergency staff tried to assess a problem in terms of its positive aspects and perceived it as one of the episodes of their life experience, planned their actions in this situation, were seeking help and advice from colleagues and close ones and took active actions to eliminate the source of stress.

However, 1/4 of respondents in each age group had a very intense type of response to stressors. At that time, respondents under the age of 29 years and over the age of 40 years had a low level of resilience with successful coping strategies under conditions of low work intensity. These staff did not show activity in solving problems, but expected more favorable conditions for it, required compassion and understanding from others, had a low activity in relation to other matters and problems and focused entirely on stressors, or tried to distract from stressful situations due to entertainment (alcohol, gambling and gadgets), dreams, sleep, etc., or reacted emotionally (“break”) [37].

Dealing or “coping” behavior (from the English word “to cope” – to deal, co-ownership) is a behavior aimed at adapting to stressful circumstances, the willingness of an individual to solve difficulties in life [38]. According to A. Maslow, coping behavior recruits all the capacities of the organism to deal with emotional stress. The psychological purpose of coping is to adapt a person to situational requirements as well as possible, enabling a total control over a situation, to reduce or mitigate negative effects, avoid or get used to stress [Lazarus R. S., Kanner A. D., Folkman S., 1980].

The study, using correlation analysis, revealed a statistically significant direct strong correlation between the normal type of the DSI and high scores on reduced personal accomplishment by the MBI-GS ($r = 0.623$; $P = 0.04$). This indicated the presence of higher levels of diminished personal accomplishment in respondents classified as stress resistant. But the lowest levels of diminished personal accomplishment were present in overstressed and low resistant types with coping strategies. It means that in order to continue working in the ambulance, the staff had to either develop a coping strategy or sacrifice personal qualities. Similar

correlations were found in the work of other authors [39]. In addition, the study found that emergency care staff had statistically significant direct correlations between the levels of depersonalization and emotional exhaustion ($r = 0.544$; $P = 0.001$); depersonalization and the level of risk according to R. Kalimo ($r = 0.36$; $P = 0.0001$); emotional exhaustion and the R. Kalimo risk level ($r = 0.82$; $P = 0.0001$). That is, the staff detachment from patients, colleagues, relatives increased emotional exhaustion to extremely high levels, which, in its turn, was directly proportional to the high risks of burnout according to the R. Kalimo classification.

Conclusions

1. The highest levels of professional burnout on the “emotional exhaustion” scale of the MBI-GS questionnaire had more than half of the respondents among emergency medical staff aged 30–40 years, depersonalization phenomena were most pronounced in emergency medical staff under the age of 29 and 30–40 years, and the high level of “reduced personal accomplishment” was equally prevailed among emergency professionals of all age groups, but individuals over the age of 40 years experienced a lack of work-related activity value to a greater extent.

2. One-quarter of the emergency medical staff respondents of all age groups were of the very stressed type with low resilience, being characterized by moderate workload and low coping ability and of the type with low resilience and low professional expectations and demands, but with successful coping strategies, providing the conditions for further decrease in the personal resources of specialists and the progression of the professional burnout phenomena.

Prospects for further research. There are a number of studies examining burnout among emergency medical staff [40,41], however, the data are presented from Western European countries. Taking into account the differences in the structure of health care, these findings can not be fully used to reflect mental health condition of national emergency medical staff. Therefore, the study on burnout among emergency medical staff in our country with the use of several questionnaires is a very promising area. Increasing the number of questionnaires will help to identify some factors that affect the development of burnout in the profession, to identify the cause-and-effect relationships between factors of professional activity and individual-typological characteristics. This would allow for the development of methods for prevention and early diagnosis of burnout, as well as to single out a decreed group with the prepathology of burnout.

Funding

The study on the topic “Substantiation of criteria of prepathological states of occupational burnout in health care workers”, state registration No. 0121U110914, was financed by the Ministry of Health of Ukraine at the expense of the state budget.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.08.2021
Після доопрацювання / Revised: 23.10.2021
Прийнято до друку / Accepted: 12.11.2021

Information about the authors:

Lalymenko O. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Hygiene and Ecology No. 2, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9279-1377](https://orcid.org/0000-0002-9279-1377)

Zavhorodnii I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hygiene and Ecology No. 2, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7803-3505](https://orcid.org/0000-0001-7803-3505)

Kapustnyk V. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal and Occupational Diseases, Rector, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4543-8343](https://orcid.org/0000-0002-4543-8343)

Boeckelmann I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Institute of Occupational Medicine, Otto-von-Guericke University, Magdeburg, The Federal Republic of Germany.

ORCID ID: [0000-0002-3905-3527](https://orcid.org/0000-0002-3905-3527)

Zabashka V. F., MD, Director of the Center for Emergency Care and Disaster Medicine, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3106-2362](https://orcid.org/0000-0003-3106-2362)

Stytsenko M. O., MD, Intern, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4579-3177](https://orcid.org/0000-0002-4579-3177)

Відомості про авторів:

Лалименко О. С., канд. мед. наук, асистентка каф. гігієни та екології № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.

Завгородній І. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. гігієни та екології № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.

Капустник В. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх та професійних захворювань, ректор, Харківський національний медичний університет, Україна.

Беккельманн І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини праці медичного факультету, Університет Отто-фон-Геріке, м. Магдебург, ФРН.

Забашта В. Ф., директор, КНП «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», м. Харків, Україна.

Стищенко М. О., інтерн, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Лалименко О. С., канд. мед. наук, ассистент каф. гигиены и экологии № 2, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Завгородний И. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. гигиены и экологии № 2, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Капустник В. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних и профессиональных болезней, ректор, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Бёккельманн И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. медицины труда медицинского факультета, Университет Отто-фон-Герике, г. Магдебург, ФРГ.

Забашта В. Ф., директор, КНП «Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Харьков, Украина.

Стищенко М. А., интерн, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Vasiuk, N. O., & Osyk, S. V. (2018). Vplyv derzhavy na profilaktychnu diialnist yak zasib zberezhenia zdorov'ia naselennia Ukrainy [Government involvement in disease-prevention service as a way to protect the health of Ukrainian population]. *Science and Technology of the Present Time: Priority Development Directions of Ukraine and Poland*. Proceedings International Multidisciplinary Conference. (Vol. 1, pp. 48-51). Baltija Publishing. [in Ukrainian].
- [2] Matviichuk, A. (2020). Otsinka metodiv zabezpechennia roboty z personalom v umovakh reformuvannia medychnoi haluzi [Evaluation of methods for ensuring the staff relations under health care reform]. *Actual problems of management and public administration in terms of innovative economic development*. Proceedings of All-Ukrainian Scientific and Practical Internet Conference with International Participation (Part 2. pp. 318-321). Ternopil. [in Ukrainian].
- [3] Yaroshchuk, L., & Udovenko, A. (2020). Profesiine vyhorannia osobystosti [Professional burnout]. *Psychological and pedagogical support for personal professional development in the system of continuing professional education*. Proceedings of All-Ukrainian Scientific and Practical Conference (pp. 332-333). Berdyansk. [in Ukrainian].
- [4] Zuzanek, J. (2004). Work, leisure, time-pressure and stress. In J. T. Haworth & A. J. Veal (Eds.), *Work and Leisure* (pp. 137-158). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203489321>
- [5] Dmyshko, O. S., & Shainoha, O. V. (2019). Psykholohichne konsultuvannia klientiv iz syndromom emotsiinoho vyhorannia [Counseling for clients with emotional burnout syndrome]. *Management theory and practice in the context of social challenges and transformations*. Proceedings of All-Ukrainian Scientific and Practical Conference (pp. 11-17). Lvivskyi instytut PrAT «VNZ «MAUP». [in Ukrainian].
- [6] Synyshyna, V. (2019). Proiavy vplyvu profesiinoho stresu na psykholohichnu stiikest v osoblyvykh umovakh diialnosti [Manifestations of occupational stress impact on mental toughness in special conditions]. *Aviation and extreme psychology in the context of technological advance*. Proceedings of the XI International Scientific and Practical Conference (pp. 239-244). TOV «Alfa-PIK». [in Ukrainian].
- [7] Freudenberger, H. J. (1989). Burnout: Past, present, and future concerns. *Loss, Grief & Care*, 3(1-2), 1-10.
- [8] Burisch, M. (2014). *Das Burnout-Syndrom*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-36255-2>
- [9] Perlman, B., & Hartman, E. A. (1982). Burnout: Summary and Future Research. *Human Relations*, 35(4), 283-305. <https://doi.org/10.1177/001872678203500402>
- [10] Maslach, C., & Jackson, S. E. (1981). The measurement of experienced burnout. *Journal of Organizational Behavior*, 2(2), 99-113. <https://doi.org/10.1002/job.4030020205>
- [11] Puertas Molero, P., Zurita Ortega, F., Ubago Jiménez, J. L., & González Valero, G. (2019). Influence of emotional intelligence and burnout syndrome on teachers well-being: A systematic review. *Social Sciences*, 8(6), Article 185. <https://doi.org/10.3390/socsci8060185>
- [12] Castillo-Gualda, R., Herrero, M., Rodríguez-Carvajal, R., Brackett, M. A., & Fernández-Berrocá, P. (2019). The role of emotional regulation ability, personality, and burnout among Spanish teachers. *International Journal of Stress Management*, 26(2), 146-158. <https://doi.org/10.1037/str0000098>
- [13] Petitta, L., Jiang, L., & Härtel, C. E. (2017). Emotional contagion and burnout among nurses and doctors: Do joy and anger from different sources of stakeholders matter? *Stress and Health*, 33(4), 358-369. <https://doi.org/10.1002/smi.2724>
- [14] Salami, S. O., & Ajitoni, S. O. (2016). Job characteristics and burnout: The moderating roles of emotional intelligence, motivation and pay among bank employees. *International Journal of Psychology*, 51(5), 375-382. <https://doi.org/10.1002/ijop.12180>
- [15] Oliynyk, I. V. (2017). Prychyny vynykennia ta profilaktyka syndromu profesiinoho vyhorannia u pedahohiv [Causes and prevention of burnout in teachers]. Bulletin of Alfred Nobel University. Pedagogy and Psychology Series. *Visnyk Universytetu imeni Alfreda Nobelia. Seria: Pedahohika i psykholohia*, (1), 118-125. [in Ukrainian].
- [16] Tretyakova, K., Timbota, M., & Stytsenko, M. (2019). Otsinka rinvia profesiinoho vyhorannia u vykladachiv v zalezhnosti vid profesiinoi diialnosti [Assessment of the burnout level in teachers depending on professional activities]. *Medicine in the third millennium*. Collection of abstracts of the interuniversity conference of young scientists and students (pp. 522-524). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [17] McLuckie, A., Matheson, K. M., Landers, A. L., Landine, J., Novick, J., Barrett, T., & Dimitropoulos, G. (2018). The Relationship Between Psychological Distress and Perception of Emotional Support in Medical Students and Residents and Implications for Educational Institutions. *Academic Psychiatry*, 42(1), 41-47. <https://doi.org/10.1007/s40596-017-0800-7>
- [18] Zablotska-Siennikova, N. V. (2018). Problema «emotsiinoho vyhorannia» u publichnykh sluzhbovtiv [The problem of «emotional burnout» of public servants]. *Aktualni problemy filosofii ta sotsiologii*, 22, 66-68. [in Ukrainian].
- [19] Dubchak, O. (2018). Syndrom vyhorannia yak proiav profesiinoi deformatsii pedahohiv [Burnout syndrome as a manifestation of teacher's professional deformation]. *Visnyk Natsionalnoho aviatsohnogo universytetu. Seria: Pedahohika. Psykholohia*, (12), 118-123. <https://doi.org/10.18372/2411-264X.12.12922> [in Ukrainian].
- [20] Eaton, L. (2019). Health workforce burn-out. *Bulletin of the World Health Organization*, 97(9), 585-586. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.020919>
- [21] Coetzee, N., Maree, D., & Smit, B. N. (2019). The relationship between chronic fatigue syndrome, burnout, job satisfaction, social support and age among academics at a tertiary institution. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 32(1), 75-85. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01274>
- [22] Lalymenko, O. S., Zavgorodnii, I. V., Beckelmann, I., Kapustnyk, V. A., Tymbota, M. O., & Tretyakova, K. O. (2019). Osoblyvosti psykholohichnykh ta profesiynykh kharakterystyk u pratsivnykhv ekstremoi me-

- dychnoi dopomohy v konteksti formuvannya profesiinoho vyhorannya [Peculiarities of psychological and occupational characteristics in medical emergency workers in the context of formation of burnout]. *Current issues in preventive medicine*. Collection of scientific works (Vol. 2, pp. 109-118). Lviv. [in Ukrainian].
- [23] Kosa, T. V., & Lytvynova, O. N. (2020). Problemy udoskonalennia ekstrenoi medychnoi dopomohy na riznykh etapakh yii nadannia cherez pryzmu medychnoi reformy [Problems of improvement of emergency medical care at different stages of its provision through the prism of medical reform]. *Medsestrynstvo*, (2), 22-26. <https://doi.org/10.11603/2411-1597.2020.2.11233> [in Ukrainian].
- [24] Kalimo, R., Pakkin, K., Mutanen, P., & Topipinen-Tanner, S. (2003). Staying well or burning out at work: Work characteristics and personal resources as long-term predictors. *Work & Stress*, 17(2), 109-122. <https://doi.org/10.1080/0267837031000149919>
- [25] Karlsen, H. R., Böckelmann, I., & Thielmann, B. (2021). Subjective and objective demands on different types of differential stress inventory. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 94(5), 855-866. <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01632-4>
- [26] Boichuk, Yu. D. (Ed.). (2018). *Suchasni zdoroviazbezpezhuvalni tekhnologii [Modern health-protective technologies]*. Oryhinal. [in Ukrainian].
- [27] Vandenbroeck, S., Van Gerven, E., De Witte, H., Vanhaecht, K., & Godderis, L. (2017). Burnout in Belgian physicians and nurses. *Occupational Medicine*, 67(7), 546-554. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqx126>
- [28] Lysenko, O. H. (2018). Riven vyjavu hostroho ta khronichnoho profesiinoho stresu v personalu shvydkoi medychnoi dopomohy: zviazok z mistsem roztashuvannya ta napriamom diialnosti medychnoho zakladu [Levels of acute and chronic occupational stress in paramedics: relationship with the location and type of medical institution]. *Orhanizatsiina psykholohiia. Ekonomichna psykholohiia*, (2), 74-84. [in Ukrainian].
- [29] Volosovets, O. P., Zabolotko, V. M., & Volosovets, A. O. (2020). Kadrove zabezpechennia haluzi okhorony zdorovia v Ukraini ta sviti: suchasni vyklyky [Human resources management in healthcare system of Ukraine and world: current challenges]. *Orhanizatsiina okhorony zdorovia*, 12(1), 20-26. <https://doi.org/10.32471/umv.2709-6432.84.57> [in Ukrainian].
- [30] Koptieva, N. S. (2018). Vplyv nervovoho napruzhenia ta stresu na vynykennia emotsiinoho vyhorannya likaria [Anxiety and stress influence on the occurrence of physician emotional burnout]. *The issue of human in socio-humanitarian and medical discourses*. Proceedings of the interuniversity scientific-practical conference with international participation (pp. 87-88). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [31] Rovenska, V., & Sarzhetskaya, E. (2020). Osoblyvosti rozvytku ta proiaviv syndromu emotsiinoho vyhorannya u likariv [Features of Development and Manifestations of Emotional Burnout Syndrome in Physicians]. *Ekonomichnyi visnyk Donbasu*, (1), 123-129. [https://doi.org/10.12958/1817-3772-2020-1\(59\)-123-129](https://doi.org/10.12958/1817-3772-2020-1(59)-123-129) [in Ukrainian].
- [32] Pustova, N. O. (2019). Deiaki aspekty problemy emotsiinoho vyhorannya likariv [Some aspects of the problem of emotional burnout physicians]. *Current issues of dermatology, venereology and HIV/AIDS*. Materials scientific-practical conference (with international participation), dedicated to the 135th anniversary of the Department of Dermatology, Venereology and AIDS KhNMU (pp. 21-26). Kharkiv. [in Ukrainian].
- [33] Voloshyna, L., Leko, B., & Kushnir, L. (2017). Problema emotsiinoho vyhorannya maibutnikh medykiv [The problem of the emotional burnout of future medical professionals]. *Modern approaches to graduate medical education in Ukraine with the HM(Ph)EI of Ukraine remote connectivity via video conferencing*. Proceedings of the XIV All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation devoted to the 60th anniversary of TSMU (pp. 83-86). Ternopil. [in Ukrainian].
- [34] Terenda, N. O., Pavliv, T. B., & Slobodian, N. O. (2021). Profesiine vyhorannya pratsivnykiv ekstrenoi medychnoi dopomohy (na przykladi Lvivskoi oblasti) [Occupational burning in emergency medical employees (on the example of Lviv region)]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*, (1), 29-32. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2021.1.12139> [in Ukrainian].
- [35] Babii, M. (2021). Vikova reduksiia profesiinoho zdorovia vchyteliv u suchasni shkoli [Professional health reduction among teachers at modern school]. *Psykholohiia: realnist i perspektyvy. Zbirnyk naukovykh prats RDHU*, (16), 5-11. <https://doi.org/10.35619/praprv.v1i16.208> [in Ukrainian].
- [36] Johnson, S. J., Machowski, S., Holdsworth, L., Kern, M., & Zapf, D. (2017). Age, emotion regulation strategies, burnout, and engagement in the service sector: Advantages of older workers. *Revista de Psicologia Del Trabajo Y de Las Organizaciones*, 33(3), 205-216. <https://doi.org/10.1016/j.rpto.2017.09.001>
- [37] Karamushka, L. M., & Snigur, Yu. S. (2020). Kopinh-stratehii: sutnist, pidkhody do klasyfikatsii, znachennia dlia psykholohichnoho zdorovia osobystosti ta orhanizatsii [Coping strategies: essence, classifications, significance for the psychological health of the individual and organization]. *Aktualni problemy psykholohii: zb. nauk. prats in-tu psykholohii imeni H. S. Kostiuka NAPN Ukrainy*, 1(55), 23-30. [in Ukrainian].
- [38] Ihumnova, O. B. (2020). Doslidzhennia kopinh-stratehii osob u skladnykh zhyttievkykh obstavynakh [Research on coping strategies of individuals in difficult circumstances]. *Teoriia i praktyka suchasnoi psykholohii*, (1), 28-33. <https://doi.org/10.32840/2663-6026.2020.1-2.5> [in Ukrainian].
- [39] Karlsen, H. R., Böckelmann, I., & Thielmann, B. (2021). Subjective and objective demands on different types of differential stress inventory. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 94(5), 855-866. <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01632-4>
- [40] Ferraro, L., La Cascia, C., De Santis, A., Sideli, L., Maniaci, G., Orlando, I. M., Chifari, A., Maniaci, L., & La Barbera, D. (2020). A Cross-Sectional Survey on Burnout Prevalence and Profile in the Sicilian Population of Ambulance Driver-Rescuers. *Prehospital and Disaster Medicine*, 35(2), 133-140. <https://doi.org/10.1017/S1049023X20000059>
- [41] Bergmüller, A., Zavgorodnii, I., Zavgorodnia, N., Kapustnik, W., & Boeckelmann, I. (2018). Relationship between Burnout Syndrome and Personality Characteristics in Emergency Ambulance Crew. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 48(4), 404-408. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0578-4>

Хірургічне лікування мультифокальної епілепсії

К. Р. Костюк ^{ID} *^{1,A-F}, В. М. Бунякін ^{ID} ^{1,A-D}, В. В. Чебурахін ^{ID} ^{1,B},
М. М. Шевельов ^{ID} ^{1,B}, Ю. М. Медведєв ^{ID} ^{1,B}, А. О. Попов ^{ID} ^{1,B}, Д. А. Тевзадзе ^{ID} ^{2,B},
С. М. Дічко ^{ID} ^{1,B}, В. В. Мусулевська ^{ID} ^{2,B}, О. М. Канайкін ^{ID} ^{1,B}

¹ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, ²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

Ключові слова:

структурна епілепсія, мультилобарні резекції, калозотомія, функціональна гемісферотомія.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 70-78

*E-mail:

kostiuk.neuro@gmail.com

Мета роботи – оцінювання результатів хірургічного лікування мультифокальної епілепсії шляхом диференційованого підходу до вибору хірургічного втручання залежно від клінічних проявів захворювання та структурно-функціональних змін головного мозку.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 48 хворих на мультифокальну фармакорезистентну епілепсію: 37 (77 %) дітей і 11 (23 %) дорослих. Вік пацієнтів – від 2 до 44 років (у середньому – 12,7 року). У переважній більшості хворих (n = 46, 95,8 %) напади були щоденними. До хірургічного втручання хворі отримували від 2 до 11 (у середньому – 5,1 ± 2,5) протиепілептичних препаратів як моно- або політерапію.

Стереотаксичну калозотомію (СК) виконали 12 (25,0 %) пацієнтам, мікрохірургічну калозотомію (МК) – 18 (37,5 %), мультилобарні резекції (МЛР) – 6 (12,5 %), функціональну гемісферотомію (ФГ) – 12 (25,0 %) хворим. Післяопераційний катамнез простежили в термін від 6 місяців до 11 років (у середньому – 5,5 ± 2,1 року).

Результати. У 25 (52 %) спостереженнях множинні епілептичні фокуси або дифузні структурні й електрофізіологічні зміни виявили в межах однієї півкулі, у 19 (40 %) випадках структурні ураження головного мозку двобічні, у 4 (8 %) хворих діагностована МРТ-негативна епілепсія з двобічною епілептиформною активністю.

Після операції епілептичні напади припинилися у 23 (48 %) хворих (ІА клас за шкалою Енгеля), у 8 (17 %) випадках спостерігали нечасті короткотривалі аури або фокальні напади (ІІ клас за Енгелем), у 6 (13 %) спостереженнях частота нападів зменшилася менше ніж на 75 % або суттєво не змінилася. Найкращі результати отримали після ФГ і МЛР (напади припинилися у 90 % хворих), а після СК контроль за епілептичними нападами визначили у 25 % випадків. Операційні ускладнення виникли у 3 (6,3 %) пацієнтів, 1 із цих хворих помер (післяопераційна летальність – 2,1 %).

Висновки. Поєднання резекційних операцій і дисконекції – ефективний і безпечний метод хірургічного лікування мультифокальної епілепсії. Припинення нападів сприяє регресу психоемоційних розладів у дітей із тяжкою формою епілепсії та покращує якість життя хворих.

Key words:

epilepsy, multilobar resections, callosotomy, functional hemispherotomy.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (1), 70-78

Surgical treatment for multifocal epilepsy

K. R. Kostiuk, V. M. Buniakin, V. V. Cheburakhin, M. M. Shevelov, Yu. M. Medvediev,
A. O. Popov, D. A. Tevzadze, S. M. Dichko, V. V. Musulievskaya, O. M. Kanaikin

Aim. Assessment of the surgical treatment efficacy in multifocal epilepsy by a differentiated surgical approach depending on the clinical manifestations of the disease and structural and functional changes of the brain.

Materials and methods. 48 patients with multifocal epilepsy (MFE) were enrolled in the study including 37 (77 %) children and 11 (23 %) adults. Patient age ranged from 2 to 44 years (mean 12.7 years). Most patients (46 (95.8 %) cases) had daily seizures. Before the treatment, the patients used between 2 and 11 antiepileptic drugs (on average 5.1 ± 2.5) as mono- or polytherapy.

12 (25.0 %) patients underwent stereotactic callosotomy (SC), 18 (37.5 %) – microsurgical callosotomy (MC), 6 (12.5 %) – multifocal resections (MFR), 12 (25.0 %) – functional hemispherotomy (FH). Postoperative long-term follow-up ranged from 6 months to 11 years (mean 5.5 years).

Results. Multiple epileptiform focuses or diffuse structural and electric discharges within one hemisphere observed in 25 (52 %) cases; bilateral structural lesions revealed in 19 (40 %) cases; MRI-negative epilepsy with bilateral discharges – in 4 (8 %) patients.

After surgery, 23 (48 %) patients became seizures free (Engel Class IA), 8 (17 %) patients had rare short auras or focal seizures (Engel Class II), the seizure frequency reduced by less than 75 % or did not change significantly in 6 (13 %) cases. Best results were achieved after FH and MFR (90 % patients became seizures free), whereas seizures stopped only in 25 % cases after SC. 3 (6.3 %) patients developed operative complications, one of them died (postoperative mortality was 2.1 %).

Conclusions. Combination of resective and disconnection surgeries is effective and safe method of surgical treatment for MFE. Stopping seizures leads to the regression of psycho-emotional disorders in children with severe epilepsy and increases the quality of life.

Хирургическое лечение мультифокальной эпилепсии

К. Р. Костюк, В. Н. Бунякин, В. В. Чебурахин, М. Н. Шевелёв, Ю. М. Медведев, А. А. Попов, Д. А. Тевзадзе, С. Н. Дичко, В. В. Мусулевская, А. М. Канайкин

Цель работы – оценка результатов хирургического лечения мультифокальной эпилепсии на основании дифференцированного подхода к выбору хирургической тактики в зависимости от клинических проявлений и структурно-функциональных изменений головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включили 48 больных мультифокальной фармакорезистентной эпилепсией: 37 (77 %) детей и 11 (23 %) взрослых. Возраст пациентов – от 2 до 44 лет (в среднем – 12,7 года). У подавляющего большинства больных (n = 46, 95,8 %) припадки были ежедневными. К моменту хирургического вмешательства больные принимали от 2 до 11 (в среднем – $5,1 \pm 2,5$) противоэпилептических препаратов в качестве моно- или политерапии. Стереотаксическая каллозотомия (СК) проведена 12 (25,0 %) больным, микрохирургическая каллозотомия (МК) – 18 (37,5 %), мультилобарные резекции (МЛР) – 6 (12,5 %), функциональная гемисферотомия (ФГ) – 12 (25,0 %). Послеоперационный катамнез прослежен в сроки от 6 месяцев до 11 лет (в среднем – $5,5 \pm 2,1$ года).

Результаты. В 25 (52 %) наблюдениях множественные эпилептические фокусы или диффузные структурные и электрофизиологические изменения отмечены в пределах одного полушария, в 19 (40 %) случаях структурное поражение головного мозга было двухсторонним, у 4 (8 %) больных диагностирована МРТ-негативная эпилепсия с двухсторонней эпилептиформной активностью.

После операции эпилептические припадки прекратились у 23 (48 %) больных (IA класс по шкале Энгеля), в 8 (17 %) случаях наблюдали редкие кратковременные ауры или фокальные припадки (II класс по Энгелю), в 6 (13 %) наблюдениях частота припадков снизилась менее чем на 75 % или существенно не изменилась. Наилучшие результаты достигнуты после ФГ и МЛР (припадки прекратились у 90 % больных), а после СК контроль над эпилептическими припадками отмечен в 25 % случаев. Операционные осложнения возникли у 3 (6,3 %) пациентов, 1 из этих больных умер (послеоперационная летальность – 2,1 %).

Выводы. Сочетание резекционных операций и дисконнекций – эффективный и безопасный метод хирургического лечения мультифокальной эпилепсии. Прекращение припадков способствует регрессу психозомоциональных расстройств у детей с тяжелой формой эпилепсии и улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова:

структурная эпилепсия, мультилобарные резекции, каллозотомия, функциональная гемисферотомия.

Запорожский медицинский журнал. 2022. Т. 24, № 1(130). С. 70-78

Епілепсія – одне з найпоширеніших захворювань центральної нервової системи, що інвалідизує. Захворюваність на епілепсію становить майже 50 нових випадків на 100 000 населення за рік. У понад 1 % населення планети діагностовано цей недуг, у 75 % випадків епілепсія розвивається в дитячому віці.

За даними фахової літератури, за допомогою протіепілептичних препаратів (ПЕП) повного контролю над епілептичними нападами вдається досягти у 60–80 % [1–3]. В інших хворих розвивається фармакорезистентна епілепсія, що характеризується складним перебігом, частими епілептичними травматичними нападами, повторними епілептичними статусами, розвитком когнітивних і психоемоційних розладів [4,5]. Найчастіше фармакорезистентну епілепсію діагностують при мультилобарних або двобічних ураженнях головного мозку.

Особливої уваги потребує дитяча епілепсія, що має певні відмінності від патології в дорослих. Передусім це стосується різної етіології захворювання, насамперед перинатальної патології, наявності виражених структурних уражень головного мозку, високої частоти гемисферної патології (енцефаліт Расмуссена, синдром Штурге–Вебера), високої частоти фармакорезистентності та психічних порушень. Кумулятивний ефект частих епілептичних нападів у дітей може мати катастрофічні наслідки, призводити до дисфункції кори головного мозку та вторинного епілептогенезу. Усе це – причини когнітивних і поведінкових порушень, появи агресії, гіперактивності, порушень уваги та розвитку психосоціальних проблем [6,7].

Основна мета будь-якого методу лікування епілепсії – позбавлення хворого від епілептичних нападів та усунення параксизмальної епілептичної активності головного мозку. У разі мультифокальної фармакорезистентної епілепсії метою хірургічного лікування може

бути блокування поширення епілептичної активності, що можна досягти шляхом комбінації резекційних хірургічних втручань і функціональних дисконекцій [8–11].

Найефективніші хірургічні втручання – резекційні операції, яким обов'язково мають передувати сучасні електрофізіологічні та нейровізуалізаційні дослідження, спрямовані на визначення локалізації та поширення епілептичного фокуса, шляхів поширення епілептичної активності, а також визначення співвідношення епілептичного вогнища та функціонально важливих ділянок головного мозку. Ці дослідження можна здійснити з використанням сучасних електрофізіологічних і нейровізуалізаційних діагностичних технологій. Останнім часом набувають популярності комбіновані операції, що поєднують резекційні втручання та малоінвазивні нейрохірургічні технології, зокрема нейростимулювальні операції та абляції різних видів (радіочастотна, радіохірургічна, лазерна, ультразвукова) [12–15].

Мета роботи

Оцінювання результатів хірургічного лікування мультифокальної епілепсії шляхом диференційованого підходу до вибору хірургічного втручання залежно від клінічних проявів захворювання та структурно-функціональних змін головного мозку.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 48 хворих на мультифокальну фармакорезистентну епілепсію: 37 (77 %) дітей і 11 (23 %) дорослих. Вік пацієнтів – від 2 до 44 років (у середньому – 12,7 року). Хворі здебільшого мали тяжкий

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих

Показник	Види операцій				
	СК, n = 12	МК, n = 18	МЛР, n = 6	ФГ, n = 12	Загалом, n = 48
Діти	5	17	4	11	37
Дорослі	7	1	2	1	11
Середній вік, роки	18,9	8,0	19,7	9,4	12,7
Середня тривалість епілепсії, роки (M ± m)	12,3	6,6	11,3	6,1	8,9 ± 2,3
Епілептичний статус в анамнезі	6	15	6	11	38 (79,2 %)
Середня кількість ПЕП, (M ± m)	4,6	5,2	5,0	5,1	5,1 ± 2,5

Таблиця 2. Етіологія епілепсії

Етіологія	Види операцій				
	СК, n = 12	МК, n = 18	МЛР, n = 6	ФГ, n = 12	Загалом, n = 48
Перинатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	4	4	1	2	11
Наслідки внутрішньомозкового крововиливу	3	3	1	2	9
Наслідки менінгоенцефаліту	3	4	0	0	7
Енцефаліт Расмуссена	0		2	4	6
Кортикальна дисплазія	1	2	2	3	8
Пухлина головного мозку	1		0	1	2
Гемімегалоенцефалія	0	2	0	0	2
Мікролісценцефалія	0	1	0	0	1
Синдром Штурге-Вебера	0	2	0	0	2

Таблиця 3. Результати операцій

Результати операцій	Види операцій				
	СК, n = 12	МК, n = 18	МЛР, n = 6	ФГ, n = 12	Загалом, n = 48, (%)
Енгель I	3	5	4	11	23 (47,9 %)
Енгель II	5	9	2	1	17 (35,4 %)
Енгель III	2	3	0	0	5 (10,4 %)
Енгель IV	2	1	0	0	3 (6,3 %)
Операційні ускладнення	0	2	0	1	3 (6,3 %)
Післяопераційна летальність	0	0	0	1	1 (2,1 %)

перебіг захворювання з частими, серійними нападами (36 випадків – 75,0 %), повторними епілептичними статусами (38 спостережень – 79,2 %), психоемоційними розладами, що прогресують (34 пацієнти – 70,8 %). У переважної більшості хворих (n = 46, 95,8 %) напади були щодня. До хірургічного втручання хворі отримували від 2 до 11 (у середньому – 5,1 ± 2,5) ПЕП як моно- або політерапію (табл. 1).

Передопераційна діагностика включала оцінювання психоневрологічного статусу хворих, ЕЕГ-відеомоніторинг, магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку за протоколом «Епілепсія», за необхідності – комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку, церебральну ангіографію. Однофотонну емісійну КТ (ОФЕКТ) виконали 14 (21,2 %) хворим, позитронну емісійну томографію (ПЕТ) – 6 (12,5 %), субтракційну іктальну ОФЕКТ, кореєстровану з даними МРТ, (SISCOM) – 3 (6,3 %), функціональну МРТ – 3 (6,3 %) випадки.

Здійснили нейрохірургічні втручання: стереотаксичну калозотомію (СК) – 12 (25,0 %), мікрохірургічну калозотомію (МК) – 18 (37,5 %), мультилобарні резекції (МЛР) – 6 (12,5 %), функціональну гемісферотомію (ФГ) – 12 (25,0 %) випадків. СК виконали методом ра-

діочастотної деструкції коліна та передньої половини стовбура мозолистого тіла 10 (83,3 %) хворим, тотальну СК здійснили у 2 (16,7 %) випадках. Тотальну МК виконали 11 (61,1 %) пацієнтам, передню розширену МК – 7 (38,9 %), під час котрої зробили розтин коліна, передніх 2/3 стовбура мозолистого тіла. У двох із цих хворих напади відновилися, тому через 1 рік їм виконали повторну розширену МК, що включала розтин задньої 1/3 стовбура та потовщення мозолистого тіла.

Модифіковану функціональну періінсулярну гемісферотомію виконали 12 хворим. Операція передбачала передню скроневу лобектомію з резекцією амігдало-гіпокампального комплексу, трансекцією променистого вінця (corona radiata) шляхом розтину мозкової речовини від кори до епендимних нижнього рогу бокового шлуночка ззаду з продовженням розтину вперед уздовж переднього рогу іпсилатерального бокового шлуночка. Надалі виконували калозотомію під перикалозними артеріями від коліна та дзьоба мозолистого тіла назад до вільного краю серпоподібного паростка з візуалізацією тензоріуму мозочка. Потім виконували задню дисконекцію тім'яно-потиличної кори шляхом розтину білої речовини вздовж намету від місця сполучення фальксу з наметом мозочка до задніх відділів скроневої частки і з'єднання розтину з нижнім рогом бокового шлуночка. Наступний етап – лобова дисконекція шляхом трансекції лобової частки мозку субпіальною резекцією у напрямку медіальної міжгемісферної речовини мозку. На останньому етапі операції здійснюють резекцію кори острівця (insula).

Післяопераційний катамнез простежили у строки від 6 місяців до 11 років (у середньому – 5,5 ± 2,1 року). Хворим здійснили обстеження через 6 і 12 місяців після хірургічного втручання, надалі – щорічні контрольні обстеження. Протягом перших 6 місяців протиепілептичну терапію не змінювали. Ефективність хірургічного втручання оцінювали за шкалою Енгеля (Engel scale) [16].

Статистичне опрацювання даних виконали, використавши традиційні методи параметричної статистики. Розраховували середнє арифметичне значення, похибку середнього арифметичного значення та середньоквадратичне відхилення. Критичне значення статистичного рівня значущості – <0,05 (5 %).

Результати

Хірургічне лікування одним етапом здійснили 45 (93,6 %) хворим. У 2 (6,4 %) випадках тотальну калозотомію виконали у два етапи: спочатку передню, потім задню. Термін між операціями в обох випадках – менше ніж 1 рік. Ще одній пацієнтці з енцефалітом Расмуссена спочатку здійснили резекцію передніх відділів лобової частки, через 2 роки виконали функціональну гемісферотомію.

У 25 (52 %) спостереженнях множинні епілептичні фокуси або дифузні структурні, електрофізіологічні зміни виявили в межах однієї півкулі, у 19 (40 %) випадках структурні ураження головного мозку двобічні, у 4 (8 %) хворих діагностували МРТ-негативну епілепсію з двобічною епілептиформною активністю. У більшості хворих причини епілепсії – перинатальна гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, наслідки внутрішньомозкового крововиливу та менінгоенцефаліту, енцефаліт Расмуссена,



Рис. 1. Передопераційне МРТ хворої Т. Дифузна кортикальна дисплазія лобово-скронево-тім'яної ділянки. **А:** аксіальний зріз; **Б:** коронарний зріз.

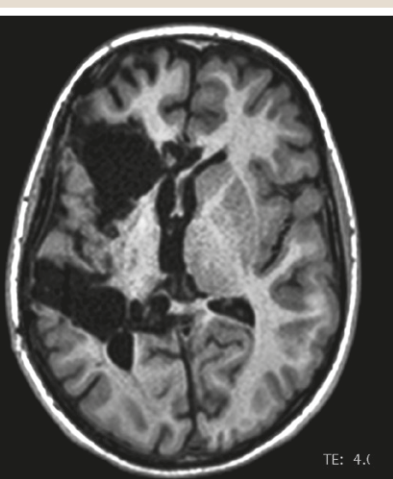
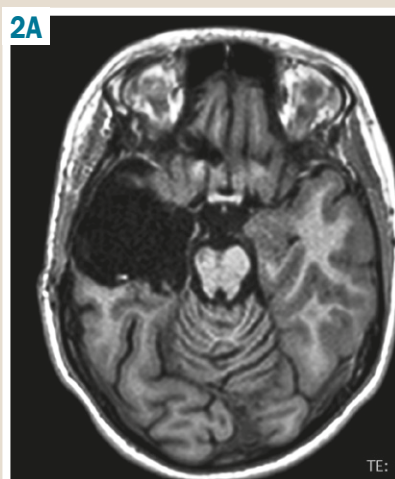


Рис. 2. МРТ хворої Т. через 12 місяців. Дифузна кортикальна дисплазія лобово-скронево-тім'яної ділянки. **А:** аксіальний зріз; **Б:** коронарний зріз.

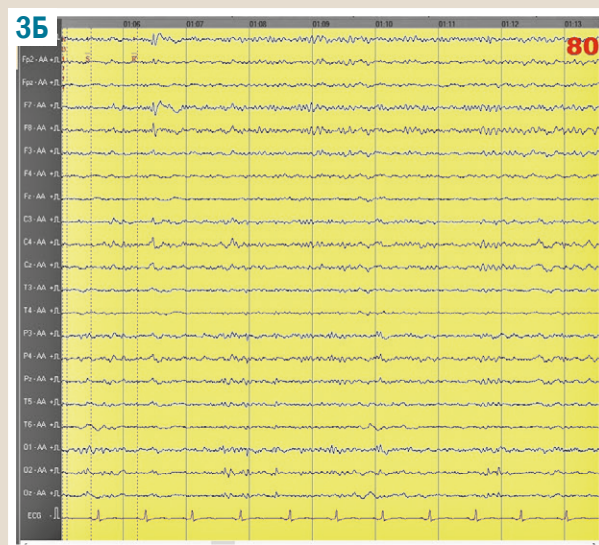
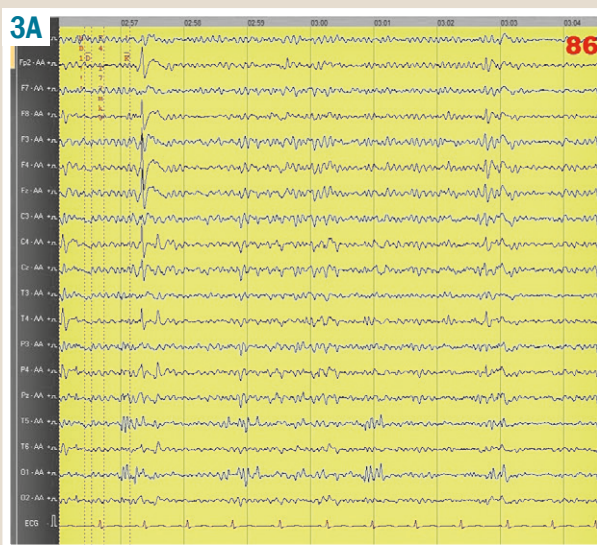


Рис. 3. **А:** передопераційна ЕЕГ вказує на міжіктальну епілептиформну активність правої гемісфери; **Б:** післяопераційна ЕЕГ показує суттєве зниження епілептиформної активності.

ураження внаслідок порушень нейрональної та гліальної проліферації (кортикальна дисплазія, гемімегаоенцефалія) (табл. 2).

Післяопераційний катамнез простежили в 48 (100 %) хворих. Після операції епілептичні напади припинилися у 23 (48 %) пацієнтів (ІА клас за шкалою Енгеля 1А), у 8 (17 %) випадках спостерігали нечасті короткотривалі

аури або фокальні напади (ІІ за Енгелем), у 6 (13 %) спостереженнях частота нападів зменшилася менше ніж на 75 % або суттєво не змінилася. Найкращі результати отримали після ФГ і МЛР (напади припинилися у 90 % хворих), а після СК контроль за епілептичними нападами спостерігали тільки у 25 % випадків (табл. 3). Після обох видів калозотомії генералізовані атонічні напади

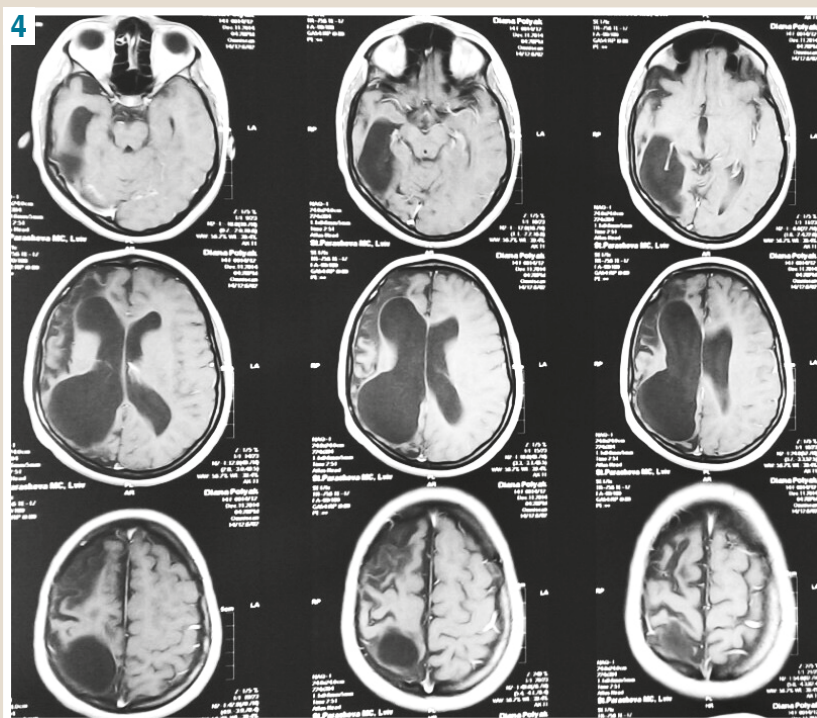
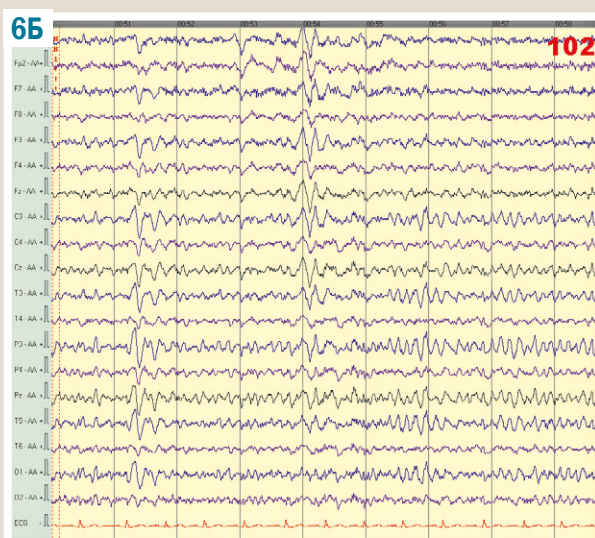
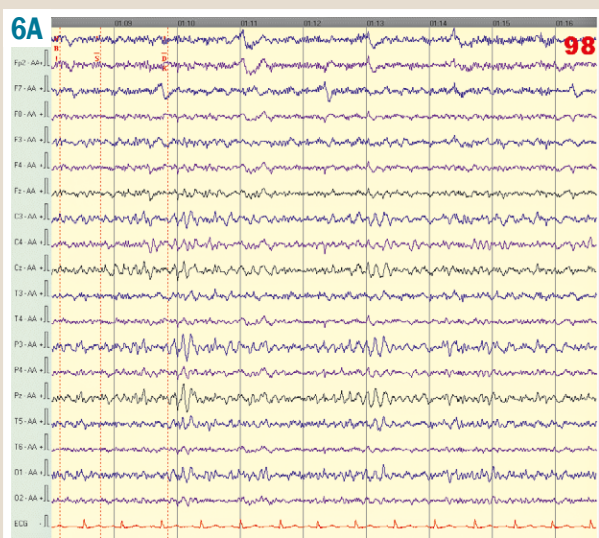
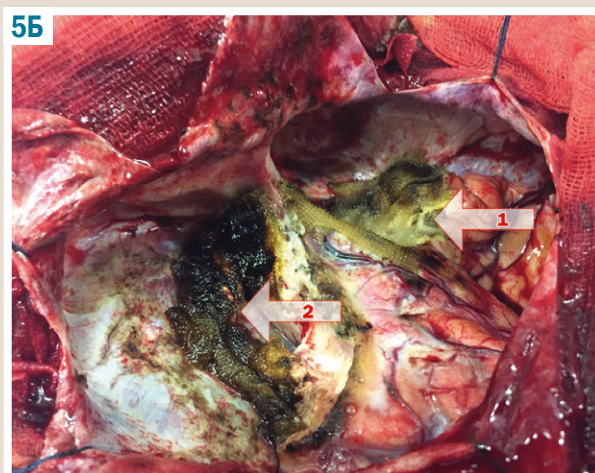
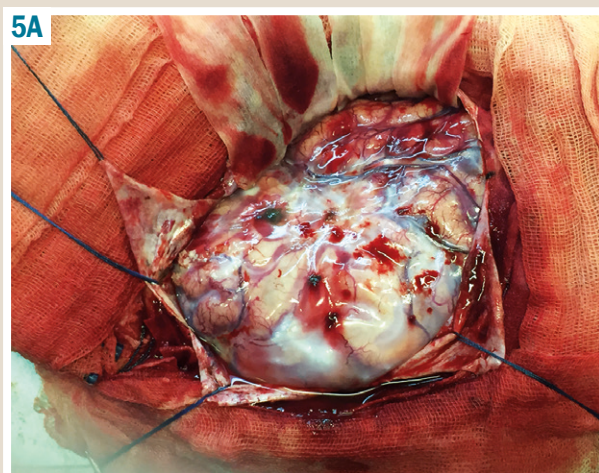


Рис. 4. Передопераційне МРТ. Рубцево-спайкові, атрофічні зміни правої гемісфери головного мозку.

Рис. 5. Інтраопераційні знімки. **А:** дифузне гліотично-спайкове ураження правої гемісфери головного мозку; **Б:** ділянки резекції: стрілка 1 – передня скронева лобектомія, амигдалопокамектомія, стрілка 2 – передня лобова лобектомія.

Рис. 6. А: передопераційна ЕЕГ вказує на інтеріктальну епілептиформну активність у правій лобово-скроневій ділянці; **Б:** післяопераційна ЕЕГ (1 рік після операції) показує зниження пароксизмальної епілептиформної активності.



(дроп-атаки) припинилися у 21 із 26 (81 %) хворих, у котрих вони були до операції.

Операційні ускладнення виникли у 3 (6,3 %) випадках. В однієї дитини через 5 місяців після МК виявили хронічну субдуральну гематому, яку видалили. В іншої дівчинки віком 7 років після ФГ виникла гідроцефалія, що зумовила необхідність повторних лікворо-шунтувальних операцій. У третьої дитини віком 4 роки на останніх етапах ФГ виник пневмоторакс, зупинилася серцева діяльність; невідкладні реанімаційні заходи дали змогу її відновити, однак розвинулися постгіпоксична ішемічна енцефалопатія та порушення гомеостазу, що призвели до смерті через 2 місяці після операції. Отже, післяопераційна летальність становила 2,1 %.

Клінічне спостереження 1. Хвора Т., 7 років. Діагноз: структурна вогнищева епілепсія з вогнищевими нападами, переходом у двобічні тоніко-клонічні, *epilepsia partialis continua*, фармакорезистентна форма, лівобічний спастичний геміпарез, дифузна кортикальна дисплазія лобово-скронево-тім'яної ділянки. Дебют епілепсії – у віці 1 року. Отримувала різні ПЕП (вальпроєву кислоту, карбамазепін, окскарбазепін, топіромат, леветирacetам), але захворювання прогресувало. Здійснили операцію – правобічну функціональну періінсулярну гемісферотомію, після якої епілептичні напади припинилися. Післяопераційний катамнез простежили протягом 3 років – епілептичні напади припинилися (ІА за шкалою Енгеля) (рис. 1–3).

Клінічне спостереження 2. Хвора П., 14 р. Діагноз: структурна вогнищева епілепсія з щоденними вогнищевими нападами, переходом у двобічні тоніко-клонічні, повторними епілептичними статусами, фармакорезистентна форма, рубцево-спайкове ураження правої гемісфери внаслідок перинатального внутрішньомозкового крововиливу. Дебют епілепсії – у віці 5 років. До хірургічного втручання отримувала різні ПЕП як моно- або політерапію: вальпроєву кислоту, карбамазепін, топіромат, леветирacetам, бензобарбітал, сінектен депо. Пацієнтці виконали мультилобарну резекцію: правобічну передню скронево лобектомію, амигдалогіпокампектомію, передню лобову лобектомію. Післяопераційний катамнез – 6 років; епілептичні напади припинилися, виникають поодинокі аури (ІВ за шкалою Енгеля) (рис. 4–6).

Обговорення

Питання щодо хірургічного лікування структурної мультифокальної фармакорезистентної епілепсії потребують посиленої уваги, враховуючи тяжкий перебіг захворювання, що характеризується травматичними нападами, психічними розладами, підвищеною летальністю порівняно з загальною популяцією. Показано, що смертність у хворих на епілепсію у 2–3 рази вища, ніж у загальній популяції людей, а ризик непередбачуваної смерті у хворих на епілепсію (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) у 20 разів вищий [17]. До факторів, що підвищують ризик непередбачуваної смерті у хворих на епілепсію, належать фармакорезистентність, наявність структурного ураження головного мозку, ранній дебют і тривалий перебіг захворювання, тобто майже всі фактори, що виникають у хворих із мультифокальною епілепсією [18,19].

Запорука ефективного хірургічного лікування епілепсії – визначення локалізації епілептичного фокуса, його поширення на функціонально важливі ділянки кори головного мозку та з'ясування можливості його резекції або дисконекції від інших мозкових структур. У нашому дослідженні використовували весь арсенал доступних в Україні електрофізіологічних і нейровізуалізаційних методик, як-от тривалий ЕЕГ-відеомоніторинг, МРТ-трактографія, функціональна МРТ, МР-спектроскопія, ОФЕКТ, ПЕТ тощо. Нині в Україні недоступні інвазивний або інтракраніальний ЕЕГ-моніторинг із використанням субдуральних і глибоких електродів. Незважаючи на високу вартість і певний ризик, інвазивний моніторинг надзвичайно корисний у деяких випадках, як-от при поширених мультилобарних ураженнях, МРТ-негативній епілепсії, множинних ураженнях головного мозку (туберозний склероз, множинні вузлові гетеротопії, множинні каверноми тощо), «подвійній патології» («dual pathology»), прикладом якої може бути поєднання гіпокампаального склерозу з позаскроневою гетеротопією або церебральною каверною [20,21].

У цій роботі описали сучасні хірургічні втручання для лікування фармакорезистентної мультифокальної епілепсії, визначили ефективність і доцільність інтеграції традиційних і новітніх діагностичних, нейрохірургічних технологій.

Когнітивні порушення відсутні або мінімальні у хворих, яким здійснили МЛР та ФГ, а в дітей, яким виконали калозотомію, діагностували суттєву затримку психомоторного розвитку. Підтвердження цього – 13 із 18 (72,2 %) осіб, яким виконали МК, мали епілептичну енцефалопатію. Беручи до уваги, що калозотомію здійснили хворим зі структурно-функціональними змінами в обох півкулях головного мозку, можна припустити: саме двобічне ураження головного мозку – один із провідних факторів ризику розвитку психічних розладів у хворих на епілепсію, особливо в пацієнтів дитячого віку.

У доступній фаховій літературі виявили невелику кількість публікацій, у яких наведено сучасні підходи до хірургічного лікування мультифокальної епілепсії. Але відбувається збільшення контингенту хворих і спектра нейрохірургічних втручань під час лікування цієї патології, що можна пояснити стрімким прогресом сучасних діагностичних і нейрохірургічних технологій. Зберігається принцип мультидисциплінарного та індивідуального підходів у визначенні показань і виду нейрохірургічного втручання [22].

У цій роботі наведені результати хірургічного лікування мультифокальної епілепсії. Показано, що найефективніший вид хірургічного лікування – поєднання резекції та дисконекції епілептичного фокуса. Таке завдання можна вирішити, виконавши МЛР і ФГ. Саме після таких операцій припинення або суттєвий регрес нападів (І і ІІ класи за шкалою Енгеля) спостерігали у 100 % хворих. Ці результати збігаються з сучасними закордонними даними [23–27]. Ізолювана калозотомія менш ефективна. Це можна пояснити кількома факторами: неможливістю резекції епілептичного фокуса та наявністю двобічних структурно-електрофізіологічних змін головного мозку. Втім показали, що калозотомія ефективно усуває генералізовані атонічні напади (дроп-атаки), що сприяє істотному поліпшенню якості життя дітей.

Актуальними залишаються проблеми діагностичного спектра, як-от можливість виконання інвазивного ЕЕГ-моніторингу. На жаль, нині впровадження цього обстеження ускладнене недостатнім фінансуванням медицини в нашій державі.

Отже, оптимальна нейрохірургічна тактика лікування мультифокальної епілепсії полягає в дотриманні балансу між високою імовірністю контролю над епілептичними нападами та низьким ризиком неврологічних, психологічних післяопераційних ускладнень. Наші результати показали: МЛР, ФГ, комбіновані резекційні операції та калозотомії – ефективний і безпечний метод хірургічного лікування мультифокальної епілепсії. Мета функціональної дисконекції, а саме калозотомії, – блокування поширення епілептиформної активності у хворих, яким не показана резекційна операція. Контроль над епілептичними нападами, нормалізація електрофізіологічної активності головного мозку, запобігання вторинному епілептогенезу, зменшення негативної дії ПЕП шляхом зменшення дози поліпшують якість життя хворих, запобігають розвитку психічних і когнітивних розладів.

Висновки

1. Диференційований підхід до вибору виду хірургічного лікування – ключовий фактор, що впливає на покращення результатів хірургічного лікування, поліпшення якості життя та соціально-побутової адаптації хворих на мультифокальну епілепсію.
2. Поеднання резекційних операцій і дисконекції призводить до блокування пароксизмальної активності епілептичного фокуса, локалізованого в межах однієї півкулі.
3. У разі двобічного ураження головного мозку, коли спостерігають генералізовані атонічні та міоклонічні напади, операцією вибору в дітей є калозотомія.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження мають бути спрямовані на удосконалення передопераційного обстеження хворих на мультифокальну епілепсію з використанням сучасних нейровізуалізаційних та інвазивних електрофізіологічних технологій. Поеднання цих методів діагностики дасть змогу визначити точну локалізацію епілептичного фокуса, шляхи поширення епілептичної активності, а отже обрати оптимальну хірургічну тактику. Використання новітніх нейрохірургічних технологій, як-от нейронавігації, ультразвукової аспірації, інтраопераційного нейромоніторингу, кортикографії, сучасних мініінвазивних стереотаксичних втручань, сприятиме підвищенню ефективності та безпечності хірургічного лікування пацієнтів із тяжкими формами епілепсії.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України»: «Вивчити особливості перебігу мультифокальної симптоматичної епілепсії та розробити диференційовані підходи хірургічного лікування», № держреєстрації 0119U103958.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 27.09.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.11.2021

Відомості про авторів:

Костюк К. Р., д-р мед. наук, зав. відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції, старший дослідник, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-3277-5025](https://orcid.org/0000-0002-3277-5025)

Бунякін В. М., лікар-нейрохірург, аспірант відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-8643-1693](https://orcid.org/0000-0001-8643-1693)

Чебурахін В. В., канд. мед. наук, лікар-нейрохірург відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6820-5673](https://orcid.org/0000-0002-6820-5673)

Шевельов М. М., канд. мед. наук, лікар-нейрохірург відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1387-5725](https://orcid.org/0000-0002-1387-5725)

Медведєв Ю. М., канд. мед. наук, лікар-нейрохірург відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9999-8813](https://orcid.org/0000-0002-9999-8813)

Попов А. О., лікар-нейрохірург відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9741-2711](https://orcid.org/0000-0001-9741-2711)

Тевзадзе Д. А., інтерн, Національний університет охорони здоров'я України імені П. А. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5298-2179](https://orcid.org/0000-0002-5298-2179)

Дічко С. М., лікар-анестезіолог відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-0794-2856](https://orcid.org/0000-0002-0794-2856)

Мусульєвська В. В., інтерн, Національний університет охорони здоров'я України імені П. А. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9491-8848](https://orcid.org/0000-0001-9491-8848)

Канайкін О. М., лікар-нейрофізіолог відділення функціональної діагностики, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1625-3742](https://orcid.org/0000-0003-1625-3742)

Information about authors:

Kostiuk K. R., MD, PhD, DSc, Chief of the Department of Functional Neurosurgery and Neuromodulation, Head Scientist, The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Buniakin V. M., MD, Neurosurgeon, Graduate Student of the Department of Functional Neurosurgery and Neuromodulation, The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Cheburakhin V. V., MD, PhD, Neurosurgeon of the Department of Functional Neurosurgery and Neuromodulation, The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Shevelov M. M., MD, PhD, Neurosurgeon of the Department of Functional Neurosurgery and Neuromodulation, The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Medvediev Yu. M., MD, PhD, Neurosurgeon of the Department of Functional Neurosurgery and Neuromodulation, The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Popov A. O., MD, Neurosurgeon of the Department of Functional Neurosurgery and Neuromodulation, The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Tevzadze D. A., MD, Neurosurgery Resident, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.
 Dichko S. M., MD, Anesthesiologist of the Department of Functional Neurosurgery and Neuromodulation, The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
 Musulievskaya V. V., MD, Neurosurgery Resident, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.
 Kanaikin O. M., MD, Neurophysiologist of the Department of Functional Neurosurgery and Neuromodulation, The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Костюк К. Р., д-р мед. наук, зав. отделением функциональной нейрохирургии и нейромодуляции, старший исследователь, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Бунякин В. Н., врач-нейрохирург, аспирант отделения функциональной нейрохирургии и нейромодуляции, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Чебурахин В. В., канд. мед. наук, врач-нейрохирург отделения функциональной нейрохирургии и нейромодуляции, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Шевелев М. Н., канд. мед. наук, врач-нейрохирург отделения функциональной нейрохирургии и нейромодуляции, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Медведев Ю. М., канд. мед. наук, врач-нейрохирург отделения функциональной нейрохирургии и нейромодуляции, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Попов А. А., врач-нейрохирург отделения функциональной нейрохирургии и нейромодуляции, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Тевзадзе Д. А., интерн, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.
 Дичко С. Н., врач-анестезиолог отделения функциональной нейрохирургии и нейромодуляции, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.
 Мусулевская В. В., интерн, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.
 Канаikin А. М., врач-нейрофизиолог отделения функциональной диагностики, ГУ «Институт нейрохирургии имени академика А. П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- Engel J. Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology*. 2016. Vol. 87. Issue 23. P. 2483-2489. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003407>
- Kwan P., Brodie M. J. Refractory epilepsy: A progressive, intractable but preventable condition? *Seizure*. 2002. Vol. 11. Issue 2. P. 77-84. <https://doi.org/10.1053/seiz.2002.0593>
- French J. A., Delanty N. *Therapeutic Strategies in Epilepsy*. Clinical Publishing, 2009. 341 p.
- Disconnection of the pathological connectome for multifocal epilepsy surgery / K. Kamada et al. *Journal of Neurosurgery*. 2018. Vol. 129. Issue 5. P. 1182-1194. <https://doi.org/10.3171/2017.6.JNS17452>
- Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options / W. Löscher et al. *Pharmacological Reviews*. 2020. Vol. 72. Issue 3. P. 606-638. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>
- Jobst B. C. Treatment algorithms in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*. 2009. Vol. 50. Issue S8. P. 51-56. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02236.x>
- Kayyal H. R., Abdelmoity A., Baeesa S. The Role of Epilepsy Surgery in the Treatment of Childhood Epileptic Encephalopathy. *Epileptic Encephalopathies in Childre*. 2013. Vol. 2013. P. 983049. <https://doi.org/10.1155/2013/983049>
- Téllez-Zenteno J. F., Dhar R., Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*. 2005. Vol. 128. Part 5. P. 1188-1198. <https://doi.org/10.1093/brain/awh449>
- Spencer S., Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet Neurology*. 2008. Vol. 7. Issue 6. P. 525-537. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70109-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70109-1)

- Epilepsy surgery trends in the United States, 1990-2008 / D. J. Englot et al. *Neurology*. 2012. Vol. 78. Issue 16. P. 1200-1206. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318250d7ea>
- Seizure outcomes following multilobar epilepsy surgery / R. A. Sarkis et al. *Epilepsia*. 2011. Vol. 53. Issue 1. P. 44-50. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03274.x>
- Brain stimulation for the treatment of epilepsy / B. C. Jobst, T. M. Darcey, V. M. Thadani, D. W. Roberts. *Epilepsia*. 2010. Vol. 51. Issue S3. P. 88-92. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02618.x>
- Morrell M. J. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011. Vol. 77. Issue 13. P. 1295-1304. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182302056>
- Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures / G. K. Bergey et al. *Neurology*. 2015. Vol. 84. Issue 8. P. 810-817. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001280>
- Stereotactic Laser Ablation for Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A prospective, multicenter, single-arm study / M. R. Sperling et al. *Epilepsia*. 2020. Vol. 61. Issue 6. P. 1183-1189. <https://doi.org/10.1111/epi.16529>
- Surgical Treatment of the Epilepsies / ed. J. Engel. 2nd ed. New York : Raven Press, 1993. 786 p.
- Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Personalized Prediction Tool / A. Jha et al. *Neurology*. 2021. Vol. 96. Issue 21. P. e2627-e2638. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011849>
- Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention / C. M. DeGiorgio, A. Curtis, D. Hertling, B. D. Moseley. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018. Vol. 139. Issue 3. P. 220-230. <https://doi.org/10.1111/ane.13049>
- Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: current status and future perspectives / M. C. Pensel et al. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2020. Vol. 20. Issue 5. P. 497-508. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1754195>
- Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy / C. LoPinto-Khoury et al. *Epilepsia*. 2011. Vol. 53. Issue 2. P. 342-348. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03359.x>
- Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology / J. P. Szafarski et al. *Neurology*. 2017. Vol. 88. Issue 4. P. 395-402. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003532>
- Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assessment and Surgical Treatment / eds. G. I. Jallo, Oğuz Çataltepe. 2nd ed. New York : Thieme, 2019. 696 p.
- Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients / S. W. Cook et al. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2004. Vol. 100. Issue 2. P. 125-141. <https://doi.org/10.3171/ped.2004.100.2.0125>
- Hemispherectomy for the Control of Intractable Epilepsy in Childhood: Comparison of 2 Surgical Techniques in a Single Institution / A. Kwan et al. *Operative Neurosurgery*. 2010. Vol. 67. Issue 2. P. 429-436. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181f743dc>
- Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients / J. Schramm et al. *Acta Neurochirurgica*. 2012. Vol. 154. Issue 11. P. 2017-2028. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1481-3>
- Beier A. D., Rutka J. T. Hemispherectomy: historical review and recent technical advances. *Neurosurgical Focus*. 2013. Vol. 34. Issue 6. P. E11. <https://doi.org/10.3171/2013.3.FOCUS141>
- Schusse C. M., Smith K., Drees C. Outcomes after hemispherectomy in adult patients with intractable epilepsy: institutional experience and systematic review of the literature. *Journal of Neurosurgery*. 2018. Vol. 128. Issue 3. P. 853-861. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS151778>

References

- Engel, J., Jr. (2016). What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology*, 87(23), 2483-2489. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003407>
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2002). Refractory epilepsy: A progressive, intractable but preventable condition? *Seizure*, 11(2), 77-84. <https://doi.org/10.1053/seiz.2002.0593>
- French, J. A., & Delanty, N. (2009). *Therapeutic Strategies in Epilepsy*. Clinical Publishing.
- Kamada, K., Ogawa, H., Kapeller, C., Prueckl, R., Hiroshima, S., Tamura, Y., Takeuchi, F., & Guger, C. (2018). Disconnection of the pathological connectome for multifocal epilepsy surgery. *Journal of Neurosurgery*, 129(5), 1182-1194. <https://doi.org/10.3171/2017.6.JNS17452>
- Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M., & Vezzani, A. (2020). Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological Reviews*, 72(3), 606-638. <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>
- Jobst, B. C. (2009). Treatment algorithms in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 50(S8), 51-56. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02236.x>

- [7] Kayyali, H. R., Abdelmoity, A., & Baesa, S. (2013). The Role of Epilepsy Surgery in the Treatment of Childhood Epileptic Encephalopathy. *Epileptic Encephalopathies in Children*, 2013, Article 983049. <https://doi.org/10.1155/2013/983049>
- [8] Téllez-Zenteno, J. F., Dhar, R., & Wiebe, S. (2005). Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 128(Pt. 5), 1188-1198. <https://doi.org/10.1093/brain/awh449>
- [9] Spencer, S., & Huh, L. (2008). Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet Neurology*, 7(6), 525-537. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70109-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70109-1)
- [10] Englot, D. J., Ouyang, D., Garcia, P. A., Barbaro, N. M., & Chang, E. F. (2012). Epilepsy surgery trends in the United States, 1990-2008. *Neurology*, 78(16), 1200-1206. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e-318250d7ea>
- [11] Sarkis, R. A., Jehi, L., Najm, I. M., Kotagal, P., & Bingaman, W. E. (2012). Seizure outcomes following multilobar epilepsy surgery. *Epilepsia*, 53(1), 44-50. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03274.x>
- [12] Jobst, B. C., Darcey, T. M., Thadani, V. M., & Roberts, D. W. (2010). Brain stimulation for the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 51(S3), 88-92. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02618.x>
- [13] Morrell, M. J., & RNS System in Epilepsy Study Group. (2011). Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*, 77(13), 1295-1304. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182302056>
- [14] Bergey, G. K., Morrell, M. J., Mizrahi, E. M., Goldman, A., King-Stephens, D., Nair, D., Srinivasan, S., Jobst, B., Gross, R. E., Shields, D. C., Barkley, G., Salanova, V., Olejniczak, P., Cole, A., Cash, S. S., Noe, K., Wharen, R., Worrell, G., Murro, A. M., Edwards, J., ... Seale, C. G. (2015). Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*, 84(8), 810-817. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001280>
- [15] Sperling, M. R., Gross, R. E., Alvarez, G. E., McKhann, G. M., Salanova, V., & Gilmore, J. (2020). Stereotactic Laser Ablation for Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A prospective, multicenter, single-arm study. *Epilepsia*, 61(6), 1183-1189. <https://doi.org/10.1111/epi.16529>
- [16] Engel, J. (Ed.). (1993). *Surgical Treatment of the Epilepsies* (2nd ed.). Raven Press.
- [17] Jha, A., Oh, C., Hesdorffer, D., Diehl, B., Devore, S., Brodie, M. J., Tomson, T., Sander, J. W., Walczak, T. S., & Devinsky, O. (2021). Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Personalized Prediction Tool. *Neurology*, 96(21), e2627-e2638. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011849>
- [18] DeGiorgio, C. M., Curtis, A., Hertling, D., & Moseley, B. D. (2019). Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention. *Acta Neurologica Scandinavica*, 139(3), 220-230. <https://doi.org/10.1111/ane.13049>
- [19] Pensel, M. C., Nass, R. D., Taubøll, E., Aurlen, D., & Surges, R. (2020). Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: current status and future perspectives. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 20(5), 497-508. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1754195>
- [20] LoPinto-Khoury, C., Sperling, M. R., Skidmore, C., Nei, M., Evans, J., Sharan, A., & Mintzer, S. (2012). Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 53(2), 342-348. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03359.x>
- [21] Szaflarski, J. P., Gloss, D., Binder, J. R., Gaillard, W. D., Golby, A. J., Holland, S. K., Ojemann, J., Spencer, D. C., Swanson, S. J., French, J. A., & Theodore, W. H. (2017). Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 88(4), 395-402. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003532>
- [22] Jallo, G. I., & Oğuz Çataltepe. (Eds.). (2019). *Pediatric Epilepsy Surgery: Preoperative Assessment and Surgical Treatment* (2nd ed.). Thieme.
- [23] Cook, S. W., Nguyen, S. T., Hu, B., Yudovin, S., Shields, W. D., Vinters, H. V., Van de Wiele, B. M., Harrison, R. E., & Mathern, G. W. (2004). Cerebral hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: comparison of three techniques by pathological substrate in 115 patients. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 100(2), 125-141. <https://doi.org/10.3171/ped.2004.100.2.0125>
- [24] Kwan, A., Ng, W. H., Otsubo, H., Ochi, A., Snead, O. C., 3rd, Tammer, M. S., & Rutka, J. T. (2010). Hemispherectomy for the Control of Intractable Epilepsy in Childhood: Comparison of 2 Surgical Techniques in a Single Institution. *Operative Neurosurgery*, 67(2), 429-436. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181f743dc>
- [25] Schramm, J., Kuczaty, S., Sassen, R., Elger, C. E., & von Lehe, M. (2012). Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients. *Acta Neurochirurgica*, 154(11), 2017-2028. <https://doi.org/10.1007/s00701-012-1481-3>
- [26] Beier, A. D., & Rutka, J. T. (2013). Hemispherectomy: historical review and recent technical advances. *Neurosurgical Focus*, 34(6), Article E11. <https://doi.org/10.3171/2013.3.FOCUS1341>
- [27] Schusse, C. M., Smith, K., & Drees, C. (2018). Outcomes after hemispherectomy in adult patients with intractable epilepsy: institutional experience and systematic review of the literature. *Journal of Neurosurgery*, 128(3), 853-861. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS151778>

Characteristics of CD56-positive cells in guinea pig lung in the dynamics of experimental allergic inflammation

S. S. Popko^{ib}*, A. B. C. D. F., V. M. Yevtushenko^{ib} A. E. F., H. A. Zidrashko^{E. F.}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

The aim of this work is to study morphometric characteristics and distribution of CD56-positive cells in guinea pig lung in the dynamics of experimental allergic inflammation.

Materials and methods. We studied the distribution and quantitative changes of CD56-positive cells in guinea pig lung in the dynamics of experimental allergic inflammation using histological, histochemical, immunohistochemical, morphometric and statistical methods.

Results. The number of CD56-positive cells increased in the dynamics of experimental ovalbumin-induced allergic inflammation. The increase in the mean number of CD56-positive cells was found in the early period of allergic inflammation (on the 30th day, experimental group II) by 64.5 % ($P^{***} < 0.001$) compared to the control group and by 56.4 % ($P^* < 0.01$) compared to the 23rd day of examinations (experimental group I). The following increase in the mean number of CD56-positive cells by 60.2 % ($P^{***} < 0.001$) was detected in group III compared to the 23rd day of the experiment (group I). However, the mean number of CD56-positive cells was shown to be decreased by 51.5 % ($P^{***} < 0.001$) in group IV compared to the 36th experimental day (group III).

Conclusions. CD56-positive cells are located in the pulmonary interstitium. The number of CD56-positive cells is statistically significantly increased in group III in the late stages of the allergic inflammation indicating an active involvement of these cells in maintaining allergen-induced airway inflammation.

Key words:

CD56-positive cell, lung, guinea pigs, allergy, immunohistochemical staining, neuroendocrine cells.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (1), 79-83

*E-mail:
kluchkov@gmail.com

Характеристика CD56-позитивних клітин у легенях морської свинки в динаміці експериментального алергічного запалення

С. С. Попко, В. М. Євтушенко, Г. А. Зідрашко

Мета роботи – вивчення морфометричної характеристики та розподілу CD56-позитивних клітин у легенях морських свинок у динаміці експериментального овальбумін-індукованого алергічного запалення.

Матеріали та методи. Вивчили розподіл і кількісні зміни CD56-позитивних клітин у легенях морських свинок у динаміці експериментального алергічного запалення з використанням гістологічного, гістохімічного, імуногістохімічного, морфометричного та статистичного методів.

Результати. У динаміці експериментального овальбумін-індукованого алергічного запалення спостерігали збільшення кількості CD56-позитивних клітин. Середня кількість CD56-позитивних клітин збільшилась у ранньому періоді алергічного запалення (на 30 добу, II експериментальна група) на 64,5 % ($p^{***} < 0,001$) порівняно з контрольною групою, на 56,4 % ($p^* < 0,01$) порівняно з 23 добою спостереження (I експериментальна група). Надалі збільшення середньої кількості CD56-позитивних клітин встановили в пізньому періоді алергічного запалення (на 36 добу) на 60,2 % ($p^{***} < 0,001$) порівняно з 23 добою експерименту (I експериментальна група). Спостерігали зниження середньої кількості CD56-позитивних клітин на 44 добу експерименту на 51,5 % ($p^{***} < 0,001$) порівняно з 36 добою спостереження в III експериментальній групі.

Висновки. CD56-позитивні клітини локалізуються в легеневому інтерстиції. Найбільш статистично значуще збільшення кількості CD56-позитивних клітин виявили у тварин III експериментальної групи в пізньому періоді алергічного запалення, що свідчить про активну участь CD56-позитивних клітин у підтримці процесу алергічного запалення в легенях морських свинок.

Ключові слова:

CD56-позитивна клітина, легень, морська свинка, алергічне запалення, імуногістохімічне забарвлення, нейроендокринна клітина.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 79-83

Характеристика CD56-положительных клеток в лёгких морской свинки в динамике экспериментального аллергического воспаления

С. С. Попко, В. М. Евтушенко, Г. А. Зидрашко

Цель работы – изучение морфометрической характеристики и распределения CD56-положительных клеток в лёгких морских свинок в динамике овальбумин-индуцированного экспериментального аллергического воспаления.

Материалы и методы. Изучили распределение и количественные изменения CD56-положительных клеток в лёгких морских свинок в динамике экспериментального аллергического воспаления с использованием гистологического, гистохимического, иммуногистохимического, морфометрического и статистического методов.

Результаты. В динамике экспериментального овальбумин-индуцированного аллергического воспаления наблюдали увеличение количества CD56-положительных клеток. Среднее количество CD56-положительных клеток увеличилось в раннем периоде аллергического воспаления (на 30 сутки, II экспериментальная группа) на 64,5 % ($p^{***} < 0,001$) по срав-

Ключевые слова:

CD56-положительная клетка, лёгкое, морская свинка, аллергическое воспаление, иммуногистохимическое окрашивание, нейроэндокринная клетка.

Запорожский медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 79-83

нению с контрольной группой, на 56,4 % ($p^* < 0,01$) по сравнению с 23 сутками наблюдения (I экспериментальная группа). Последующее увеличение среднего количества CD56-положительных клеток отмечено в позднем периоде аллергического воспаления (на 36 сутки) на 60,2 % ($p^{**} < 0,001$) по сравнению с 23 сутками эксперимента (I экспериментальная группа). Однако показано снижение среднего количества CD56-положительных клеток на 44 сутки эксперимента на 5,15 % ($p^{**} < 0,001$) по сравнению с 36 сутками наблюдения в III экспериментальной группе.

Выводы. CD56-положительные клетки локализируются в лёгочном интерстиции. Наиболее статистически значимое увеличение количества CD56-положительных клеток установлено у животных III экспериментальной группы в позднем периоде аллергического воспаления, что свидетельствует об активном участии CD56-положительных клеток в поддержании процесса аллергического воспаления в лёгких морских свинок.

Neural cell adhesion molecules (NCAMs), or CD56, are specifically expressed on neural, peripheral neuroectodermal, neuroendocrine cells and tumors. These molecules constitute the immunoglobulin super-family of cell-surface adhesion proteins involved in direct cell-cell adhesion [1]. CD56 is also found on natural killer cells, natural killer-like T cells, dendritic cells and seromucous glands [1,2]. There are three basic isoforms of CD56 (NCAM-120, NCAM-140 and NCAM-180) generated by alternative splicing from a single gene, differing in the intracellular domain length [2,3]. CD56 is often considered as a marker of neural lineage commitment due to its discovery location [1,4]. One of the most important key cells of local immunity in lung are pulmonary neuroendocrine cells (PNECs) [5–8]. Given the expression of neuroendocrine differentiation markers by PNECs, there is a high probability that PNECs positively interact with CD56 [1,9]. PNECs transmit signals directly to innate lymphoid cells 2 (ILC2) for reception and response to environmental stimuli that enter the airways [10]. PNECs are involved in both innate and adaptive immune responses to inhaled allergens [11]. Nowadays, neuronal mechanisms of activation of innate and adaptive immunity are actively studied by scientists worldwide [12,13]. Still, the CD56-positive cell distribution in guinea pig lung in the dynamics of experimental allergic inflammation remains an opened question.

Aim

The aim of our work is to study morphometric characteristic and distribution of CD56-positive cells in guinea pig lung in the dynamics of experimental allergic inflammation.

Materials and methods

Forty-eight sexually mature male guinea pigs (450–600 gram) were weighed and kept in a vivarium of Zaporizhzhia State Medical University with free access to ovalbumin (OVA)-free food and water. The experimental protocol was followed the published guidelines (Strasbourg, 1986; Kyiv, 2006). Animals were assigned equally into six experimental groups of 8 guinea pigs each. Groups I–IV were OVA-sensitized (Sigma Aldrich, USA) guinea pigs with the use of aluminum hydroxide (alum) adjuvant (AlumVax Hydroxide vaccine adjuvant, OZ Biosciences, France), followed by OVA aerosol challenge. Group V were sensitized and exposed to saline guinea pigs and served as a control. Group VI was presented by intact animals (norm). The experiment was ended in each experimental endpoint (23, 30, 36 and 44 days).

Allergic airway inflammation was induced by subcutaneous injection of OVA solution and aerosol challenge with OVA through nasal inhalation (0.5 mg/mL per animal) mixed

with alum (10 mg/mL in saline per animal) on days 0, 7 and 14. From day 21 to day 28, the animals were exposed to aerosolized OVA (10 mg/mL in saline) for 15 min using a nebulizer device (Little Doctor International, Singapore, LD-211C) coupled to a plastic chamber [14].

Lungs were removed and fixed immediately in 10 % neutral buffered formalin. Formalin-fixed, preserved by progressive alcohol dehydration, paraffin wax-embedded lung specimens were selected for histological preparation of 5- μ m-thick sections and stained with hematoxylin and eosin. Laidlaw silver impregnation was used to identify pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies [15]. Argyrophilic granules of neuroendocrine cells have the ability to accumulate silver ions, while metallic silver appears only on light or after adding an external reducing agent. The argyrophilic reaction product was deposited in the cytoplasm in the form of small dark brown granules.

Paraffin-embedded sections were immunohistochemically stained using monoclonal antibodies Mo a-Hu CD56 Antigen, Clone T199 (Thermo Scientific, USA). Dewaxing and rehydration with simultaneous high-temperature antigen retrieval was performed by heating with an autostainer using a PT-module (Thermo Fisher Scientific, USA) in Dewax & HIER buffer H (Thermo Fisher Scientific, USA) (pH = 9.0). The sections were incubated with 3 % H_2O_2 to block endogenous peroxidase activity and proteins were removed. Incubation with primary antibodies was performed according to the manufacturer's instructions, visualization of the IHC reaction was performed using an UltraVision Quanto HRP + DAB System (Thermo Scientific, USA). Sections were stained with Mayer's hematoxylin and embedded in the Cytoseal. Complex morphometric examinations were carried out under a Carl Zeiss Primo Star microscope equipped with a digital Axiocam for photomicrographs using the ZEISS ZEN 2011 software. Following the immunohistochemical staining on the serial cross sections, the total number of CD56-positive cells per unit area of 5000 μm^2 was counted, on ten areas of three sections of each specimen captured from the middle lobe of the right lung using a microscope with an oil immersion objective ($\times 1000$).

Data were represented as mean $\pm$ standard deviation [SD] for all parameters. The data were analyzed using the standard software package Microsoft Office Excel 2010 and Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J), the libraries SciPy (BSD License), NumPy (BSD License), pandas-profiling (MIT License), pandas (BSD License). We used the library Matplotlib (BSD License) for the Python programming language to visualize the processed data. The hypothesis of the normal data distribution was verified using the Kolmogorov–Smirnov test and the Shapiro–Wilk test. Statistical significance

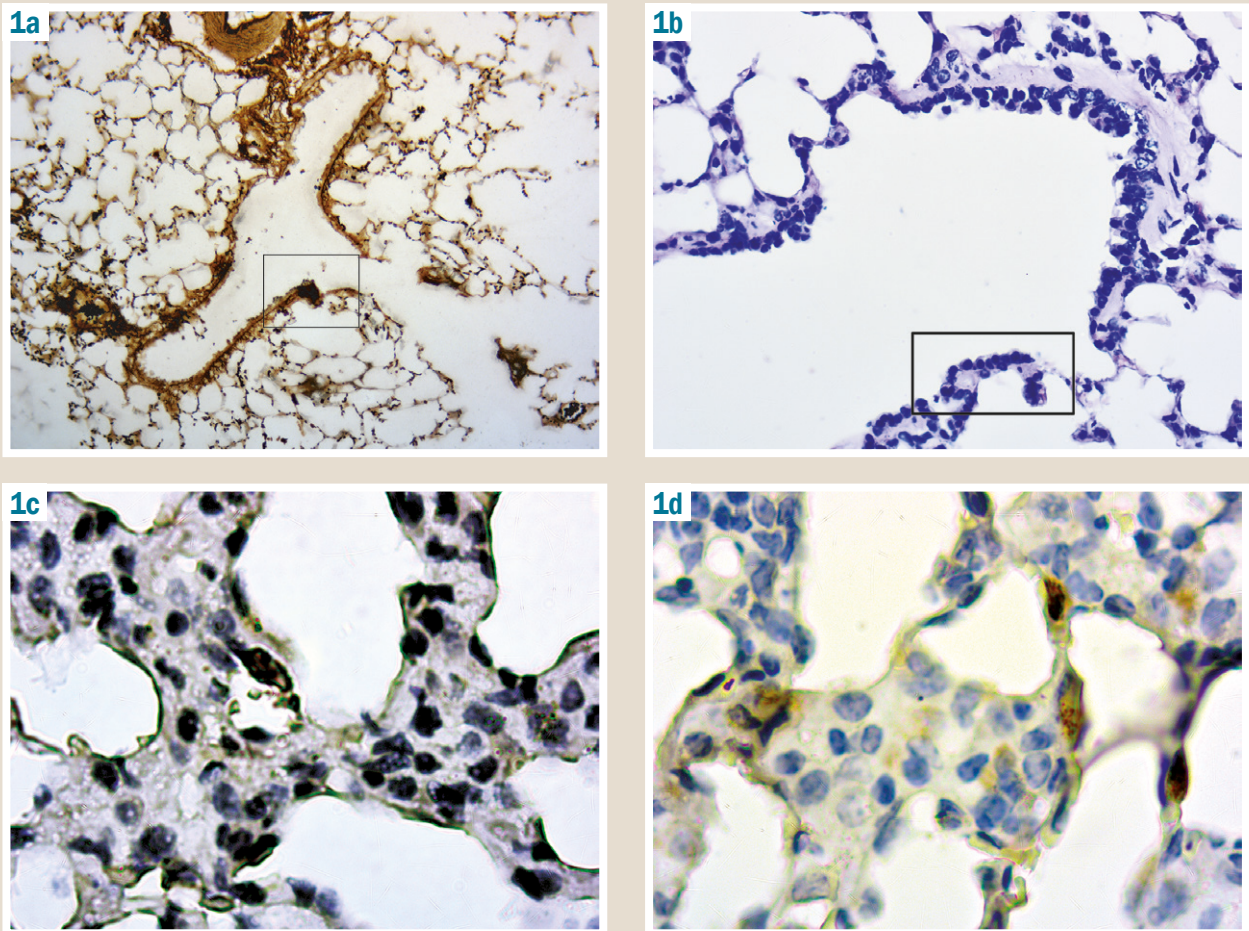


Fig. 1. Distribution of CD56-positive cells and cells stained positively with silver impregnation in guinea pig lung. Group II (1a, 1c). Group III (1b, 1d). 1a: cells stained positively with silver impregnation located in bifurcation of terminal bronchiole to respiratory bronchiole; 1b: neuroepithelial body surrounded by bronchiolar exocrinocytes located in bifurcation of small airways to terminal bronchioles; 1c, 1d: CD56-positive cells located in pulmonary interstitium. Staining: 1a: Laidlaw silver impregnation; 1b: haematoxylin and eosin; 1c, 1d: immunohistochemical identification of CD56-positive cells. 1a, 1b: $\times 400$. 1c, 1d: $\times 1000$.

between different groups were calculated using the Student t-test (P^*) for continuous variables and Whitney–Mann U-test (P^{**}) for variables with abnormal distribution. The data were expressed as the median (Me) with interquartile range (Q1; Q3). The results were considered significant at a level of $P < 0.05$.

Results

A low number of CD56-positive cells are normally present in guinea pig lung. It is of note, that CD56-positive cells showed a diffuse cytoplasmic staining in pulmonary interstitium in the specimens. However, it is worth remarking that CD56 was not found in the epithelial layer of bronchial mucosa, therefore type I PNECs (“opened” type) did not express CD56. Nevertheless, we revealed positively stained by silver impregnation cells in the epithelium of the terminal airways (Fig. 1a). Apparently, it was possible to identify these cells as PNECs type I, localized, as far as is known, in bifurcation of terminal airways, at the junction of small airways and terminal bronchioles or the latter and respiratory bronchioles. PNECs were often collected into neuroepithelial bodies – clusters of 6–8 cells, surrounded by bronchiolar exocrinocytes or club cells (Fig. 1b). The latter, according

to our observations, were confined to the terminal and respiratory bronchioles, had a cuboidal or pyramidal shape, the narrowed apical part protruding into the airway lumen.

The second type of PNECs (“closed” type) was revealed in the pulmonary interstitium, frequently in the wall of respiratory bronchioles and in alveolar ducts. Oval-shaped PNECs II type with long cytoplasmic processes were frequently localized between capillary endotheliocytes and alveolocytes. Similar cells with such morphological features showed a positive reaction with anti-CD56 mAb in our study (Fig. 1c, 1d).

A difference in the number of CD56-positive cells in guinea pig lung was not statistically verified ($P^{*/**} > 0.05$) between animals of the intact and control groups, indicating no influence of the experimental protocol on the morphometric data changes (Fig. 2). Therefore, we compared the results of the experimental and control groups.

The mean number of CD56-positive cells was 2.88 ± 0.09 per $5000 \mu\text{m}^2$ in the intact group animals, but it was found to be increased in the dynamics of experimental OVA-induced allergic inflammatory process. The mean number of CD56-positive cells increased in the early stages of allergic inflammation (on the 30th day, group II) by 64.5 % ($P^{**} < 0.001$) in comparison with the control, and by

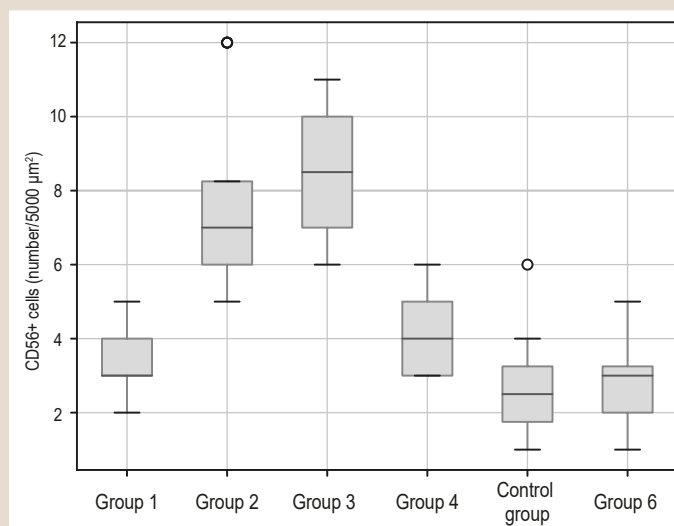


Fig. 2. Immunohistochemical quantification of CD56-positive cells in guinea pig lung after OVA administration. *: $P < 0.05$ (t-test); **: $P < 0.05$ (U-test) compared to the control animals. Me (Q1; Q3). $M \pm SD$. $N = 8$. The median (Me) is shown by the green line. Outlier is shown by the circle.

56.4 % ($P^* < 0.01$) compared to the 23rd day of examination (group I) (Fig. 2).

The following increase in the mean number of CD56-positive cells by 60.2 % ($P^{**} < 0.001$) was detected in group III compared to the 23rd day of the experiment (group I) and by 67.6 % ($P^{**} < 0.001$) compared to the control group. However, the mean number of CD56-positive cells was shown to be decreased by 46.8 % ($P^{**} < 0.01$) in group IV compared to the 30th day (group II) and by 51.5 % ($P^{**} < 0.001$) compared to the 36th experimental day (group III).

Discussion

In the present study, we have proved quantitative changes of CD56-positive cells in OVA-sensitized and challenged guinea pig lung in the dynamics of experimental OVA-induced allergic inflammation. We used guinea pigs (*Cavia porcellus* – mammals in the Caviidae family) for the model of allergic inflammation. These animals, due to many similarities in immunological reactions, the respiratory system sensitivity, susceptibility to allergic diseases to humans, are a useful model for studying the allergic airway inflammation [16].

We tested the use of CD56 NCAM as the marker for immunohistochemical identification of PNECs in our study. The results presented also have demonstrated for the first time the increased mean number of CD56-positive cells in OVA-sensitized and challenged guinea pig lung at the early stages of allergen-induced airway inflammatory process using the model of allergic asthma. We have observed the statistically significant increase ($P^{**} < 0.001$) in the mean number of CD56-positive cells, beginning in group II, which was about 3 times the number of the control animals. The increased number of CD56-positive cells has been detected at the late stages of allergen-induced airway inflammatory process. We have shown a downward trend in the mean number of CD56-positive cells in group IV (4.12 ± 0.40 per 5000 μm^2 , $P^{**} < 0.001$) compared to that in the previous

period of examinations, since the CD56-positive cell mean number was much the same as in the group V.

In addition, given the similar results with the use of CD56 in studies of other scientists [17,18] showing a strong CD56 staining pattern in small cell lung carcinoma (small cell carcinomas with positive CD56 staining indicate a neuroendocrine phenotype), CD56 may also be a useful marker for PNECs. To assess peripheral nerve sheath tumor, scientists used CD56 staining and confirmed neuronal origin of tumor cells to differentiate from other phenotypes [19]. Our findings are in agreement with the above reports. Hence, it would be possible to use CD56 NCAM as a marker for immunohistochemical identification of pulmonary neuroendocrine cells II ("closed") type, if it is confirmed by other markers of neuroendocrine differentiation [20–23].

On the other hand, CD56 is a marker of natural killer cells, but, in fact, can be expressed by other immune cells, such as gamma/delta and alpha/beta T cells, dendritic cells, monocytes [24,25]. Natural killer cells are prototypes of innate lymphoid cells and expressed in humans by CD56 in the absence of CD3 [1,26,27]. The reason why NK cells and other immune cells express CD56 remains to be determined. Potentially, the presence of CD56 displays the degree of differentiation and activation, similar to HLA-DR or CD69 [27].

Conclusions

1. The most statistically significant increase in the mean number of CD56-positive cells is observed in group III by 67.6 % ($P^{**} < 0.001$) in comparison with the control animals and by 60.2 % ($P^{**} < 0.001$) as compared to the 23rd day of the experiment (group I), indicating an active involvement of CD56-positive cells in maintaining allergen-induced airway inflammatory process.

2. The study results revealed the applicability of anti-Human monoclonal antibody CD56 cross-reaction with the cells of guinea pig lung. Hence, it would be possible to use CD56 neural cell adhesion molecule as the marker for immunohistochemical identification of pulmonary neuroendocrine cells II ("closed") type, if it is confirmed by other markers of neuroendocrine differentiation.

Funding

This study is a part of the research work of Zaporizhzhia State Medical University "Immunomorphological characteristics of internal organs under the influence of endo- and exogenous factors on the body", state registration No. 0118U004250.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.06.2021
Після доопрацювання / Revised: 20.09.2021
Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2021

Information about authors:

Popko S. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-5533-4556](https://orcid.org/0000-0002-5533-4556)

Yevtushenko V. M., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-6858-6488

Zidrashko H. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Попко С. С., канд. мед. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Євтушенко В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Зідрашко Г. А., канд. мед. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Попко С. С., канд. мед. наук, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Евтушенко В. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Зидрашко Г. А., канд. мед. наук, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Van Acker, H. H., Capsomidis, A., Smits, E. L., & Van Tendeloo, V. F. (2017). CD56 in the Immune System: More Than a Marker for Cytotoxicity? *Frontiers in Immunology*, 8, Article 892. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00892>
- [2] Zhang, R., Ni, F., Fu, B., Wu, Y., Sun, R., Tian, Z., & Wei, H. (2016). A long noncoding RNA positively regulates CD56 in human natural killer cells. *Oncotarget*, 7(45), 72546-72558. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12466>
- [3] Mace, E. M., Gunesch, J. T., Dixon, A., & Orange, J. S. (2016). Human NK cell development requires CD56-mediated motility and formation of the developmental synapse. *Nature Communications*, 7, Article 12171. <https://doi.org/10.1038/ncomms12171>
- [4] Liao, C.-F., Chen, C.-C., Lu, Y.-W., Yao, C.-H., Lin, J.-H., Way, T.-D., Yang, T.-Y., & Chen, Y.-S. (2019). Effects of endogenous inflammation signals elicited by nerve growth factor, interferon- γ , and interleukin-4 on peripheral nerve regeneration. *Journal of Biological Engineering*, 13, Article 86. <https://doi.org/10.1186/s13036-019-0216-x>
- [5] Garg, A., Sui, P., Verheyden, J. M., Young, L. R., & Sun, X. (2019). Chapter Three – Consider the lung as a sensory organ: A tip from pulmonary neuroendocrine cells. In D. M. Wellik (Ed.), *Current Topics in Developmental Biology* (Vol. 132, pp. 67-89). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.cdb.2018.12.002>
- [6] Kobayashi, Y., & Tata, P. R. (2018). Pulmonary Neuroendocrine Cells: Sensors and Sentinels of the Lung. *Developmental Cell*, 45(4), 425-426. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.05.009>
- [7] Klein Wolterink, R., Pirzgalska, R. M., & Veiga-Fernandes, H. (2018). Neuroendocrine Cells Take Your Breath Away. *Immunity*, 49(1), 9-11. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.010>
- [8] Branchfield, K., Nantie, L., Verheyden, J. M., Sui, P., Wienhold, M. D., & Sun, X. (2016). Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. *Science*, 351(6274), 707-710. <https://doi.org/10.1126/science.aad7969>
- [9] Veiga-Fernandes, H., & Artis, D. (2018). Neuronal-immune system cross-talk in homeostasis. *Science*, 359(6383), 1465-1466. <https://doi.org/10.1126/science.aap9598>
- [10] Akdis, C. A., Arkwright, P. D., Brüggemann, M. C., Busse, W., Gadina, M., Guttman-Yassky, E., Kabashima, K., Mitamura, Y., Vian, L., Wu, J., & Palomares, O. (2020). Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*, 75(7), 1582-1605. <https://doi.org/10.1111/all.14318>
- [11] Popko, S. S., Yevtushenko, V. M., & Syrtsov, V. K. (2020). Influence of pulmonary neuroendocrine cells on lung homeostasis. *Zaporozhye medical journal*, 22(4), 568-575. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208411>
- [12] Wallrapp, A., Riesenfeld, S. J., Burkett, P. R., Abdunour, R. E., Nyman, J., Dionne, D., Hofree, M., Cuoco, M. S., Rodman, C., Farouq, D., Haas, B. J., Tickle, T. L., Trombetta, J. J., Baral, P., Klose, C., Mahlaköv, T., Artis, D., Rozenblatt-Rosen, O., Chiu, I. M., Levy, B. D., ... Kuchroo, V. K. (2017). The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation. *Nature*, 549(7672), 351-356. <https://doi.org/10.1038/nature24029>
- [13] Löser, S., & Maizels, R. M. (2018). Immunology: The Neuronal Pathway to Mucosal Immunity. *Current Biology*, 28(1), R33-R36. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.11.025>
- [14] Popko, S. S. (2021). Morphological rearrangement of the metabolic link of the microcirculatory bed of guinea pigs lungs after sensitization with ovalbumin. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(1), 79-83. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226851>
- [15] Dey, P. (2018). *Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology*. Springer, Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8252-8>
- [16] Adner, M., Canning, B. J., Meurs, H., Ford, W., Ramos Ramirez, P., van den Berg, M., Birrell, M. A., Stoffels, E., Lundblad, L., Nilsson, G. P., Olsson, H. K., Belvisi, M. G., & Dahlén, S. E. (2020). Back to the future: re-establishing guinea pig in vivo asthma models. *Clinical Science*, 134(11), 1219-1242. <https://doi.org/10.1042/CS20200394>
- [17] Messaritakis, I., Stolidis, D., Kotsakis, A., Dermitzaki, E. K., Koinis, F., Lagoudaki, E., Koutsopoulos, A., Politaki, E., Apostolaki, S., Souglakos, J., & Georgoulas, V. (2017). TTF-1- and/or CD56-positive Circulating Tumor Cells in patients with small cell lung cancer (SCLC). *Scientific Reports*, 7, Article 45351. <https://doi.org/10.1038/srep45351>
- [18] Yatabe, Y., Dacic, S., Borczuk, A. C., Warth, A., Russell, P. A., Lantuejoul, S., Beasley, M. B., Thunnissen, E., Pelosi, G., Rekhtman, N., Bubendorf, L., Mino-Kenudson, M., Yoshida, A., Geisinger, K. R., Noguchi, M., Chirieac, L. R., Bolting, J., Chung, J. H., Chou, T. Y., Chen, G., ... Moreira, A. L. (2019). Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(3), 377-407. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.12.005>
- [19] Ueda, K., Ueda, A., & Ozaki, K. (2019). A case of a malignant peripheral nerve sheath tumor in a guinea pig. *Journal of Veterinary Medical Science*, 81(12), 1859-1862. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0464>
- [20] Rooper, L. M., Bishop, J. A., & Westra, W. H. (2018). INSM1 is a Sensitive and Specific Marker of Neuroendocrine Differentiation in Head and Neck Tumors. *The American Journal of Surgical Pathology*, 42(5), 665-671. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001037>
- [21] Rooper, L. M., Sharma, R., Li, Q. K., Illei, P. B., & Westra, W. H. (2017). INSM1 Demonstrates Superior Performance to the Individual and Combined Use of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 for Diagnosing Neuroendocrine Tumors of the Thoracic Cavity. *The American Journal of Surgical Pathology*, 41(11), 1561-1569. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000916>
- [22] Sakakibara, R., Kobayashi, M., Takahashi, N., Inamura, K., Ni-nomiya, H., Wakejima, R., Kitazono, S., Yanagitani, N., Horike, A., Ichinose, J., Matsuura, Y., Nakao, M., Mun, M., Nishio, M., Okumura, S., Motoi, N., Ito, T., Miyazaki, Y., Inase, N., & Ishikawa, Y. (2020). Insulinoma-associated Protein 1 (INSM1) Is a Better Marker for the Diagnosis and Prognosis Estimation of Small Cell Lung Carcinoma Than Neuroendocrine Phenotype Markers Such as Chromogranin A, Synaptophysin, and CD56. *The American Journal of Surgical Pathology*, 44(6), 757-764. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001444>
- [23] Kriegsmann, K., Zgorzelski, C., Muley, T., Christopoulos, P., Thomas, M., Winter, H., Eichhorn, M., Eichhorn, F., von Winterfeld, M., Herpel, E., Goeppert, B., Stenzinger, A., Herth, F., Warth, A., & Kriegsmann, M. (2021). Role of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung lacking morphological features of neuroendocrine differentiation: a retrospective large-scale study on 1170 tissue samples. *BMC Cancer*, 21(1), Article 486. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08140-9>
- [24] Anguille, S., Van Acker, H. H., Van den Bergh, J., Willems, Y., Goossens, H., Van Tendeloo, V. F., Smits, E. L., Berneman, Z. N., & Lion, E. (2015). Interleukin-15 Dendritic Cells Harness NK Cell Cytotoxic Effector Function in a Contact- and IL-15-Dependent Manner. *PLOS ONE*, 10(5), Article e0123340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123340>
- [25] Jiao, Y., Huntington, N. D., Belz, G. T., & Seillet, C. (2016). Type 1 Innate Lymphoid Cell Biology: Lessons Learnt from Natural Killer Cells. *Frontiers in Immunology*, 7, Article 426. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00426>
- [26] Gunesch, J. T., Dixon, A. L., Ebrahim, T. A., Berrier-Elliott, M. M., Tatine-ni, S., Kumar, T., Hegewisch-Solloa, E., Fehniger, T. A., & Mace, E. M. (2020). CD56 regulates human NK cell cytotoxicity through Pyk2. *eLife*, 9, Article e57346. <https://doi.org/10.7554/eLife.57346>
- [27] Chen, L., Youssef, Y., Robinson, C., Ernst, G. F., Carson, M. Y., Young, K. A., Scoville, S. D., Zhang, X., Harris, R., Sekhri, P., Mansour, A. G., Chan, W. K., Nalin, A. P., Mao, H. C., Hughes, T., Mace, E. M., Pan, Y., Rustagi, N., Chatterjee, S. S., Gunaratne, P. H., ... Freud, A. G. (2018). CD56 Expression Marks Human Group 2 Innate Lymphoid Cell Divergence from a Shared NK Cell and Group 3 Innate Lymphoid Cell Developmental Pathway. *Immunity*, 49(3), 464-476.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.010>

Effect of phytoneering remedy BNO 2103 on the course of experimental exudative inflammation caused by different phlogogens

V. V. Chernykh^{id}*B,C,D, I. A. Zupanets^{id}A,E,F, S. K. Shebeko^{id}A,B,C,D

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

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

Key words:

BNO 2103, herbal composition, anti-inflammatory properties, phytotherapy, preclinical study.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (1), 84-90

*E-mail:
vladyslava.chernykh@ukr.net

Kidney and urinary tract diseases play an important role in the disease distribution in most countries of the world. The pharmaceutical industry offers many means for the treatment and prevention of these diseases, but there is a trending tendency to pay more attention to herbal medicines, their empirical application and scientific study.

The aim of this research is to study anti-inflammatory properties of standardized herbal composition BNO 2103 in a model of paw inflammation in rats caused by different phlogogens to justify the use of it in the treatment of chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods. The experimental study was performed using 90 male white outbred rats weighing 150–200 g, which were divided into 3 series of 30 animals each, each series included 3 groups. Inflammation of the paw was induced by subplantar administration of phlogogens – zymosan, histamine and serotonin. The study agent and the reference drug, diclofenac sodium, were administered intragastrically (i. g.) once. Edema was observed and recorded, and anti-inflammatory activity (AIA) was assessed in 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 and 6.0 hours after phlogogen injection.

Results. BNO 2103 showed a remarkable anti-exudative effect in the model of zymosan and histamine edema, being significantly superior to diclofenac sodium. In the serotonin edema model, BNO 2103 was significantly superior to the comparator by the end-points, showing the moderate but prolonged anti-exudative effect.

Conclusions. BNO 2103 has the significant anti-inflammatory effect, exerting an inhibitory effect on exudative inflammation caused by various phlogogens (zymosan, histamine, serotonin), mainly acting on the lipoxygenase pathway of arachidonic acid conversion, which is most likely due to the presence of flavonoids. This allows us to consider BNO 2103 as a promising drug for the treatment of CKD.

Ключові слова:

BNO 2103, рослинна композиція, протизапальні властивості, фітотерапія, доклінічне вивчення.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 84-90

Вплив фітонірингового засобу BNO 2103 на перебіг експериментального ексудативного запалення, викликаного різними флогогенами

В. В. Черних, І. А. Зупанець, С. К. Шебеко

Хвороби нирок і сечовивідних шляхів посідають важливе місце у структурі захворюваності населення більшості країн світу. Фармацевтична індустрія пропонує багато засобів для лікування та профілактики цих захворювань, але спостерігають тенденцію до посилення наукового інтересу до препаратів рослинного походження, їх емпіричного застосування та вивчення.

Мета роботи – доклінічне вивчення протизапальних властивостей стандартизованої рослинної композиції BNO 2103 на моделях запалення лапи в щурів, що викликане різними флогогенами, для обґрунтування застосування засобу в терапії хронічної хвороби нирок (ХХН).

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження здійснили на 90 самцях білих безпородних щурів масою 150–200 г, яких поділили на 3 серії по 30 тварин, кожна серія включала 3 групи. Запалення лапи моделювали за допомогою субплантарного введення флогогенів – зимозану, гістаміну та серотоніну. Досліджуваний засіб і препарат порівняння (диклофенак натрію) вводили внутрішньощлунково одноразово. Спостереження, фіксацію об'єму набряку та оцінювання протизапальної активності (ПЗА) здійснили через 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 та 6,0 години після введення флогогену.

Результати. BNO 2103 характеризувався вираженою антиексудативною дією на моделі зимозанового та гістамінового набряків, вірогідно перевершив диклофенак натрію. На моделі серотонінового набряку BNO 2103 вірогідно перевершив референс-препарат у кінцевих точках спостереження, показавши помірний, але пролонгований антиексудативний ефект.

Висновки. BNO 2103 характеризується суттєвим протизапальним ефектом, здійснюючи інгібувальний вплив на ексудативне запалення, викликане різними флогогенами (зимозан, гістамін, серотонін), діє здебільшого на ліпооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти; ймовірно, це зумовлено наявністю флавоноїдів у складі засобу. Отже, BNO 2103 можна вважати перспективним лікувальним засобом для терапії ХХН.

Влияние фитонирингового средства BNO 2103 на течение экспериментального эксудативного воспаления, вызванного разными флогогенами

В. В. Черных, И. А. Зупанец, С. К. Шебеко

Болезни почек и мочевыводящих путей занимают важное место в структуре заболеваемости населения большинства стран мира. Фармацевтическая индустрия предлагает много средств для лечения и профилактики этих заболеваний, но

наблюдают тенденцию к усилению научного интереса к препаратам растительного происхождения, их эмпирическому применению и изучению.

Цель работы – доклиническое изучение противовоспалительных свойств стандартизированной растительной композиции BNO 2103 на модели воспаления лапы у крыс, вызванного различными флогогенами, для обоснования применения средства в терапии хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 90 самцах белых беспородных крыс массой 150–200 г, которых поделили на 3 серии по 30 животных, каждая серия включала 3 группы. Воспаление лапы моделировали с помощью субплантарного введения флогогенов – зимозана, гистамина и серотонина. Исследуемое средство и препарат сравнения (диклофенак натрия) вводили внутривенно однократно. Наблюдение и фиксацию объема отека, оценку противовоспалительной активности (ПВА) проводили через 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 и 6,0 часа после введения флогогена.

Результаты. BNO 2103 проявил выраженное антиэкссудативное действие на модели зимозанового и гистаминового отеков, достоверно превзошел диклофенак натрия. На модели серотонинового отека BNO 2103 достоверно превзошел референс-препарат в конечных точках наблюдения, проявив умеренный, но пролонгированный антиэкссудативный эффект.

Выводы. BNO 2103 характеризуется значительным противовоспалительным эффектом, осуществляя ингибирующее влияние на экссудативное воспаление, вызванное различными флогогенами (зимозан, гистамин, серотонин), преимущественно действует на липооксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты; вероятно, это обусловлено наличием флавоноидов в составе средства. Таким образом, BNO 2103 можно рассматривать как перспективное лечебное средство для терапии ХБП.

Ключевые слова:

BNO 2103, растительная композиция, противовоспалительные свойства, фитотерапия, доклиническое изучение.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 84-90

Kidney and urinary tract diseases play an important role in the disease distribution in most countries of the world and are a crucial problem in the global health sector. The pharmaceutical industry offers many means for the treatment and prevention of these diseases, but there is a trending tendency to pay more attention to herbal medicines, their empirical application and scientific study.

The object of our study is a standardized herbal composition BNO 2103, which is an active pharmaceutical ingredient of the combined phytonceering drug Canephron® N manufactured by Bionorica SE (Germany). The components of this herbal medicine have a complex pharmacodynamics, which is manifested in anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, diuretic, antispasmodic and analgesic effects [1]. These properties, along with a significant anti-inflammatory effect, allow Canephron® N to occupy a confident place among the drugs for correction of inflammatory processes in the urinary system. However, the registration of Canephron® N varies in different countries in terms of indications and dosage forms. For example, in the country of origin – Germany, as well as in Poland and Ukraine, the drug is officially declared for the use in the treatment of urinary tract inflammatory diseases, as well as for irrigation of the lower urinary tract, primary and secondary prevention of urolithiasis [1–3]. In Russia, the drug is registered with indications for the treatment of chronic infections of the bladder (cystitis) and kidneys (pyelonephritis), as well as non-infectious renal diseases (glomerulonephritis and interstitial nephritis) and urolithiasis [4]. It should be noted that in no country the drug is included in the treatment of chronic kidney disease (CKD), as there is a lack of evidence to consider such a prospect.

That is why, in our study, we have drawn attention to the problem of phytopharmacological correction of this disease, which poses a dramatic population threat – the incidence and mortality from CKD is growing every year. According to the Global Kidney Health Atlas 2019, the prevalence of this pathology in Ukraine is 18.18 % (95 % CI, 16.81–19.64) [5]. In our research, we have studied BNO 2103 in terms of influence on biochemical, histomorphological, immunohistochemical and functional indicators of the kidneys, using a number of experimental models to comprehensively study its properties. CKD is a

multifactorial disease with diverse etiopathogenesis, but inflammation is an integral part of many diseases from a CKD group. For this reason, we have given special attention to the study on the anti-inflammatory activity of the remedy, since without this the formation of the evidence base would be incomplete. Canephron® is already known as a remedy for the treatment of diseases from the CKD group with a significant inflammatory component, such as glomerulonephritis, pyelonephritis, interstitial nephritis [4], etc.

Therefore, it is advisable to continue this series of studies and investigate the anti-exudative properties of BNO 2103 in order to establish the embodying mechanisms of its anti-inflammatory effect, in particular, the influence on the pathways of arachidonic acid conversion. Given the following data, this contributes to the expansion of indications for the study drug use to empower patients and physicians to manage CKD. The long-term benefits of using BNO 2103 for the treatment of CKD is that the arsenal of drugs for the treatment of this nosological complex will be replenished with a herbal remedy with a sufficient evidence base, complex action, high efficiency and safety. The above characteristics will allow BNO 2103 to be included in the treatment profile of CKD at any stage of the disease with the expected effectiveness, enhancing patient compliance and doctor's trust in this remedy.

Aim

We consider the standardized herbal composition BNO 2103 produced by Bionorica SE (Germany) as a promising agent for the pathogenetic treatment of CKD, therefore, the aim of the research is to study anti-inflammatory properties of BNO 2103 in a model of paw inflammation in rats caused by various phlogogens.

Materials and methods

An experimental study was performed using 90 white male outbred rats weighing 150–200 g, which were obtained from the vivarium of the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy (ESIAPH NUPH, Kharkiv, Ukraine). Animals received a standard diet with unlimited access to water and were kept

in standard laboratory conditions in a well-ventilated room with an air temperature of $25 \pm 1^\circ\text{C}$, relative humidity of $55 \pm 5\%$ and 12 h light-dark cycle [6,7].

All studies have been carried out in accordance with the EU Council Directive 2010/63/EC in compliance with the laws, regulations and administrative provisions of the EU Member States concerning the protection of animals used for scientific purposes [8]. The experimental protocols were approved by the NUPh Bioethics Commission (Approval No. 2 dated November 4, 2019).

Test object BNO 2103 contains a mixture of extracts of centaury herb, rosemary leaves and lovage root in the form of a fine amorphous hygroscopic brown powder with a characteristic odor of medicinal plants. BNO 2103 is slightly soluble in water; thus, it was administered to animals in the form of an aqueous suspension prepared with a vehicle (carboxymethylcellulose 0.5 % + Tween-80 0.1 %), without prior grinding in a mortar. The appropriate suspension was mixed with Vortex V-1 Plus (Biosan, Latvia) immediately before administration to laboratory animals.

Diclofenac sodium, 25 mg in tablets was chosen as a reference drug as a known anti-inflammatory agent of the NSAID class [9]. Test samples of diclofenac sodium were administered as an aqueous suspension prepared with a vehicle and pre-grinding in a mortar. All samples were administered once intragastrically (i. g.) using a gastric tube.

During the study, the animals were weighed, labeled and divided into equivalent groups. Throughout the experiment, laboratory monitoring of animals, control of their body weight, food intake and behavior were performed.

The study of anti-inflammatory properties of BNO 2103 was performed on a model of experimental exudative inflammation in rats caused by different phlogogens [10,11]. All animals were divided into 3 series of 30 animals each, each series included 3 groups ($n = 10$):

- Group 1 – control pathology (CP) (untreated animals receiving vehicle).

- Group 2 – rats with paw edema treated with BNO 2103 i. g. at a dose of 33.0 mg/kg (corresponding to the recommended human dose extrapolated according to FDA recommendations [12]).

- Group 3 – rats with paw edema treated with diclofenac sodium i. g. at a dose of 8.0 mg/kg (ED50 for anti-inflammatory activity [13]).

The experiment was performed using 3 groups of animals per day. Rats were involved in the study by turn without delay so that the evaluation of each animal was performed at equal time intervals after the formation of pathology – 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 and 6.0 hours.

At the beginning of the experiment, the initial volume (cm^3) of the right hind paw was determined using a digital plethysmometer (IITC Life Science, USA).

After that, the test and reference drugs were administered once i. g. in the appropriate doses. Animals from the CP group received an equivalent amount of solvent i. g.

One hour later, all rats underwent inducing an aseptic exudative inflammation in the right hind paw by subplantar injection of 0.1 ml of various phlogogenic substances, such as: 2.0 % suspension of zymosan – for series I; 0.25 % histamine solution – for series II and 0.5 % serotonin solution – for series III.

The volume of edema was measured by digital plethysmometer (IITC Life Science, USA) at the site of pathology induction to see the trends for 0.5, 1, 2, 3 and 6 hours after phlogogen injection and presented in cm^3 .

Anti-inflammatory activity (AIA) was assessed as a percentage of the edema reduction level in animals treated with the test drug compared to animals in the CP group. It was calculated by the following formula:

$$\text{AIA} = \frac{\Delta V_{\text{control}} - \Delta V_{\text{test}}}{\Delta V_{\text{control}}} \times 100\%,$$

where $\Delta V_{\text{control}}$ – average % of edema volume in the control group;

ΔV_{test} – average % of edema volume in the group of the test drug.

All results were processed by descriptive statistics and presented as mean $\pm$ standard error of the mean ($\text{ME} \pm \text{SEM}$). Intergroup differences were analyzed using one-way ANOVA and the Tukey post-hoc test [14].

IBM SPSS Statistics v. 22 (IBM Corp., USA) and MS Excel 2016 (Microsoft Corp., USA) were used for this purpose. The level of statistical significance was considered as $P < 0.05$.

Results

Effect of BNO 2103 on the course of zymosan-induced edema in rats. In the pathogenetic mechanism of zymosan-induced inflammation, the main role belongs to the activation of the lipoxygenase pathway of arachidonic acid conversion and the formation of leukotrienes. They form the primary response to alteration by the development of exudation and launching an inflammatory cascade.

The study results have shown an inflammatory reaction under the influence of zymosan in the CP group throughout the study. The highest degree of exudation – 44.5 % of the initial level, was registered 1 hour after the onset of inflammation, then the edema gradually decreased to 15.2 % in 6 hours (Fig. 1).

The greatest anti-exudative activity was shown by BNO 2103, which had an inhibitory effect on the development of edema with significant differences from the CP group up to 3 hours of observation, with the highest rate of AIA – 77.8 % which was recorded in 0.5 hours. In the range from 0.5 to 1.0 hour, the BNO 2103 AIA rate clearly turned negative dynamics, but the AIA rate decreased gradually in the subsequent points (Fig. 2). Diclofenac sodium also reduced ($P < 0.05$) the development of edema compared to the CP, but showed less activity, inhibiting exudation for up to 3 hours. At the same time, up to 2 hours, it was inferior ($P < 0.05$) to BNO 2103 in terms of AIA. At the peak of exudation at the point of 1 hour, its AIA was 42.3 % and 1.7 times lower than in the group of BNO 2103 ($P < 0.05$) (Fig. 2).

Thus, BNO 2103 showed the statistically significant anti-exudative effect in the model of zymosan edema, being reliably superior to diclofenac sodium.

Effect of BNO 2103 on the course of histamine-induced edema in rats. The anti-exudative activity of BNO 2103 was studied in a model of histamine – induced paw edema in rats. The results are shown in Figs. 3, 4.

In the CP group, the most prominent exudation was observed 1 hour after administration – 32.0 % of a baseline. Then, the edema gradually decreased towards the end of the 6-hour observation (Fig. 3).

BNO 2103 showed the anti-exudative effect ($P < 0.05$) comparing to the CP group within 0.5, 1.0 and 3.0 hours after the injection of phlogogen. At the same time, the highest rate of AIA in this model – 44.1 %, was recorded in an hour of observations. Despite a very similar dynamics of edema development in the group of test and reference agents between 2 and 6 hours, the AIA rate differed significantly at the corresponding time points with clear benefits of BNO 2103 (Figs. 3, 4).

The reference drug diclofenac sodium showed a weak anti-exudative effect throughout the study and had differences from the CP group only at 1-hour point ($P < 0.05$). Also, at all points, it was inferior ($P < 0.05$) to BNO 2103 in terms of activity. At the time of the peak exudation (1 hour), its AIA was 8.9 %, which was 5.0 times lower than in the group of BNO 2103 ($P < 0.05$) (Fig. 4). The obtained data indicate that BNO 2103 has an expressed inhibitory influence on the pro-inflammatory effects of histamine, being significantly superior to diclofenac sodium due to the presence of biologically active substances in its composition and their effects.

Effect of BNO 2103 on the course of serotonin-induced edema in rats. The effect of BNO 2103 on the course of the paw edema caused by serotonin as one of the additional inflammatory mediators was also studied. The injection of serotonin in the CP group caused the development of edema, most prominent at 1- and 2-hour points, when the degree of exudation was 28.9 % and 28.0 % of the baseline, respectively (Fig. 5). Over time, its intensity gradually decreased. BNO 2103 showed a moderate anti-exudative effect, which was significant ($P < 0.05$) compared to the CP group in 1 hour after induction, with the highest level of AIA – 27.7 %. Then its activity was in the range of 20.1–17.2 % (Fig. 6).

Diclofenac sodium showed 1.6 times higher levels of AIA than BNO 2103 ($P < 0.05$), 1 hour after administration of serotonin (44.4 %). But, subsequently, it was inferior ($P < 0.05$) to BNO 2103 in 3 and 6 hours of observation. Moreover, BNO 2103 1.7 times exceeded the reference drug as to the AIA level in 3 hours, and 2.5 times – in 6 hours, indicating a remarkably prolonged anti-exudative effect in serotonin inflammation (Fig. 6). Thus, BNO 2103 performed well, compared to the reference drug due to the moderate but prolonged anti-exudative effect in contrast with significant but short-lived impact of diclophenac sodium, and was superior ($P < 0.05$) to it in terms of AIA levels at later observation points of 3 and 6 hours after phlogogen administration.

Discussion

There is no doubt that inflammation is an important link in the pathogenesis of CKD, especially in the case of its autoimmune or rheumatic origin, which leads to the destruction of membrane structures of nephrocytes, activation of proliferative processes and, consequently, the formation of renal failure (RF). The anti-inflammatory effect of drugs is one of the basic pharmacological effects underlying the organo-protective effect and, in particular, nephroprotective. This determines the feasibility of studying the anti-inflammatory

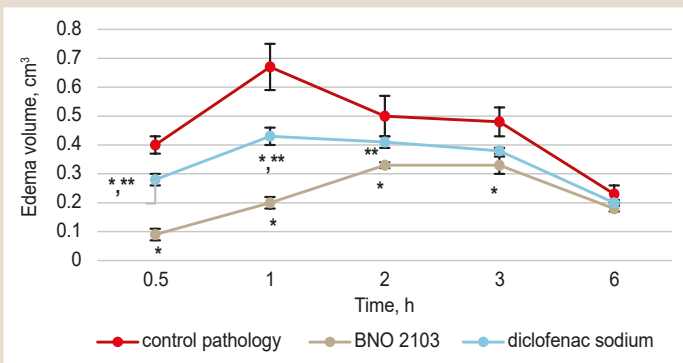


Fig. 1. Effect of BNO 2103 on the course of zymosan – induced edema in rats. Data are presented as $M \pm SEM$; *, $P < 0.05$ relating to the CP group; **, $P < 0.05$ relating to the BNO 2103 group.

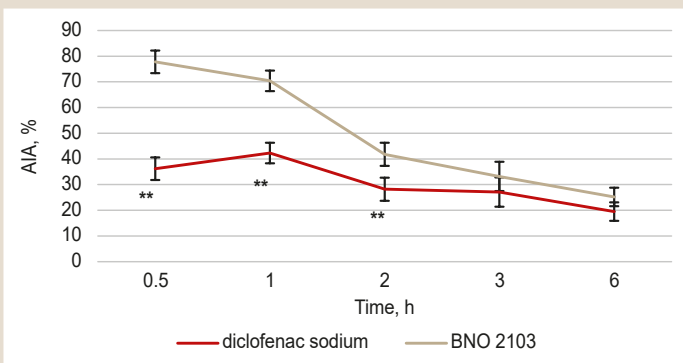


Fig. 2. The effect of BNO 2103 on the course of zymosan – induced edema in rats. Data are presented as $M \pm SEM$; *, $P < 0.05$ relating to the CP group; **, $P < 0.05$ relating to the BNO 2103 group.

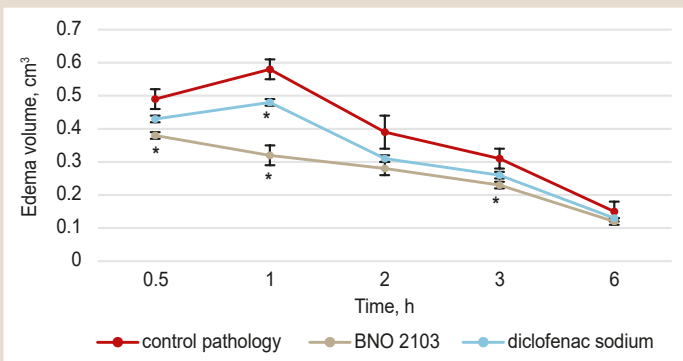


Fig. 3. Effect of BNO 2103 on the course of histamine-induced edema in rats. Data are presented as $M \pm SEM$; *, $P < 0.05$ relating to the CP group; **, $P < 0.05$ relating to the BNO 2103 group.

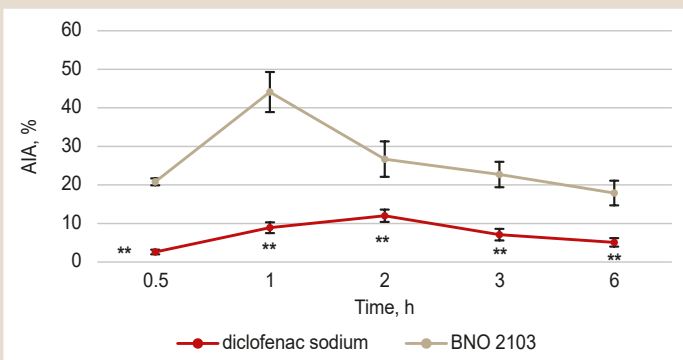


Fig. 4. Effect of BNO 2103 on the course of histamine-induced edema in rats. Data are presented as $M \pm SEM$; *, $P < 0.05$ relating to the CP group; **, $P < 0.05$ relating to the BNO 2103 group.

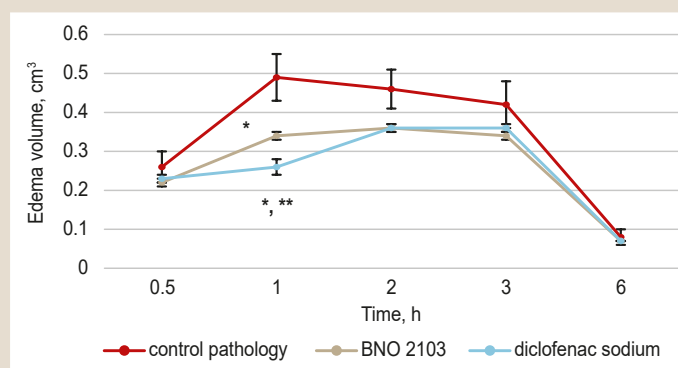


Fig. 5. Effect of BNO 2103 on the course of serotonin-induced edema in rats. Data are presented as $M \pm SEM$; *: $P < 0.05$ relating to the CP group; **: $P < 0.05$ relating to the BNO 2103 group.

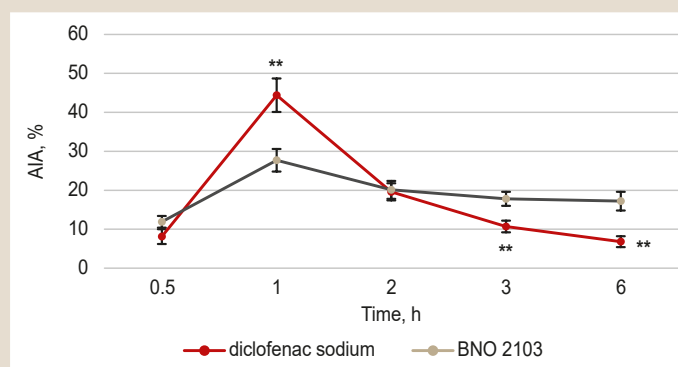


Fig. 6. Effect of BNO 2103 on the course of serotonin-induced edema in rats. Data are presented as $M \pm SEM$; *: $P < 0.05$ relating to the CP group; **: $P < 0.05$ relating to the BNO 2103 group.

properties of the agent proposed for the treatment of CKD in models of experimental inflammatory process.

For this purpose, models of zymosan, histamine and serotonin paw edema in rats were used, which were combined according to the principle of inflammation development mainly through the lipoxygenase pathway of arachidonic acid conversion. This has allowed us to assess the effect of the test object for the lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism, as well as for the action of additional inflammatory mediators such as serotonin and histamine.

The results of the study on the anti-exudative effect of the combined herbal remedy BNO 2103 in models of paw edema in rats caused by different phlogogens (zymosan, histamine and serotonin) showed that the test drug had a variably expressed inhibitory effect on the development of exudation in all models. Due to the fact that BNO 2103 showed the highest level of activity in the model of zymosan-induced edema, it can be claimed that the most important in the mechanism of its anti-inflammatory effect is the ability to inhibit lipoxygenase pathway of arachidonic acid conversion and leukotriene formation. This is probably associated with the presence of flavonoids in its composition. There has also been demonstrated the ability of BNO 2103 to inhibit the pro-inflammatory action of histamine and serotonin, especially at the beginning of inflammation, which is also possibly related to its antileukotriene activity.

These pharmacological properties of BNO 2103 are determined by a complex of biologically active substances (fla-

vonoids, phenolic acids, essential oils), which are contained in the plant material of the test drug – a mixture of centaury herb, rosemary leaves and lovage root [15]. It is important to note that BNO 2103 is a fixed composition of plant components and a special attention is paid to standardization and reproducibility of technology in the manufacturing process, which is an undeniable advantage of this remedy, taking account of a great variability of plant ingredients.

The main pharmacological effect based on the nephro-protective properties of BNO 2103, is most likely anti-inflammatory. It is known that rosemary acid, which is the main ingredient of BNO 2103, inhibits nonspecific activation of complement and lipoxygenase, and, as a consequence, the synthesis of leukotrienes, as well as breaks the chain of free radical reactions [16].

Diterpenes and polyphenols in rosemary leaves have antioxidant, antibacterial, antiviral, anti-inflammatory activity [17]. Furanocoumarins of lovage root were shown to have antispasmodic and diuretic effects, so they are used for irrigation therapy in inflammatory processes of the lower urinary tract [18,19].

These data are confirmed by studies of Wagenlehner, Nausch et al., which showed a positive therapeutic effect of the test drug on infectious and inflammatory processes of the urinary tract [20,21].

Significant anti-adhesive and anti-inflammatory activity of Canephron® N was also demonstrated in an in vitro and in vivo study by G. Künstle et al. [22].

In a non-interventional prospective clinical study evaluating the use of Canephron® N in pediatric practice, the drug was administered to more than a half of patients as monotherapy for cystitis, pyelonephritis, nephritis, and other urinary tract diseases, and 65 % showed improvements in condition, and 20 % – complete recovery, which also proves the significant anti-inflammatory properties of the drug [23].

Data from a clinical study including 30 patients with chronic calculous prostatitis receiving Canephron® N in addition to extracorporeal shock wave therapy, indicate remarkable symptomatic and anti-inflammatory effects of the drug with excellent compliance with therapy for 90 days [24].

Since the main goal of our research was to substantiate the use of BNO 2103 in the treatment of CKD, the objectives of the study were designed to investigate the nephroprotective, anti-inflammatory, diuretic, hypoazotemic, antiproteinuric effects of BNO 2103. Thus, the first goal was to study the BNO 2103 effect on the course of RF in rats in the model of chromate – induced RF. The second task was to examine the AIA of the active ingredients of the test drug in the model of phlogogen – induced paw inflammation in rats. According to the study results in the model of RF using laboratory and histomorphological methods, it was proved that the composition BNO 2103 has nephroprotective, diuretic, hypoazotemic and antiproteinuric effects and is superior to comparator drugs in most respects [25]. This article presents the results of the second stage of the study – to examine the anti-inflammatory activity of the test drug. Thus, the evidence base is gradually taking shape to build a strong argument for the expansion of indications for the use of BNO 2103 in the treatment of CKD.

A study on the BNO 2103 potential effect on cyclooxygenase – mediated inflammatory pathways using other types of phlogogens (carrageenan, prostaglandin

E2) is one of the subtasks within the framework of the main study purpose. In this research, we have not considered the possibility of combination therapy using BNO 2103 and other drugs for the treatment of CKD, as well as its use in underlying comorbidity. Also, no dose-escalation regimen or other dosing regimens have been used.

Conclusions

Therefore, experimental studies have shown that:

1. The combined herbal composition BNO 2103 has a significant anti-inflammatory effect, exerting an inhibitory effect on exudative inflammation caused by various phlogogens (zymosan, histamine, serotonin).

2. The presence of flavonoids in the composition most likely causes the predominant effect on the lipoxygenase pathway of arachidonic acid conversion, resulting in anti-inflammatory activity.

3. BNO 2103 can be considered as a promising antiphlogistic agent for the correction of inflammatory renal pathology due to its antileukotriene activity and inhibitory effect on the lipoxygenase pathway of arachidonic acid conversion, and therefore on the development of inflammatory reaction, that is very useful in the treatment of CKD, as inflammation is an integral part of its pathogenesis.

Prospects for further research. Further clinical studies are needed to confirm the obtained results and provide a basis for their implementation in real clinical practice.

Acknowledgments

The authors are grateful to Bionorica SE (Germany) for material supply and providing of the substance, and to the staff and managers of NIAPhU (Kharkiv, Ukraine), Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of NUPh (Kharkiv, Ukraine) for providing material and technical base for the research.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 21.07.2021

Після доопрацювання / Revised: 05.11.2021

Прийнято до друку / Accepted: 15.11.2021

Information about authors:

Chernykh V. V., MD, Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-2023-5790

Zupanets I. A., MD, PhD, DSc, Professor, Director of Clinical and Diagnostics Center of National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-8762-0098

Shebeko S. K., PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-9350-7588

Відомості про авторів:

Черних В. В., здобувач наукового ступеня PhD, каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Зупанець І. А., д-р мед. наук, професор, директор Клініко-діагностичного центру, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, заслужений діяч науки і техніки України.

Шебеко С. К., д-р фарм. наук, доцент, професор каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Сведения об авторах:

Черных В. В., соискатель ученой степени PhD, каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Зупанец И. А., д-р мед. наук, профессор, директор Клинико-диагностического центра, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Шебеко С. К., д-р фарм. наук, доцент, профессор каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

References

- [1] Höller, M., Steindl, H., Abramov-Sommariva, D., Wagenlehner, F., Naber, K. G., & Kostev, K. (2021). Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. *Antibiotics*, 10(6), Article 685. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060685>
- [2] Rechberger, E., Rechberger, T., Wawrysiuk, S., Miotla, P., Kulik-Rechberger, B., Kuszka, A., & Wróbel, A. (2021). Randomizovane kliniczne vyprobovannia dlia otsiniuvannia efektyvnosti Kanefronu n porivniano iz tsyprofloksatsynom dlia profilaktyky psiaoperatsiynykh infektsii nyzhnykh sechovykh shliakhiv psia operatsii z vstanovlennia suburetralnoho slinha [Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Canephron N in Comparison to Ciprofloxacin in the Prevention of Postoperative Lower Urinary Tract Infections after Midurethral Sling Surgery]. *Zdorov'e muzhchyny*, (3), 43-48. <https://doi.org/10.30841/2307-5090.4.2020.225599> [in Ukrainian].
- [3] Kanefron® H (Canephron® N). (n.d.). *Compendium OnLine*. <https://compendium.com.ua/dec/269484/>
- [4] Sivak, K. V., Lesivskaya, E. E., Stosman, K. I., & Savateeva-Lubimova, T. N. (2016). Efficiency of Canephron N in complex treatment of experimental heyman glomerulonephritis. *Clinical Phytoscience*, 2(1), Article 5. <https://doi.org/10.1186/s40816-016-0021-8>
- [5] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 395(10225), 709-733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- [6] Canadian Council on Animal Care. (n.d.). *General Guidelines*. Ccacc. <https://ccac.ca/en/standards/guidelines/general-guidelines.html>
- [7] Suckow, M., Hankenson, F. C., Wilson, R., & Foley, P. (Eds.). (2019). *The Laboratory Rat* (3rd ed.). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2017-0-01188-6>
- [8] EUR-Lex. (2010). *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*. Europa.eu. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32010L0063>
- [9] Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., & Young, C. (2015). Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs*, 75(8), 859-877. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z>
- [10] Vogel, H. G. (Ed.). (2008). *Drug Discovery and Evaluation* (3rd ed.). Springer, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-70995-4>
- [11] Sigidin, Ya. A., Shvartz, G. Ya., Liberman, S. S., & Arzamastsev, A. P. (1988). *Lekarstvennaya terapiya vospalitel'nogo protsessa (eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya protivovospalitel'nykh preparatov)* [Drug therapy of inflammatory process (Experimental and clinical pharmacology of antiinflammatory drugs)]. *Meditsina*. [in Russian].
- [12] U.S. Food and Drug Administration. (2005, July 6). *Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers>
- [13] Stefanov, A. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical studies of drugs]. Avitsena. [in Ukrainian].
- [14] Islam, M. A., & Al-Shiha, A. (2018). *Foundations of Biostatistics*. Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-8627-4>
- [15] Vitkovskyy, V. F. (2021). Efficacy of an herbal preparation based on lovage, rosemary, and centaury on patients after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Clinical Phytoscience*, 7(1), Article 10. <https://doi.org/10.1186/s40816-021-00247-7>
- [16] Ma, Z., Lu, Y., Yang, F., Li, S., He, X., Gao, Y., Zhang, G., Ren, E., Wang, Y., & Kang, X. (2020). Rosmarinic acid exerts a neuroprotective effect on spinal cord injury by suppressing oxidative stress and

- inflammation via modulating the Nrf2/HO-1 and TLR4/NF- κ B pathways. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 397, Article 115014. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115014>
- [17] Colica, C., Di Renzo, L., Aiello, V., De Lorenzo, A., & Abenavoli, L. (2018). Rosmarinic Acid as Potential Anti-Inflammatory Agent. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 13(4), 240-242. <https://doi.org/10.2174/157488711304180911095818>
- [18] Petrović, S. (2019). Herbal and traditional Herbal Medicinal Products, EU Herbal monographs and EU list. *Arhiv Za Farmaciju*, 69(4), 221-269. <https://doi.org/10.5937/arhifarm1904221p>
- [19] Nausch, B., Röhl, J., Koeberle, A., Harler, U., Joannidis, M., Werz, O., & Künstle, G. (2017). 138 – Canephron N reduced immune cell recruitment in experimental cystitis. *European Urology Supplements*, 16(3), e230-e231. [https://doi.org/10.1016/s1569-9056\(17\)30204-x](https://doi.org/10.1016/s1569-9056(17)30204-x)
- [20] Wagenlehner, Florian M., Abramov-Sommariva, D., Höller, M., Steindl, H., & Naber, Kurt G. (2018). Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urologia Internationalis*, 101(3), 327-336. <https://doi.org/10.1159/000493368>
- [21] Nausch, B., Pace, S., Pein, H., Koeberle, A., Rossi, A., Künstle, G., & Werz, O. (2019). The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis. *Phytomedicine*, 60, Article 152987. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152987>
- [22] Künstle, G., Brenneis, C., & Haunschild, J. (2013). 671 Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. *European Urology Supplements*, 12(1), e671. [https://doi.org/10.1016/s1569-9056\(13\)61153-7](https://doi.org/10.1016/s1569-9056(13)61153-7)
- [23] Dlin, V. V., Abramov-Sommariva, D., Zakharova, I. N., Erman, M. V., Nastaushcheva, T. L., Kirillov, V. I., Averyanova, N. I., Derevyanko, T. I., Letifov, G. M., Vyalkova, A. A., Margieva, T. V., Morozov, S. L., & Kolchenko, I. I. (2018). A non-interventional, prospective, multicenter study for evaluation of the use of the herbal medicinal product Canephron® N in the pediatric outpatient population in Russia. *Clinical Phytoscience*, 4(1), Article 31. <https://doi.org/10.1186/s40816-018-0092-9>
- [24] Gorpynchenko, I. I., & Spiridonenko, V. V. (2017). Effektivnost' fitoterapii na fone primeneniyaekstrakorporal'noi udarno-volnovoi terapii u lits s khronicheskimi kal'kuleznymi prostatitami [The effectiveness of phytotherapy against the background of the use of extracorporeal shock wave therapy in persons with chronic calculeous prostatitis]. *Zdorov'e muzhchiny*, (2), 20-24. [https://doi.org/10.30841/2307-5090.2\(61\).2017.115926](https://doi.org/10.30841/2307-5090.2(61).2017.115926) [in Russian].
- [25] Shebeko, S. K., Chernykh, V. V., & Zupanets, K. O. (2020). Nephroprotective Effect of the Herbal Composition BNO 2103 in Rats with Renal Failure. *Scientia Pharmaceutica*, 88(4), Article 47. <https://doi.org/10.3390/scipharm88040047>

Carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles as carriers of anti-inflammatory activity

N. I. Krasovska^{ID A,B,C,D}, V. V. Stavytskyi^{ID C}, I. S. Nosulenko^{ID C},
O. Yu. Voskoboinik^{ID E}, S. I. Kovalenko^{ID *A,F}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Active pharmaceutical ingredients whose structure combines aromatic or heterocyclic fragments with pharmacophore carboxylic group are widespread on pharmaceutical market. The isolation of COX-NSAIDs complexes and following X-ray studies allowed to explain the key role of pharmacophore carboxylic group in the formation of enzyme-ligand interactions and the effect of its presence on the activity and selectivity. The introduction of selective COX-2-inhibitors to medicinal practice resulted in a significant decrease of side effects and complication frequencies. However, the problem of NSAIDs toxicity has not been solved. Thus, the search for the novel anti-inflammatory drugs using *in silico* methods and approaches including structural modification of known NSAIDs by “bioisosteric” replacements of aromatic and heterocyclic fragments with other structural elements with carboxylic group as the carrier of pharmacological effect, is a current trend of medicinal chemistry.

The aim of present study is to purposefully search for anti-inflammatory agents among carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles using *in silico* and *in vivo* methods, as well as to evaluate carboxylic group effect on the level of anti-inflammatory activity.

Materials and methods. Quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazides of mono-(di)-carboxylic acids, 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines, 3-R-5-(2-aminophenyl)-1H-1,2,4-triazoles, 5-carboxyalkyl[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines and 2-R-7-oxo-6,7-dihydropyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-4a(5H)-carboxylic acids were screened for their anti-inflammatory activity. MarvinSketch 20.19.0, AutoDock Vina and AutoDockTools 1.5.6, HyperChem 7.5, Discovery Studio were used for *in silico* research. “Drug-like” characteristics were evaluated using an online service. Prediction of toxicity and Ames mutagenicity of the studied compounds were performed *in silico* using Test software. Evaluation of the anti-inflammatory activity of the synthesized compounds was carried out on white Wistar rats (150–160 g of weight) using carrageenan induced paw edema model. Phlogogen (1 % aqueous solution of λ -carrageenan) was subplantarily injected in the dose of 0.1 ml in the rats' hind right paw. The left one was used as a control. The studied compounds were intragastrically administered with atraumatic probe as water solution or finely dispersed suspension stabilized by Tween-80 in the dose of 10 mg/kg 1 hour before the injection of phlogogen. The reference drug Diclofenac sodium was administered intragastrically in a recommended for pre-clinical studies dose of 8 mg/kg. The paw volume was measured before the experiment and in 4 hours after phlogogen injection. The activity of these substances was determined by their ability to reduce the swelling compared with control group and was expressed in percentage. The experiments were carried out with respect to Bioethical rules and norms.

Results. The search for anti-inflammatory agents among carboxylic-containing quinazolines and related heterocycles was theoretically substantiated using results of molecular docking, druglike criteria calculations and predicted parameters of toxicity. Experimental *in vivo* methods (“carrageenan” test) confirmed the anti-inflammatory activity of studied compounds and showed that (quinazoline-4(3H)-ylidene)hydrazides of dicarboxylic acids inhibit edema by 17.0–50.0 %, 2-carboxyalkyl-(phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines – by 0.00–40.63 %, 2-(5-(2-aminophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)alkyl-(phenyl)-carboxylic acids – by 2.43–49.65 %, 2-R-5-carboxyalkyl[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines – by 0.47–22.93 % and 2-R-7-oxo-6,7-dihydropyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-4a(5H)-carboxylic acids – by 0.94–17.16 %. Among them, there are compounds that compete with the reference drug “Diclofenac sodium”. The SAR analysis showed that both conformation of the molecule and the nature of the “pharmacophore” moiety (carboxyalkyl residue length) at the corresponding positions of the heterocycle have a significant effect on the anti-inflammatory activity. It was shown that the test compounds, according to molecular docking visualization data, have other enzyme-ligand interactions and probably a different mechanism of activity.

Conclusions. The predicted affinity values, calculated “drug-like” criteria and toxicity parameters, visualization of the docking of studied molecules in active site of biological targets as well as experimental studies results showed that investigated compounds are promising in scope of purposeful search for anti-inflammatory drugs. The conducted *in vivo* screening of anti-inflammatory activity among carboxyl-containing quinazolines and related heterocyclic compounds allowed to detect series of substances that by the level of anti-inflammatory activity compete with reference-compound “Diclofenac sodium” on the carrageenan-induced paw edema model. Presented data may be considered as a theoretical basis for further structural modification of studied compounds aimed on elaboration of novel anti-inflammatory agents and evaluation of their activity mechanism (lipoxygenase inhibitors, phospholipase inhibitors, etc.).

Карбоксилвмісні хіназоліни та споріднені гетероцикли як носії протизапальної активності

Н. І. Красовська, В. В. Ставицький, І. С. Носуленко, О. Ю. Воскобойнік, С. І. Коваленко

Лікарські засоби, які б поєднували у своїй структурі ароматичний і гетероциклічний фрагменти з «фармакофорною» карбоксильною групою, широко представлені на фармацевтичному ринку. Саме ця комбінація структурних елементів міститься в молекулах нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Детальне вивчення механізмів дії НПЗЗ дало змогу пояснити ключову роль і вплив «фармакофорної» карбоксильної групи на активність, селективність і токсичність. Упровадження в медичну практику селективних

Key words:
quinazolines,
triazoles,
heterocyclic
compounds, fused-
ring, molecular
docking simulation,
computational
prediction of drug-
target interactions,
anti-inflammatory
agents.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (1), 91-101

*E-mail:
kovalenko.si@zsmu.
zp.ua

Ключові слова:

хіназоліни,
тріазолі,
конденсовані
гетероциклічні
сполуки,
моделювання
молекулярного
докінгу,
обчислювальне
прогнозування
взаємодії ліки –
біологічна мішень,
протизапальні
агенти.

Запорізький

медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 91-101

інгібіторів сприяло суттєвому зниженню ризику розвитку основних ускладнень (гастротоксичності), але не розв'язало проблему токсичності НПЗЗ. Отже, актуальним є пошук нових протизапальних засобів шляхом «біоізоостеричних» заміन ароматичних і гетероциклічних фрагментів відомих препаратів на інші структурні фрагменти з наявністю карбоксильної групи як носія фармакологічного ефекту.

Мета роботи – спрямований пошук нових протизапальних агентів серед карбоксилвмісних хіназолінів і споріднених гетероциклів, а також дослідження впливу карбоксильної групи на антиінфламаторну активність із використанням методології *in silico* та *in vivo*.

Матеріали та методи. Хіназолін-4(3H)-іліденгідразиди моно-(ди-)карбонових кислот, 2-R-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназоліни, 3-R-5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-тріазолі, 5-карбоксиалкіл[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназоліни та 2-R-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)-карбонові кислоти дослідили на протизапальну активність. MarvinSketch 20.19.0, AutoDock Vina та AutoDockTools 1.5.6, Hu-perChem 7.5, Discovery Studio використали для *in silico* досліджень. Критерії «drug-like» оптимізували й оцінювали за допомогою електронного ресурсу. Прогнозування гострої токсичності, ембріотоксичності та мутагенності Еймса сполук здійснили, використавши програмне забезпечення TEST. Протизапальну активність синтезованих сполук оцінювали на білих щурах Wistar (масою 150–160 г) з ексудативною фазою гострого асептичного запалення («каррагінановий» тест). Флоген (1 % водний розчин λ-каррагінану) вводили субплантально в дозі 0,1 мл у задню праву лапу щурів. Ліву лапу використовували як контроль. Внутрішньошлункове введення досліджуваних сполук як водного розчину або тонкодисперсної суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 10 мг/кг здійснили з використанням атравматичного зонда за 1 годину до ін'єкції флогену. Референтний препарат диклофенак натрію вводили внутрішньошлунково в рекомендованій дозі 8 мг/кг для доклінічних досліджень. Об'єм лап вимірювали до експерименту та через 4 години після ін'єкції флогену. Активність сполук визначали за здатністю зменшувати набряк порівняно з контрольною групою, наводили у відсотках. Експерименти здійснили, дотримуючись біоетичних правил і норм.

Результати. За результатами молекулярного докінгу, критеріями «drug-like» та прогностичними параметрами токсичності теоретично обґрунтували пошук протизапальних агентів серед карбоксилвмісних хіназолінів і споріднених гетероциклів. Експериментальними методами *in vivo* («каррагінановий» тест) підтвердили наявність протизапальної активності та показали, що (хіназолін-4(3H)-іліденгідразиди дикарбонових кислот пригнічують набряк на 17,0–50,0 %, 2-карбоксиалкіл-(феніл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназоліни – на 0,00–40,63 %, 2-(5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)алкіл-(феніл)-карбонові кислоти – на 2,43–49,65 %, 2-R-5-карбоксиалкіл[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназоліни – на 0,47–22,93 % та 2-R-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)-карбонові кислоти – на 0,94–17,16 %. Серед них виявили сполуки, що за силою ефекту конкурують із препаратом порівняння диклофенаком натрію. SAR-аналіз показав: значущий вплив на протизапальну активність чинить і конформація молекули, і природа «фармакофорного» фрагмента (довжина карбоксиалкільного залишку) у відповідних положеннях базового гетероциклу. За даними візуалізації молекулярного докінгу, сполуки, що вивчали, мають інші фермент-лігандні взаємодії та, ймовірно, інший механізм дії.

Висновки. Дослідження на протизапальну активність у ряду карбоксилвмісних хіназолінів і споріднених гетероциклічних сполук дали змогу виявити сполуки, що конкурують із референт-препаратом диклофенаком натрію. Прогностичні значення афінності, розрахунки критеріїв «drug-like», параметрів токсичності методами *in silico* та візуалізації молекулярного докінгу сполук в активних центрах біомішеней показали перспективність цього класу для наступних досліджень. Наведені дані – теоретичне підґрунтя для продовження структурної модифікації для виявлення нових антифлогістиків і можливого механізму дії (інгібітори ліпоксигенази, фосфоліпази А тощо).

Ключевые слова:

хиназолины,
триазолы, кон-
денсированные
гетероциклические
соединения, моде-
лирование моле-
кулярного докин-
га, вычислительное
прогнозирование
взаимодействий
лекарство – биоло-
гическая мишень,
противовоспали-
тельные агенты.

Запорожский

медический журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 91-101

Карбоксилсодержащие хиназолины и родственные гетероциклы как носители противовоспалительной активности

Н. И. Красовская, В. В. Ставицкий, И. С. Носуленко, А. Ю. Воскобойник, С. И. Коваленко

Лекарственные средства, объединяющие в своей структуре ароматический и гетероциклический фрагменты с «фармакофорной» карбоксильной группой, широко представлены на фармацевтическом рынке. Именно указанная комбинация структурных элементов содержится в молекулах нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Детальное изучение механизма действия НПВС позволило объяснить ключевую роль и влияние «фармакофорной» карбоксильной группы на активность, селективность и токсичность. Внедрение в медицинскую практику селективных ингибиторов привело к существенному снижению риска развития основных осложнений (гастротоксичности), но не решило проблему токсичности НПВС. Таким образом, актуален поиск новых противовоспалительных средств путем «биоизостерических» замен ароматических и гетероциклических фрагментов известных препаратов на другие структурные фрагменты с наличием карбоксильной группы как носителя фармакологического эффекта.

Цель работы – направленный поиск новых противовоспалительных агентов среди карбоксилсодержащих хиназолинов и родственных гетероциклов, а также исследование влияния карбоксильной группы на антиинфламаторную активность с использованием методологии *in silico* и *in vivo*.

Материалы и методы. Хиназолін-4(3H)-іліденгідразиди моно-(ди-)карбонових кислот, 2-R-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолини, 3-R-5-(2-амінофеніл)-1H-1,2,4-тріазолі, 5-карбоксиалкіл[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолини та 2-R-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-а][1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-4а(5H)-карбонові кислоти досліджені на протизапальну активність. MarvinSketch 20.19.0, AutoDock Vina та AutoDockTools 1.5.6, Hu-perChem 7.5, Discovery Studio використані для *in silico* досліджень. Критерії «drug-like» оптимізували й оцінювали з допомогою електронного ресурсу. Прогнозування гострої токсичності, ембріотоксичності та мутагенності Еймса сполук здійснювали з використанням програмного забезпечення TEST. Протизапальну активність синтезованих сполук оцінювали на білих щурах Wistar (масою 150–160 г) з ексудативною фазою гострого асептичного запалення («каррагінановий» тест). Флоген (1 % водний розчин λ-каррагінану) вводили субплантально в дозу 0,1 мл в задню праву лапу щурів. Ліву лапу використовували як контроль. Внутрішньошлункове введення досліджуваних сполук як водного розчину або тонкодисперсної суспензії, стабілізованої твіном-80, в дозі 10 мг/кг проводили з використанням атравматичного зонда за 1 час до ін'єкції флогену. Референтний препарат диклофенак натрію вводили внутрішньошлунково в рекомендованій дозі 8 мг/кг для доклінічних досліджень. Об'єм лап вимірювали до експерименту та через 4 години після ін'єкції флогену. Активність сполук визначали за здатністю зменшувати набряк порівняно з контрольною групою, наводили у відсотках. Експерименти здійснили, дотримуючись біоетичних правил і норм.

и через 4 часа после инъекции флогогена. Активность соединений определяли по их способности уменьшать отек по сравнению с контрольной группой, выражали в процентах. Эксперименты проведены с соблюдением биоэтических правил и норм.

Результаты. По результатам молекулярного докинга, критериям «drug-like» и прогностическим параметрам токсичности теоретически обоснован поиск противовоспалительных агентов среди карбоксилсодержащих хиназолинов и родственных гетероциклов. Экспериментальными методами *in vivo* («карагинановый» тест) подтверждено наличие противовоспалительной активности и показано, что (хиназолин-4(3*H*)-илиден)гидразиды дикарбоновых кислот подавляют отек на 17,0–50,0 %, 2-карбоксиалкил-(фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин – на 0,00–40,63 %, 2-(5-(2-аминофенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)алкил-(фенил)-карбоновые кислоты – на 2,43–49,65 %, 2-*R*-5-карбоксиалкил[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолины – на 0,47–22,93 % и 2-*R*-7-оксо-6,7-дигидропирроло[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-4*a*(5*H*)-карбоновые кислоты – на 0,94–17,16 %. Среди них обнаружены соединения, по силе эффекта конкурирующие с препаратом сравнения диклофенаком натрия. SAR-анализ показал, что существенное влияние на противовоспалительную активность оказывают и конформация молекулы, и природа «фармакофорного» фрагмента (длина карбоксиалкильной группы) в соответствующих положениях базового гетероцикла. По данным визуализации молекулярного докинга, исследуемые соединения имеют другие фермент-лигандные взаимодействия и, вероятно, другой механизм действия.

Выводы. Исследования на противовоспалительную активность в ряду карбоксилсодержащих хиназолинов и родственных гетероциклических соединений позволили выявить вещества, конкурирующие с референс-препаратом диклофенаком натрия. Прогностические значения аффинности, расчеты критериев «drug-like», параметров токсичности методами *in silico* и визуализации молекулярного докинга указанных соединений в активных центрах биомиметики показали перспективность этого класса для дальнейших исследований. Представленные данные – теоретическая платформа для продолжения структурной модификации для выявления новых антифлогистиков и выяснения возможного механизма действия (ингибиторы липооксигеназы, фосфолипазы и т. д.).

Active pharmaceutical ingredients whose structure combines aromatic or heterocyclic fragments with pharmacophore carboxylic group are widespread on pharmaceutical market. Moreover, the above mentioned structural fragments present in molecules of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [1]. NSAIDs are widely used for treatment of fever, pain, inflammation, rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Despite some differences in chemical structure, members of abovementioned group of medications have the common mechanism of pharmacological effects. This mechanism is based on the effect of NSAIDs to suppress prostaglandin synthesis (PG) by inhibiting cyclooxygenases (COX) [2]. The isolation of COX-NSAIDs complexes and following X-ray studies allowed to explain the key role of pharmacophore carboxylic group in the formation of enzyme-ligand interactions and the effect of its presence on the activity and selectivity [3–6]. It was found that there are similar interactions of carboxylic group with aminoacids moieties in active site of complexes of COX-1 and COX-2 with NSAIDs. For instance, carboxylic group of Diclofenac (DF) forms the hydrogen bonds with hydroxymethyl group of SER530 (2.53 Å) and with phenolic hydroxyl of Tyr385 (2.68 Å) of COX-1. The similar bonds are formed with hydroxymethyl group of SER530 (2.65 Å) and with phenolic hydroxyl of Tyr385 (2.73 Å) in Diclofenac – COX-2 complexes [3,4]. Thus, most of traditional NSAIDs, in whose molecules carboxylic group is present, form similar interactions with COX enzymes that cause the absence of selectivity of inhibitory activity. The nonselective inhibition of prostaglandin synthesis resulted in the wide spectrum of side effects including gastrointestinal tract complications, heart dysfunctions, kidney toxicity, hypertension, etc. [7,8].

The elaboration of modern conception of inflammation mechanism, evaluation of the important role of eicosanoid in the process of inflammation onset and development, estimation of structure of biological targets and known inhibitors, as well as, unprecedented development of machine learning, enhanced the role of artificial intelligence in NSAIDs design [9,10]. The abovementioned resulted in the introduction of selective COX-2-inhibitors to medicinal practice and a significant decrease of side effects and complication frequencies. However, the problem of NSAIDs

toxicity has not been solved [11,12]. Thus, the search for the novel anti-inflammatory drugs using *in silico* methods and approaches that include structural modification of known NSAIDs by “bioisosteric” replacements of aromatic and heterocyclic fragments to other structural elements with carboxylic group as carrier of pharmacological effect is a current trend of medicinal chemistry.

Aim

The aim of the present study is to purposefully search for anti-inflammatory agents among carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles using *in silico* and *in vivo* methods, as well as the evaluation of carboxylic group effect on the level of anti-inflammatory activity.

Materials and methods

Quinazoline-4(3*H*)-ylidene)hydrazides of mono-(di)-carboxylic acids (**Ila–g**), 2-*R*-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (**Illa–g**), 3-*R*-5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazoles (**Iva–f**), 2-*R*-5-carboxylalkyl[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (**Va–l**) and 2-*R*-7-oxo-6,7-dihydropyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-4*a*(5*H*)-carboxylic acids (**Vla–d**) were screened for anti-inflammatory activity. The synthesis and physico-chemical data of the tested compounds was previously described [13–16].

Molecular docking. Research was conducted by flexible molecular docking as an approach of finding molecules with affinity to a specific biological target. Macromolecules from Protein Data Bank (PDB) were used as biological targets, namely COX-1 enzyme in complex with DF (PDB ID – 3N8Y), COX-2 in combination with DF (PDB ID – 1PXX) [17]. The choice of biological targets was due to the literature about the mechanism of anti-inflammatory drugs activity [2].

Ligand preparation. Substances were drawn using MarvinSketch 20.19.0 and saved in mol format [18]. After that they were optimized by program Chem3D, using molecular mechanical MM2 algorithm and saved as PDB files. Molecular mechanics was used to produce more realistic geometry values for most organic molecules, owing to the fact of being

1

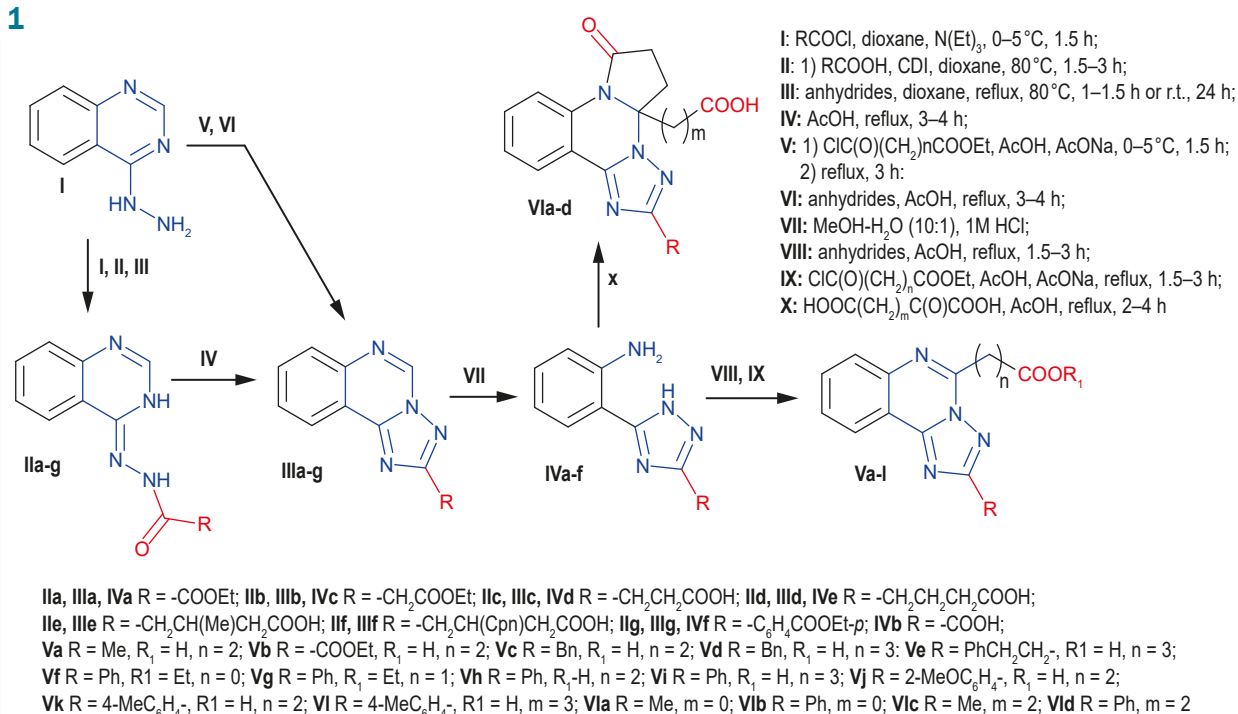


Fig. 1. Research design and approaches to the carboxyl-containing quinazolines and related heterocycles synthesis.

highly parameterized. Using AutoDockTools-1.5.6, PDB files were converted into PDBQT, number of active torsions was set as default [19].

Protein preparation. PDB files were downloaded from the protein data bank. Discovery Studio was used to delete water molecules and ligands. Structures of proteins were saved as PDB files [20]. In AutoDockTools-1.5.6, polar hydrogens were added and saved as PDBQT. Grid box was set as following: center_x = 18.37, center_y = -52.30, center_z = 53.95, size_x = 18, size_y = 16, size_z = 16 for COX-2 (3LN1); center_x = 32.98, center_y = -44.49, center_z = -3.76, size_x = 16, size_y = 16, size_z = 16 for COX-1 (3N8Y); center_x = 3.86, center_y = 20.06, center_z = -9.06, size_x = 16, size_y = 18, size_z = 18 for PLA2 (1ZYX). Vina was used to carry docking [19]. For visualization, Discovery Studio v 19.1.0.18287 was used.

In Silico Prediction. "Drug-like" characteristics were evaluated using an electronic resource [21]. Acute toxicity of the studied compounds was predicted in silico using TEST software [22,23].

Anti-inflammatory activity. Anti-inflammatory activity of the synthesized compounds was evaluated on 228 Wistar white rats (150–160 g of weight), obtained from the breeding station of "Institute of Pharmacology and Toxicology of Ukraine" (Kyiv). All experimental procedures and treatment were carried out according to the European Convention and "Regulations on the use of animals in biomedical research" [24]. Screening of the synthesized compounds with estimated anti-inflammatory activity began with the study of their effect on exudative phase of acute aseptic inflammation ("carrageenan" test) [25]. Phlogogen (1 % aqueous solution of λ -carrageenan) was subplantarily injected in the dose of 0.1 ml in the rats' hind right paw. The

left one was used as a control. The studied compounds were intragastrically administered with atraumatic probe as water solution or finely dispersed suspension stabilized by Tween-80 in a dose of 10 mg/kg, 1 hour before the injection of phlogogen. The reference drug Diclofenac sodium was administered intragastrically in a recommended dose of 8 mg/kg for pre-clinical studies. Measurement of paws volume was conducted before the experiment and 4 ("carrageenan" test) hours after injection of phlogogen using the described methods. The activity of these substances was determined by their ability to reduce the swelling compared with control group and was expressed in percentage. It showed how the substance inhibited phlogogen swelling in relation to control swelling where the value was taken as 100 %. The activity of the studied compounds was calculated as following:

$$A, \% = 100 \% \frac{V_{pe} - V_{he}}{V_{pc} - V_{hc}} \times 100 \%,$$

where A – antiexudative activity, %; V_{pe} – the volume of paw edema in the experiment; V_{he} – the volume of healthy paw in the experiment; V_{pc} – the volume of paw edema in control; V_{hc} – the volume of healthy paw in control.

Data were statistically processed with the licensed program Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., No. JPZ804I382130ARCN10-J) and "SPSS 16.0", Microsoft Office Excel 360. The results were presented as mean $\pm$ standard error of the mean. Arithmetic mean and standard error of the mean were calculated for each of the studied parameters. During verification of statistical hypothesis, null hypothesis was declined if statistical criterion was $P < 0.05$ [26].

Results

The study design implied the selection of basic molecules, namely quinazolin-4(3*H*)-ylidene)hydrazides of mono-(di-) carboxylic acids (II) that were used as basis for construction of the virtual library of potential anti-inflammatory agents. For evaluation of promising structural modification routes, the literature data as well as our own "structure – biological activity" data were used [27–36] (Fig. 1). It should be mentioned that selected heteroaromatic basic molecules have ample opportunities for structural modification by the heterocyclization and nucleophilic degradation reactions that additionally allow to introduce various pharmacophore groups that are associated with anti-inflammatory activity (primarily carboxylic group).

The general methods for the synthesis of the target quinazoline-4(3*H*)-ylidene)hydrazides of carboxylic and dicarboxylic acids (IIa–g), 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (IIIa–g), 3-R-5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazoles (IVa–f), 2-R-5-carboxylalkyl[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (Va–l) and 2-R-7-oxo-6,7-dihydropyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-4a(5*H*)-carboxylic acids (Vla–d) are presented in Fig. 1.

Considering the prospects of aforementioned class of the compounds and ample opportunities for their chemical modification, the *in silico* screening aimed at the estimation of promising objects for *in vivo* studies was conducted. Thus, docking studies to COX-1 and COX-2, as key enzymes of inflammation process developing, calculation of physicochemical properties, "drug-like" criteria, and toxicity parameters were performed for more than 100 candidate compounds using appropriate software and services [21–23]. The analysis of molecular docking results showed that calculated affinity of the most of the studied compounds to key enzymes of the inflammation were higher or comparable with reference compound. It was found that the highest affinity to enzymes were characteristic for compounds II–VI that contain the carboxylic groups. Quinazoline-4(3*H*)-ylidene)hydrazides of monocarboxylic acids, 2-alkyl-(benzyl-, phenethyl-, aryl-)-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines were excluded from study considering their lower comparing with reference compound affinity values. Besides, studied compounds have satisfactory toxicity measures, most of them refer to non-toxic compounds (LD₅₀ = 585.7–2650.6 mg/kg) (Table 1).

Results of calculation revealed that proposed compounds have the satisfying value of "drug-like" criteria (Table 2). Thus, for all studied compounds logP values were less than 5, molecular weight was less than 500; molecules contain no more than 10 nitrogen and oxygen atoms, less than 5 atoms – donors of hydrogen bonds, and no more than 8 rotatable bonds. The accordance to listed above parameters indicates the ability of compounds to ligand-enzyme interaction on binding site of the molecular target. Obtained data allowed to distinguish the narrower range of compounds for further synthetic and biological studies and revealed that chemical modification of carboxyl-containing heterocyclic compounds is reasonable in scope of purposeful search for agents with anti-inflammatory activity.

The *in vivo* studies of anti-inflammatory activity revealed that quinazolin-4(3*H*)-ylidene)hydrazides of carboxylic and dicarboxylic acids (IIa–g) and products of their cyclization, namely 2-R-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (IIIa–g) inhibit

Table 1. Results of molecular docking and probable toxicometric parameters of compounds according to the Test data

Compd.	Affinity to COX-1 (3N8Y)	Affinity to COX-2 (3LN1)	Oral rat LD ₅₀ , mg/kg	Developmental toxicity
DF [#]	-7.6	-7.7	224.0	Category D***
IIa	-7.8	-8.2	585.7	Category C*
IIb	-7.9	-8.5	N/A	Category C*
IIc	-7.7	-8.7	N/A	Category C*
IId	-7.8	-9.0	N/A	Category C*
IIE	-8.4	-8.4	1675.9	Category C*
IIf	-8.3	-8.7	1015.6	Category C*
IIg	-8.3	-9.8	1464.2	Category C*
IIIa	-8.3	-8.7	N/A	Category C*
IIIb	-8.5	-8.5	N/A	Category C*
IIIc	-8.4	-9.2	844.7	Category C*
IIId	-8.4	-9.2	1209.5	Category C*
IIIE	-8.6	-8.8	1279.1	Category C*
IIIf	-9.1	-9.5	N/A	Category C*
IIIg	-8.7	-8.8	N/A	Category C*
IVa	-8.0	-7.9	N/A	Category C*
IVb	-7.8	-8.0	1854.8	Category C*
IVc	-7.7	-8.0	1644.8	Category C*
IVd	-7.7	-8.0	2048.7	Category C*
IVe	-7.6	-8.5	2191.9	Category C*
IVf	-8.0	-10.4	N/A	Category C*
Va	-7.7	-8.9	1641.2	Category C*
Vb	-8.0	-10.3	1022.2	Category C*
Vc	-8.4	-10.3	N/A	Category C*
Vd	-8.0	-10.8	1791.2	Category C*
Ve	-8.0	-10.5	1942.9	Category C*
Vf	-7.7	-10.2	N/A	Category B**
Vg	-7.4	-10.4	N/A	Category C*
Vh	-8.1	-10.6	1323.8	Category C*
Vi	-8.2	-10.0	1682.1	Category C*
Vj	-8.0	-10.2	2197.9	Category C*
Vk	-8.6	-9.9	1462.9	Category C*
VI	-8.6	-10.2	1852.2	Category C*
Vla	-7.0	-7.7	1587.8	Category C*
Vlb	-7.9	-7.3	N/A	Category C*
Vlc	-7.5	-7.3	2650.6	Category C*
Vld	-8.1	-7.3	N/A	Category C*

*: Category C – Possible developmental toxicant; **: Category B – Non developmental toxicant; ***: Category D – Developmental toxicant; #: Diclofenac.

ed the development of carrageenan-induced paw edema by 17–50 % in comparison with control group (Fig. 2).

At the same time, 3-R-5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazoles (IVa–f), 2-R-5-carboxylalkyl[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (Va–l) and 2-R-7-oxo-6,7-dihydropyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-4a(5*H*)-carboxylic acids (Vla–d), that were obtained as result of further modification, inhibited paw edema by 0.94–49.65 % (Fig. 3)

The visualization of molecular docking results obtained for most active compounds (IIe, IIlg, IVd, Vb) was conducted for more detailed understanding of "structure – anti-inflammatory activity" correlations and the creation of theoretic background for further purposeful search for anti-inflammatory agents. Visualization of compounds IIe, IIlg, IVd, Vb docking to COX-1 revealed that abovementioned compounds take the position that is different from that of "Sodium Diclofenac" in active site of the enzyme, and as a consequence form interaction with alternative amino-acids moieties (Fig. 4). Visualization of compound

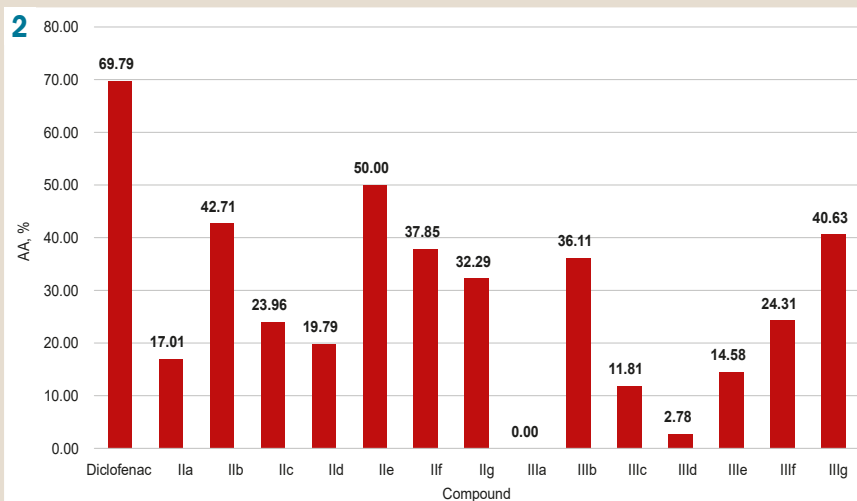


Fig. 2. Anti-inflammatory activity of quinazoline-4(3*H*)-ylidene)hydrazides of carboxylic and dicarboxylic acids (**IIa–g**) and 2-*R*-[1,2,4] triazolo[1,5-*c*]quinazolines (**IIIa–g**) ($M \pm m$, $n = 6$).

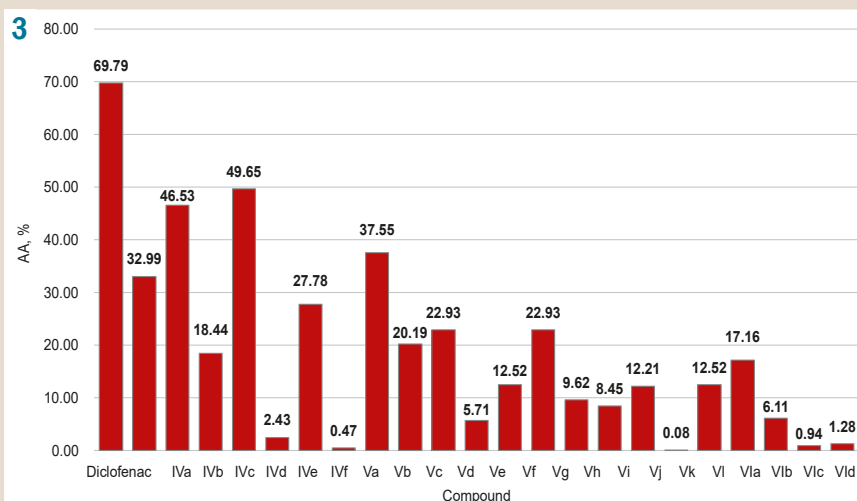


Fig. 3. Anti-inflammatory activity of 3-*R*-5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazoles (**IVa–f**), 2-*R*-5-carboxylalkyl[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines (**Va–l**) and 2-*R*-7-oxo-6,7-dihydropyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline-4*a*(5*H*)-carboxylic acids (**VIa–d**) ($M \pm m$, $n = 6$).

Table 2. "Drug-like" calculated parameters

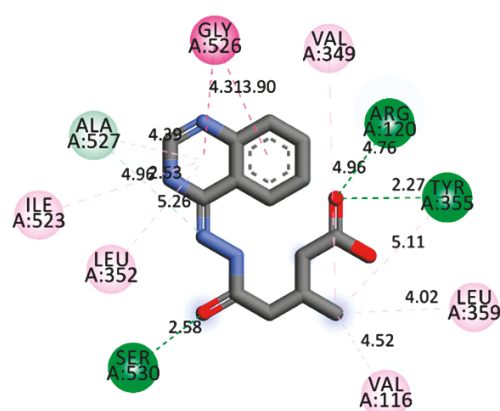
Compd.	Log P	Molecular polar surface area, Å	Number of non-hydrogens	Molecular volume, Å ³	Number of hydrogen bond acceptors (groups N and O)	Number of hydrogen bond donors (groups NH and OH)	Number of rotatable bonds	Molecular volume
DF [#]	4.57	49.33	19	296.15	3	2	4	238.73
IIa	1.01	96.45	19	260.25	7	2	4	224.84
IIb	0.98	96.45	20	274.28	7	2	5	241.64
IIc	0.56	107.44	19	260.25	7	3	4	224.12
IId	1.07	107.44	20	274.28	7	3	5	240.92
IIe	1.31	107.44	21	288.31	7	3	5	257.50
IIIf	2.05	107.44	24	328.37	7	3	5	296.99
IIg	2.65	96.45	25	336.35	7	2	5	296.25
IIIa	1.48	69.40	18	242.24	6	0	3	206.26
IIId	1.69	69.40	19	256.26	6	0	4	223.06
IIIf	1.97	80.39	18	242.24	6	1	3	205.53
IIId	1.24	80.39	19	256.26	6	1	4	222.33
IIIf	1.72	80.39	20	270.29	6	1	4	238.92
IIIf	2.45	80.39	23	310.36	6	1	4	278.40
IIIf	3.83	69.40	24	318.3	6	0	4	277.67
IVa	1.26	93.90	17	232.2	6	3	4	204.74
IVb	0.62	104.90	15	204.19	6	4	2	170.41
IVc	1.47	93.90	18	246.27	6	3	5	221.55
IVd	0.74	104.90	17	232.24	6	4	4	204.02
IVe	1.01	104.90	18	246.27	6	4	5	220.82
IVf	3.60	93.90	23	308.34	6	3	5	276.15

Cont. of table 2.

Compd.	Log P	Molecular polar surface area, Å	Number of non-hydrogens	Molecular volume, Å ³	Number of hydrogen bond acceptors (groups N and O)	Number of hydrogen bond donors (groups NH and OH)	Number of rotatable bonds	Molecular volume
Va	1.06	80.39	19	256.26	6	1	3	222.09
Vb	1.57	69.40	19	256.26	6	0	3	222.82
Vc	3.52	80.39	25	332.36	6	1	4	293.50
Vd	3.81	80.39	26	346.39	6	1	5	310.30
Ve	3.33	80.39	27	360.42	6	1	7	327.34
Vf	3.60	69.40	24	318.34	6	0	4	277.67
Vg	3.81	69.40	25	332.36	6	0	5	294.47
Vh	3.09	80.39	24	318.34	6	1	4	276.94
Vi	3.36	80.39	25	332.36	6	1	5	293.74
Vj	3.10	89.62	26	348.36	7	1	5	302.48
Vk	3.04	80.39	25	332.36	6	1	5	293.74
VI	3.31	80.39	26	346.39	6	1	6	310.54
Vla	0.13	88.33	21	284.27	7	1	1	236.26
Vlb	2.16	88.33	26	346.35	7	1	2	291.11
Vlc	0.67	88.33	23	312.33	7	1	3	269.86
Vld	2.70	88.33	28	374.40	7	1	4	324.71

#: Diclofenac.

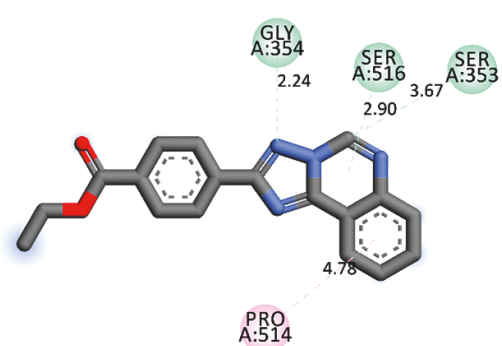
4A



Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond
- Amide Pi-Stacked
- Alkyl
- Pi-Alkyl

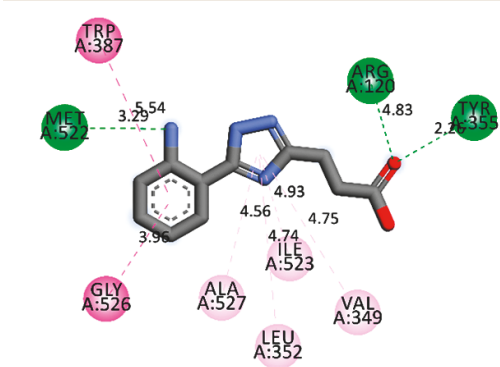
4B



Interactions

- Carbon Hydrogen Bond
- Pi-Donor Hydrogen Bond
- Pi-Alkyl

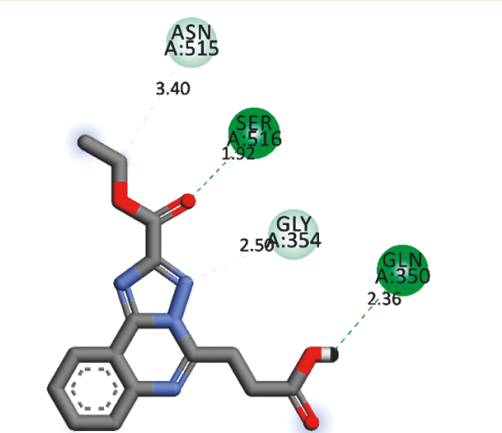
4C



Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Amide-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Pi-Alkyl

4D



Interactions

- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond

Fig. 4. Enzyme-ligand interactions for compounds Ile (A), Illg (B), Ivd (C), and Vb (D) with COX-1.

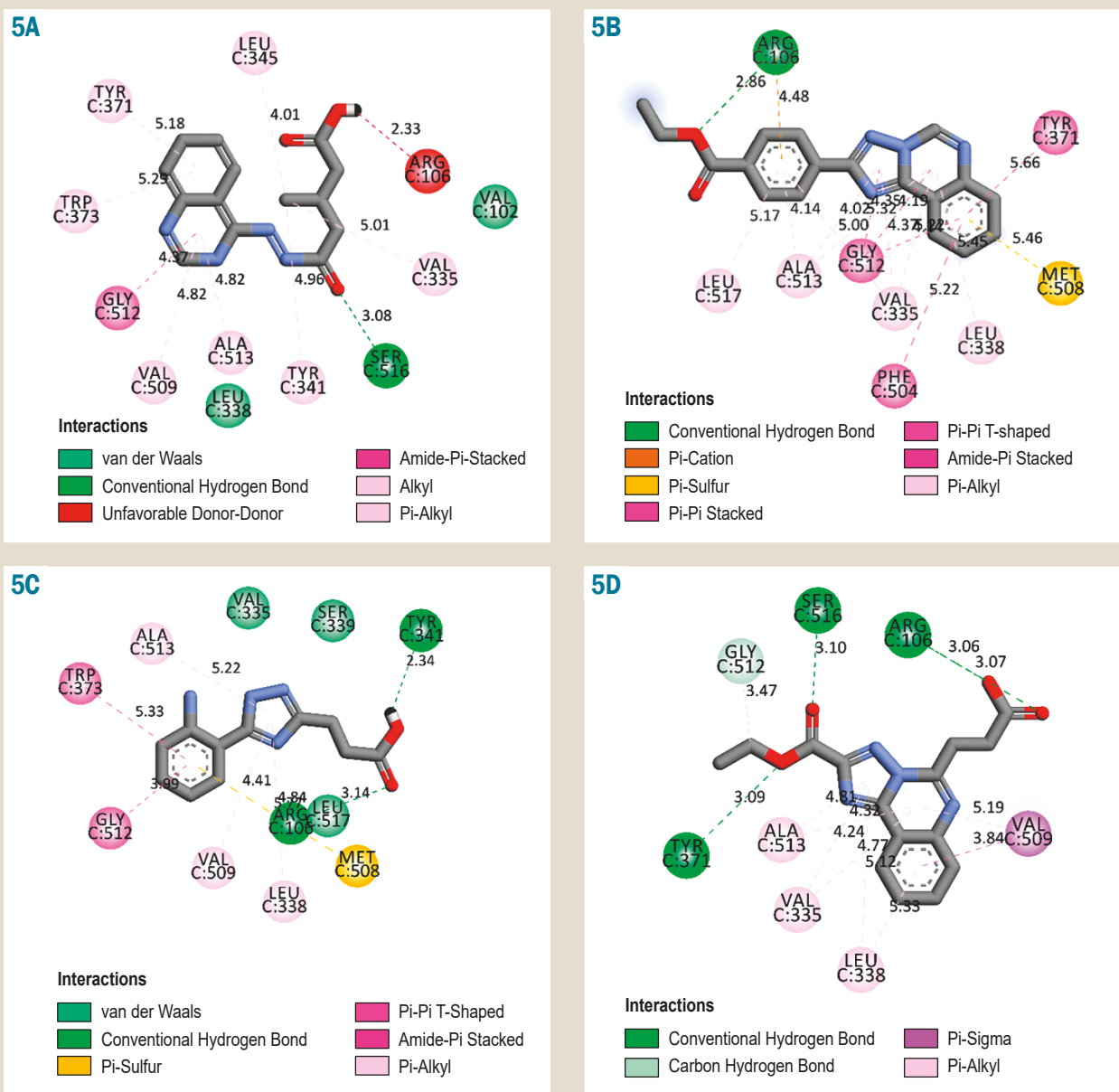


Fig. 5. Ligand-enzyme interactions of compounds **Ile** (A), **Illg** (B), **IVd** (C) and **Vb** (D) with COX-2.

Ile with active site of COX-1 showed the presence of conventional hydrogen bond that formed as the result of interaction of carboxylic and hydrazide group with amino acids SER A:530 (2.58 Å), TYR A:355 (2.27 Å) and ARG A:120 (4.76 Å) correspondingly (Fig. 4A). At the same time, conformationally more rigid compound **Illg** interacts with active site of enzyme in its lipophilic part via p-donor interaction of GLY A:354 (2.24 Å), SER A:516 (2.90 Å) and SER A:353 (3.67 Å) with triazinoquinazoline cycle (Fig. 4B). Small and hydrophilic molecule of compound **IVd** forms conventional hydrogen bonds between ARG A:120 (4.83 Å), TYR A:355 (2.26 Å) and carboxylic group as well as between MET A:522 (3.29 Å) and aminophenyl fragment (Fig. 4C). Visualization of docking study of compound **Vb** that contains as carboxylic so ester groups (2nd and 5th positions) allowed to evaluate that molecule is located in hydrophilic part of the active site of enzyme

and form conventional hydrogen bond between SERA:516 (1.92 Å) and GLN A:350 (2.36 Å) (Fig. 4D).

Visualization of compounds **Ile**, **Illg**, **IVd**, **Vb** docking to COX-2 revealed the patterns that are similar to the described above. Thus, compounds **Ile**, **Illg**, **IVd**, **Vb** take the position which is different from Sodium Diclofenac in the active site of enzyme, as well as form alternative interactions with amino acid moieties of protein molecule (Fig. 5).

Carboxylic group of compound **Ile** does not form any interactions with amino acid moieties of enzyme, but there is conventional hydrogen bond between hydrazide group and SER A:516 (3.08 Å) (Fig. 5A). Compound **Illg**, despite the location in hydrophilic part, forms conventional hydrogen bond of carboxylic group with ARG C:106 (2.85 Å) (Fig. 5B).

Visualization of compound **IVd** interaction with active site of COX-2 (Fig. 5C) allowed to evaluate the position,

similar to previous compounds, in active site of enzyme and the presence of conventional hydrogen bond between carboxylic group and TYR C:341 (2.34 Å). It should be mentioned that compound **Vb** form more conventional hydrogen bonds comparing to the listed above compounds. It may be explained by the presence of both carboxylic and ester groups in same molecule, aforementioned fragments form interactions with SER C:516 (3.10 Å), Tyr C:371 (3.09 Å) and ARG C:106 (3.06 Å).

Discussion

As expected, among quinazolin-4(3*H*)-ylidenehydrazides of carboxylic and dicarboxylic acids (**II**), the highest activity was characteristic for compounds that contain "classic" pharmacophore fragments: ethylacetate (**IIb**), propanoic acid (**IIc**), *n*-methylbutanoic acid (**Ile**), *n*-(cyclopropyl-1,1- ϕ) butanoic (**IIlf**) acid and *p*-ethylbenzoate (**IIg**). At the same time, the formation of planar [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline cycle (**III**) resulted the loss of anti-inflammatory activity (AA = 0.00–40.63 %). It should be mentioned that high anti-inflammatory activity was detected only for compounds **IIlb** and **IIlg**, which also contain pharmacophore ethylacetate (AA = 36.11 %) and ethylbenzoate (AA = 40.63 %) fragments in position 2 of the cycle.

Nucleophilic degradation of 2-*R*-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline (**III**) that yielded more conformationally flexible 2-(5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)alkyl-(phenyl-) carboxylic acids (**IV**) did not lead to the significant increasing of anti-inflammatory activity (AA = 2.43–49.65 %, Fig. 3). The exceptions were compounds with ethylcarboxylate (**IVa**) and propanoic acids (**IVc**) fragments in molecule that inhibited carrageenan-induced paw edema by 32.99 % and 49.65 % correspondingly. The aforementioned compounds favorably compare with substances **IIa** (AA = 17.01 %), **IIc** (AA = 23.96 %), **IIIa** (AA = 0.00 %) and **IIlc** (AA = 11.81 %). Additionally, it was found that prolongation of the hydrolytic degradation process for compound **IIIa** resulted the formation of 5-(2-aminophenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxylic acid (**IVb**), that inhibited the carrageenan – induced paw edema by 46.53 % and exceeded the activity of compound **IVa** on 13.54 %.

Reconstruction of [1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazoline cycle with additional introduction of carboxyalkyl group to position 5 (**V**) caused the significant loss of anti-inflammatory activity (AA = 0.47–22.93 %) independently determined by the substituent in the 2nd position (Fig. 3). The exception was compound **Vb**, that inhibited the development of the edema by 37.55 %. Above mentioned compound contains ethoxycarbonyl and carboxyethyl fragments in the 2nd and 5th positions correspondingly.

The formation of more complex heterocyclic system also did not lead to the increasing of anti-inflammatory activity. Thus, dihydropyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[1,5-*c*]quinazolines that contain carboxylic group (**VIa**, **VIb**) or propanoic acid moiety (**VIc**, **VIId**) in angular position 4a were not effective and reduce paw edema on 0.94–17.16 % (Fig. 3). Therefore, anti-inflammatory activity of the studied compounds significantly depends on molecule conformation, the nature of pharmacophore, its position in heterocyclic fragment, and length of linker alkyl fragment that effects on the lipophilicity of molecule.

The conducted visualization of molecular docking results proved our assumption about dependence of anti-inflammatory activity level on spatial location of molecule in active center (i. e. conformation) and lipophilicity (the length of carboxyalkyl fragment). Thereby, studied compounds take the position that differs from that of the classic COX-inhibitor (Sodium Diclofenac) in active site, and therefore form alternative enzyme-ligand interactions between carboxylic group and amino-acid moieties of protein. It should be mentioned that in some cases studied compounds do not form the abovementioned type of interaction (Figs. 4,5). Although studied compounds are promising anti-inflammatory agents, they cannot be referred to classic COX inhibitors and require the further investigations of mechanism of action (PLA-inhibiting activity, LOX-inhibiting activity, etc.) and feasibilities of structural optimization.

Conclusions

1. The predicted affinity values, calculated "drug-like" criteria and toxicity parameters, visualization of the docking in active site of biological targets as well as experimental studies results showed that investigated compounds are promising in scope of purposeful search for anti-inflammatory drugs.

2. The conducted *in vivo* screening of anti-inflammatory activity among carboxyl-containing quinazolines and related heterocyclic compounds allowed to detect series of substances that by the level of anti-inflammatory activity compete with reference-compound "Sodium diclofenac" on the carrageenan-induced paw edema model.

3. Presented data may be considered as theoretical basis for further structural modification of studied compounds aimed at the elaboration of novel anti-inflammatory agents and the evaluation of their activity mechanism (lipoxygenase inhibitors, phospholipase inhibitors, etc.).

Funding

This research was a part of the scientific project of Zaporizhzhia State Medical University "Directed search for biologically active substances among annulated quinazoline and pteridine derivatives", state registration No. 0117U006961.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.09.2021
Після доопрацювання / Revised: 12.10.2021
Прийнято до друку / Accepted: 24.10.2021

Information about authors:

Krasovska N. I., PhD student of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-5902-6596](https://orcid.org/0000-0001-5902-6596)

Stavytskyi V. V., PhD, Assistant of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-5897-5845](https://orcid.org/0000-0001-5897-5845)

Nosulenko I. S., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8725-7321](https://orcid.org/0000-0002-8725-7321)

Voskoboinik O. Yu., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5790-3564](https://orcid.org/0000-0002-5790-3564)

Kovalenko S. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-8017-9108](https://orcid.org/0000-0001-8017-9108)

Відомості про авторів:

Красовська Н. І., аспірантка каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Ставицький В. В., д-р філософії, асистент каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Носуленко І. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Воскобойнік О. Ю., д-р фарм. наук, доцент каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Коваленко С. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Красовская Н. И., аспирант каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ставицкий В. В., д-р философии, ассистент каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Носуленко И. С., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Воскобойник А. Ю., д-р фарм. наук, доцент каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Коваленко С. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. F. (2012). Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 11(1), 52-64. <https://doi.org/10.2174/187152312803476255>
- [2] Simmons, D. L., Botting, R. M., & Hla, T. (2004). Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacological Reviews*, 56(3), 387-437. <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.3>
- [3] Sidhu, R. S., Lee, J. Y., Yuan, C., & Smith, W. L. (2010). Comparison of Cyclooxygenase-1 Crystal Structures: Cross-Talk between Monomers Comprising Cyclooxygenase-1 Homodimers. *Biochemistry*, 49(33), 7069-7079. <https://doi.org/10.1021/bi1003298>
- [4] Rowlinson, S. W., Kiefer, J. R., Prusakiewicz, J. J., Pawlitz, J. L., Kozak, K. R., Kalgutkar, A. S., Stallings, W. C., Kurumbail, R. G., & Marnett, L. J. (2003). A Novel Mechanism of Cyclooxygenase-2 Inhibition Involving Interactions with Ser-530 and Tyr-385*. *Journal of Biological Chemistry*, 278(46), 45763-45769. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305481200>
- [5] Selinsky, B. S., Gupta, K., Sharkey, C. T., & Loll, P. J. (2001). Structural Analysis of NSAID Binding by Prostaglandin H2 Synthase: Time-Dependent and Time-Independent Inhibitors Elicit Identical Enzyme Conformations†. *Biochemistry*, 40(17), 5172-5180. <https://doi.org/10.1021/bi010045s>
- [6] Kurumbail, R. G., Stevens, A. M., Gierse, J. K., McDonald, J. J., Stegeman, R. A., Pak, J. Y., Gildehaus, D., Miyashiro, J. M., Penning, T. D., Seibert, K., Isakson, P. C., & Stallings, W. C. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384(6610), 644-648. <https://doi.org/10.1038/384644a0>
- [7] Sostres, C., Gargallo, C. J., Arroyo, M. T., & Lanás, A. (2010). Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(2), 121-132. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2009.11.005>
- [8] Varga, Z., Sabzwari, S., & Vargova, V. (2017). Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus*, 9(4), Article e1144. <https://doi.org/10.7759/cureus.1144>
- [9] Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszyński, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 9(2), 91-102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>
- [10] Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalyane, D., Kalia, K., & Tekade, R. K. (2021). Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, 26(1), 80-93. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010>
- [11] Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., Makuch, R., Eisen, G., Agrawal, N. M., Stenson, W. F., Burr, A. M., Zhao, W. W., Kent, J. D., Lefkowitz, J. B., Verburg, K. M., & Geis, G. S. (2000). Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: The CLASS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 284(10), 1247-1255. <https://doi.org/10.1001/jama.284.10.1247>
- [12] Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., Shapiro, D., Burgos-Vargas, R., Davis, B., Day, R., Ferraz, M. B., Hawkey, C. J., Hochberg, M. C., Kvien, T. K., Schnitzer, T. J., & VIGOR Study Group. (2000). Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 343(21), 1520-1528. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011233432103>
- [13] Krasovska, N., Stavytskiy, V., Nosulenko, I., Karpenko, O., Voskoboinik, O., & Kovalenko, S. (2021). Quinazoline-containing Hydrazides of Dicarboxylic Acids and Products of Their Structural Modification: A Novel Class of Anti-inflammatory Agents. *Acta Chimica Slovenica*, 68(2), 395-403. <https://doi.org/10.17344/acsi.2020.6440>
- [14] Kholodnyak, S. V., Schabelnyk, K. P., Zhernova, G. O., Sergeieva, T. Yu., Ivchuk, V. V., Voskoboinik, O. Yu., Kovalenko, S. I., Trzhetinskii, S. D., Okovytyy, S. I., & Shishkina, S. V. (2015). Hydrolytic cleavage of the pyrimidine ring in 2-aryl-[1,2,4]triazole[1,5-c]quinazolines: physico-chemical properties and the hypoglycemic activity of the compounds synthesized. *Visnyk farmatsii*, (3), 9-17.
- [15] Voloshchyna, V. O., Lytvynenko, M. O., Sapehyn, I. D., Berest, H. H., Kovalenko, S. I., Babanin, A. A., & Synyak, R. S. (2010). Heterotsyklizatsii na osnovi [2-(3-R-1H-[1,2,4]triazol-5-il)fenil]aminiv ta anhidrydiv alkildykarbonovykh kyslot [Heterocyclization based on [2-(3-R-1H-[1,2,4]triazolo-5-yl)phenyl]amines and alkyldicarboxylic acid anhydrides]. *Medychna khimii*, 12(3), 98-107. [in Ukrainian].
- [16] Stavytskiy, V., Voskoboinik, O., Antypenko, O., Krasovska, N., Shabelnyk, K., Konovalova, I., Shishkyna, S., Kholodnyak, S., & Kovalenko, S. (2019). Tandem heterocyclization of 2-(azolyl-(azynyl)-)anilines as an efficient method for preparation of substituted pyrrolo[1,2-a]azolo-(azino-)[c]quinazolines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57(3), 1249-1260. <https://doi.org/10.1002/jhet.3862>
- [17] Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (n.d.). *RCSB PDB*. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>
- [18] ChemAxon. (n.d.). *MarvinSketch version 19.24*. <http://www.chemaxon.com>
- [19] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455-461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
- [20] Accelrys Software Inc. (n.d.). *Discovery Studio Visualizer v19.1.018287*. <https://www.3dsbiovia.com>
- [21] Molinspiration Cheminformatic. (n.d.). *Molinspiration*. <https://www.molinspiration.com/>
- [22] United States Environmental Protection Agency. (n.d.). *Toxicity Estimation Software Tool (TEST)*. <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>
- [23] Yap, C. W. (2011). PaDEL-descriptor: An open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. *Journal of Computational Chemistry*, 32(7), 1466-1474. <https://doi.org/10.1002/jcc.21707>
- [24] World Legal Information Institute. (n.d.). *European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes – Explanatory Report – [1986] COETSER 1 (18 March 1986) (Report No. 123)*. WorldLII. <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html>
- [25] Fehrenbacher, J. C., Vasko, M. R., & Duarte, D. B. (2012). Models of Inflammation: Carrageenan- or Complete Freund's Adjuvant (CFA)-Induced Edema and Hypersensitivity in the Rat. *Current Protocols in Pharmacology, Chapter 5*, 5.4.1-5.4.7. <https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0504s56>
- [26] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical Methods for Biomedical Research Using Excel]* (2nd ed). MORION. [in Russian].
- [27] Chandrika, P., Raghu, A., Rao, R., Narsaiah, B., & Raju, M. (2008). Quinazoline derivatives with potent anti-inflammatory and anti-allergic activities. *International Journal of Chemical Sciences*, 6(3), 1119-1146. <https://www.tsijournals.com/articles/quinazoline-derivatives-with-potent-antiinflammatory-and-antiallergic-activities.pdf>

- [28] Alafeefy, A. M., Kadi, A. A., Al-Deeb, O. A., El-Tahir, K. E., & Al-Jaber, N. A. (2010). Synthesis, analgesic and anti-inflammatory evaluation of some novel quinazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 4947-4952. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.067>
- [29] El-Feky, S. A., Imran, M., & Nayeem, N. (2017). Design, Synthesis, and Anti-Inflammatory Activity of Novel Quinazolines. *Oriental Journal of Chemistry*, 33(2), 707-716. <https://doi.org/10.13005/ojci/330217>
- [30] Rakesh K. P., Darshini N., Shubhavathi T., & Mallesha N. (2017). Biological Applications of Quinazolinone Analogues: A Review. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*, 2(2), Article 555585. <https://doi.org/10.19080/OMCIJ.2017.02.555585>
- [31] Dvorakova, M., Langhansova, L., Temml, V., Pavicic, A., Vanek, T., & Landa, P. (2021). Synthesis, Inhibitory Activity, and In Silico Modeling of Selective COX-1 Inhibitors with a Quinazoline Core. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 12(4), 610-616. <https://doi.org/10.1021/acsmmed-chemlett.1c00004>
- [32] Patel, R., Saraswat, R., & Pillai, S. (2021). Synthesis, characterization and biological evaluation of novel quinazolinone derivatives as anti-inflammatory agents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(4), 2296-2305. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.12\(4\).2296-05](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.12(4).2296-05)
- [33] Kolomoets, O., Voskoboinik, O., Antypenko, O., Berest, G., Nosulenko, I., Palchikov, V., Karpenko, O., & Kovalenko, S. (2017). Design, synthesis and anti-inflammatory activity of derivatives 10-R-3-aryl-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones of spiro-fused cyclic frameworks. *Acta Chimica Slovenica*, 64(4), 902-910. <https://doi.org/10.17344/acsi.2017.3575>
- [34] Martynenko, Y., Antypenko, O., Nosulenko, I., Berest, G., & Kovalenko, S. (2020). Directed Search of Anti-inflammatory Agents Among (3HQuinazoline-4-ylidene)hydrazides of N-protected Amino acids and their Heterocyclization Products. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 19(1), 61-73. <https://doi.org/10.2174/1871523018666190115092215>
- [35] Stavytskyi, V., Voskoboinik, I., Kazunin, I., Nosulenko, I., Shishkina, S., & Kovalenko, S. (2020). Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-[(1,2,4)triazino-]c]quinazoline-4a(5a)-propanoic acids: synthesis, spectral characteristics and anti-inflammatory activity. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, (1), 61-70. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-128-1-61-70>
- [36] Stavytskyi, V., Antypenko, O., Nosulenko, I., Berest, G., Voskoboinik, O., & Kovalenko, S. (2021). Substituted 3-R-2,8-Dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4] triazino [2,3-c]quinazoline-5a(6H)carboxylic Acids and their Salts – a Promising Class of Anti-inflammatory Agents. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 20(1), 75-88. <https://doi.org/10.2174/1871523019666200505073232>

Багатоплідна вагітність і розв'язання проблем її ускладнення (огляд літератури)

М. О. Франчук^{ID}*^{B-E}, Л. М. Маланчук^{ID}^{E,F}, О. А. Франчук^{ID}^{A,E}

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

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

Ключові слова:

багатоплідна вагітність, передчасні пологи, допоміжні репродуктивні технології, плацентарні білки, плацентарні гормони, цервікальний серкляж.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 102-108

*E-mail:

martafranchuk@icloud.com

Key words:

multiple pregnancy, premature birth, assisted reproductive techniques, placental proteins, placental hormones, cervical cerclage.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (1), 102-108

Ключевые слова:

многоплодная беременность, преждевременные роды, вспомогательные репродуктивные технологии, плацентарные белки, плацентарные гормоны, цервикальный серкляж.

Запорожский медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 102-108

Нині у світі зросла кількість випадків багатоплідної вагітності, вона стає однією з актуальних проблем сучасного акушерства. Це зростання зумовлене широким упровадженням у практику охорони здоров'я ефективних методик лікування безпліддя, застосуванням допоміжних репродуктивних технологій.

В огляді наведена думка більшості дослідників, що багатопліддя асоціюється з великою кількістю ускладнень, котрі супроводжують його з раннього гестаційного терміну. Найбільш значущі – невиношування на різних термінах гестації та передчасні пологи, а також збільшення імовірності виникнення прееклампсії, анемії, гестаційного діабету, післяпологової кровотечі, народження дітей із малою масою тіла, неврологічними ускладненнями, антенатальна загибель плодів. Основна причина перинатальних утрат при багатоплідній вагітності – глибока недоношеність плодів, низькі показники маси та довжини тіла при народженні; серед інших причин перше місце посідає недоношеність. Перинатальна смертність при багатоплідності більш ніж ушестеро перевищує таку при одноплідній вагітності.

Отже, пацієнтки з багатопліддям належать до групи високого ризику щодо розвитку материнських і перинатальних ускладнень. Аби своєчасно виявити, запобігти, зменшити ступінь вираженості специфічних ускладнень, необхідно знати особливості перебігу багатоплідної вагітності й основних ризиків, що з нею пов'язані. Досі немає універсальних алгоритмів щодо правильного спостереження, лікування, розродження жінок із різними варіантами багатоплідності. У кожному окремому випадку необхідний індивідуальний підхід для збереження та пролонгування вагітності.

Multiple pregnancy and solutions to the problem of its complications (a literature review)

M. O. Franchuk, L. M. Malanchuk, O. A. Franchuk

Currently, the number of multiple pregnancies has increased all over the world, and therefore it has become one of the urgent problems of modern obstetrics. The rise is due to both the widespread practical application of effective methods for infertility treatment in healthcare and the use of assisted reproductive technologies.

This review presents an opinion of most researchers about an association between multiple pregnancy and a significant number of complications that accompany it from early gestational age. Notable amongst these are miscarriage at different gestational age and premature birth, as well as an increase in probability of preeclampsia, anemia, gestational diabetes, postpartum hemorrhage, low birth weight, neurological complications, and intrauterine fetal death. The main cause of perinatal losses in multiple pregnancies is very low gestational age and low birth weight and length, with prematurity ranking first among other reasons. Perinatal mortality in multiple pregnancies is more than 6 times as high as in singleton pregnancies.

Thus, patients with multiple pregnancies constitute a high-risk group for the development of maternal and perinatal complications. In order to timely identify, prevent and reduce the severity of specific complications, it is necessary to know the features of multiple pregnancies course and the main risks associated with it. However, there are still no universal algorithms for determining proper follow-up, treatment and the choose of delivery mode among women with various variants of multiple pregnancies. In any single case, a personalized approach is needed to maintain and prolong pregnancy.

Многоплодная беременность и решение проблем её осложнений (обзор литературы)

М. А. Франчук, Л. М. Маланчук, А. А. Франчук

В настоящее время во всем мире возросло количество случаев многоплодной беременности, в связи с чем она становится одной из актуальных проблем современного акушерства. Рост обусловлен широким внедрением в практику здравоохранения эффективных методик лечения бесплодия и применением вспомогательных репродуктивных технологий.

В обзоре представлено мнение большинства исследователей, что многоплодие ассоциируется со значительным количеством осложнений, сопровождающих его с раннего гестационного срока. Наиболее значимые из них – невынашивание на разных сроках гестации и преждевременные роды, а также увеличение вероятности возникновения прееклампсии, анемии, гестационного диабета, послеродового кровотечения, рождение детей с малой массой тела, неврологическими осложнениями, антенатальная гибель плодов. Основная причина перинатальных потерь при многоплодной беременности – глубокая недоношенность плодов и низкие показатели массы и длины тела при рождении; среди других причин недоношенность занимает первое место. Перинатальная смертность при многоплодии более чем в 6 раз превышает таковую при одноплодной беременности.

Таким образом, пациентки с многоплодием составляют группу высокого риска по развитию материнских и перинатальных осложнений. Для того, чтобы своевременно выявить, предупредить и уменьшить степень выраженности специфических

осложнений, необходимо знать особенности течения многоплодной беременности и основные риски, связанные с ней. До сих пор не разработаны универсальные алгоритмы правильного наблюдения, лечения, родоразрешения женщин с различными вариантами многоплодия. В каждом отдельном случае необходим индивидуальный подход для сохранения и пролонгации беременности.

В останні роки у світі зросла кількість випадків багатоплідної вагітності (БВ), її рівень нині становить 30–40 %. Збільшення частоти БВ пов'язують із застосуванням сучасних допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), використанням гормональних препаратів для індукції овуляції та стимуляції супероуляції під час лікування безпліддя [2,8,17,22,25,28,36,45,50]. Один із факторів розвитку БВ – рівень гіпофізарних гонадотропінів, секреція яких збільшується з віком, а їхня частота залежить від генетичних чинників, наслідків застосування гормональних препаратів.

БВ із раннього гестаційного віку супроводжується ускладненнями, які призводять до антенатальних і перинатальних утрат, що шестеро перевищує такі при одноплідній вагітності. Причини цих втрат – невиношування на ранніх термінах гестації, передчасні пологи, народження дітей із малими масою та довжиною тіла, неврологічні ускладнення, антенатальна загибель плодів [8,15]. Велику небезпеку становить материнська смертність при БВ, що виникає майже втричі частіше, ніж у разі одноплідної вагітності [18,21].

При БВ важливим є оцінювання трансплацентарного комплексу, що допомагає виявити патологічні зміни в ньому та своєчасно здійснити необхідну корекцію. Визначення гормонального статусу фетоплацентарного комплексу дає змогу оцінити функцію плаценти та стан плодів. Наукові дослідження показують, що при БВ підвищуються рівні гормонів, як-от хоріонічного гонадотропіну (ХГ), плацентарного лактогену (ЛГ), естрогену, прогестерону, альфа-фетопротеїну (АФГ). Також важливо визначити плацентарні білки, кортизол, стан мікробіоценозу статевих шляхів, протизапальних цитокінів, дисбаланс яких може бути результатом внутрішньоутробного інфікування плодів [27,48,51]. Досліджуючи зміни ступеня кореляції гормонів, потрібно поєднувати їх із наявними параметрами фетоплацентарного кровотоку [9,13,14].

Одні з причин перинатальної захворюваності та смертності при багатоплідності – плацентарна недостатність і затримка внутрішньоутробного розвитку плодів (ЗВУР) [1,10,19,34,43,47]. Особливе значення має також тип плацентації. Майже 80 % плацент при БВ дихоріальні, 20 % – монохоріальні. Тип плацентації – фактор, який суттєво впливає на перинатальну захворюваність і смертність. Монохоріальна плацента – єдина структура, що в 90–95 % випадків містить судинні анастомози між плацентарними системами кровообігу двох плодів; це може бути основою серйозних ускладнень БВ – синдрому фетофетальної трансфузії та синдрому зворотної артеріальної перфузії. В разі розвитку цієї патології відбувається відтік крові від одного плода до іншого. Часто в такому випадку плід-донор – маленький, а плід-реципієнт – великий, з вадами розвитку; нерідко настає антенатальна загибель одного з плодів із наступним розвитком ДВЗ-синдрому в живого плода. Вроджені вади розвитку виникають під час БВ удвічі частіше, ніж при одноплідній вагітності [11,46].

Плацентарний лактоген – гормон плацентарного походження, що синтезується синцитіотрофобластом уже з ранніх термінів гестації та впливає на всі види обміну речовин у матері та плодів шляхом активації синтезу ДНК, посилення проліферації клітин плодів. Зі збільшенням терміну вагітності концентрація цього гормону також зростає [10,19,34,43,47].

Прогестерон – важливий плацентарний гормон, який наприкінці першого триместру вагітності синтезують клітини синцитіотрофобласту. Його концентрація залежить від функціональної активності плаценти та підвищується зі збільшенням терміну гестації [23,26,31,32,41,42].

Естріол синтезується з метаболітів холестеролу вагітної за активної участі надниркових залоз і печінки плодів, а також специфічних ферментів плаценти. Його концентрація до пологів збільшується майже вдвідесятеро, що певною мірою показує внутрішньоутробний стан і розвиток плодів [23,45].

Ехографія – найважливіший і найінформативніший метод дослідження фетоплацентарного комплексу. Цей метод дає змогу зі 100 % точністю діагностувати БВ і тип плацентації вже в терміні 5–6 тижнів гестації [6,18,34]. При моноамніотичній двійні майже завжди виявляють перекути пуповин і підвищення ризику аномалій розвитку плодів [6,15,16,18]. За допомогою ультразвукової фетометрії визначають біометричні параметри під час динамічного спостереження за зростанням і розвитком плодів протягом вагітності та виявляють 60 % випадків уроджених вад розвитку [5,15,16,18]. При дихоріальній двійні, починаючи з 18 тижня вагітності, рекомендують УЗД-моніторинг кожні 4 тижні, а при монохоріальній – кожні 2 тижні, щоб своєчасно виявити ймовірні вади розвитку плодів, ознаки синдрому фетоплацентарної трансфузії. Як відомо з роботи «Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій» за редакцією Б. М. Венцівського, І. В. Поладич, для оцінювання внутрішньоутробного стану плода використовують доплерометрію, кардіотокографію, визначають біофізичний профіль плода [23].

Під час БВ порівняно з одноплідною вагітністю ускладнення виникають частіше, розпочинаються на етапі ранньої гестації та характеризуються тяжким, доволі тривалим перебігом. Найчастіші ускладнення – анемія вагітної, фетоплацентарна дисфункція з затримкою розвитку, дискордантний ріст, а також вроджені вади розвитку плодів [4,23,38,50].

Перебіг вагітності й пологів при БВ ускладнює низка факторів, які ще на ранніх термінах вагітності призводять до патології матково-плодово-плацентарного кровотоку. Найбільше значення мають обтяжений соматичний анамнез, вік вагітної, гінекологічні захворювання та гормональні порушення, наявність в анамнезі штучних і самовільних викиднів, оперативних втручань на органах малого таза, післяпологових і післяабортних ускладнень, стан шийки матки [15,16,18,45,49].

Найчастіше ускладнення БВ – невиношування (43,6 % випадків передчасних пологів), нині немає тенденції до зниження кількості його випадків [27,48,51]. Більшість недоношених дітей помирає інтранатально або невдовзі після народження [32,39–42,53]. За даними ВООЗ, переривання вагітності в терміні 22–27 тижнів оцінюють як ранні передчасні пологи, у більшості країн перинатальні втрати визначають із цього гестаційного терміну [18,41,52,53]. Оскільки передчасні пологи при БВ – причина підвищеної перинатальної захворюваності та смертності, то для зниження цих показників у жінок групи ризику необхідно максимально пролонгувати вагітність, особливо в разі застосування ДРТ [12,41].

Природа й механізми розвитку загрози передчасних пологів у жінок із БВ не вивчені до кінця. Причинами настання передчасних пологів у жінок із БВ є передчасний розрив плодових оболонок, прогестеронова недостатність, функціональна неспроможність шийки матки, а також дострокові розродження у зв'язку із розвитком гестаційних ускладнень [45]. Під час розвитку передчасних пологів при БВ відбувається вкорочення шийки матки, вагітність переривається в термін до 28 тижнів [41,42].

Для ефективного прогнозування передчасних пологів використовують вагінальну або трансвагінальну ультразвукову цервікометрію, під час якої визначають довжину шийки матки, відкриття внутрішнього вічка (більше ніж 5–6 мм), задній кут між тілом і шийкою матки, сакралізацію шийки матки [15,16,20,23,29,32,35,45]. Для визначення ризику розвитку передчасних пологів при БВ важливе значення має встановлення концентрації прогестерону в організмі вагітної, а для профілактики – своєчасне інтравагінальне застосування препаратів цього гормону [1,3,4,29,35]. Недостатність секреції прогестерону під час гестації може ініціювати загрозу переривання вагітності та розвитку передчасних пологів [1,3,7,24,50,56].

Нині досліджують застосування різних форм профілактики передчасних пологів при БВ [24,41,42,44]. Серед причин їхнього настання при БВ поряд із гормональним дисбалансом важливу роль відіграє порушення цитокінового статусу [15,16,30,33,37].

Незважаючи на численні спроби покращення методів запобігання розвитку передчасних пологів, БВ залишається провідним фактором цієї патології, тому з профілактичною метою застосовують цервікальний серкляж [20,33,35,50,55,56]. Але відомості фахової літератури вичерпно не описують цей метод профілактики передчасних пологів при БВ.

Виходячи з акушерської ситуації при БВ, необхідно чітко орієнтуватися передусім на положення та передлежання плодів. За останні роки зросли показники оперативного розродження з 42,8 % до 49,2 % випадків, що відомо з публікації О. В. Булавенко, А. В. Вознюка [20]. У більшості країн світу при БВ спеціалісти надають перевагу програмованому розродженню в терміні 37–38 тижнів шляхом операції кесаревого розтину [15,16,18,46,54].

Висновки

1. Аналіз фахової літератури свідчить, що БВ для сучасного акушерства залишається актуальною темою.

Постають важливі питання щодо продовження досліджень для розв'язання проблем виношування вагітності, запобігання передчасним пологам, щодо мінімізації антенатальних і перинатальних втрат і збільшення відсотка народження здорових дітей.

2. Сучасні медикаментозні, гормональні препарати, серкляжі шийки матки не завжди ефективні. На нашу думку, перспективним для пролонгування БВ є застосування акушерських песаріїв у поєднанні з інтравагінальним прогестероном не тільки для лікування вже наявних загрозливих станів, але і для забезпечення сприятливого перебігу вагітності, особливо при БВ, що настала внаслідок застосування ДРТ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.11.2020

Після доопрацювання / Revised: 02.08.2021

Прийнято до друку / Accepted: 23.09.2021

Відомості про авторів:

Франчук М. О., аспірантка каф. акушерства та гінекології № 1, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0002-3384-2605](https://orcid.org/0000-0002-3384-2605)

Маланчук Л. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 1, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0003-0207-3281](https://orcid.org/0000-0003-0207-3281)

Франчук О. А., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології № 1, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0002-9787-0998](https://orcid.org/0000-0002-9787-0998)

Information about authors:

Franchuk M. O., MD, PhD student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Malanchuk L. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Franchuk O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Сведения об авторах:

Франчук М. А., аспирант каф. акушерства и гинекологии № 1, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Маланчук Л. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии № 1, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Франчук О. А., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии № 1, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины.

Список літератури

- [1] A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth / K. H. Nicolaides et al. *The New England Journal of Medicine*. 2016. Vol. 374. Issue 11. P. 1044-1052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511014>
- [2] Косякова О. В., Беспалова О. Н. Профилактика и терапия угрожающих преждевременных родов при многоплодии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68. № 4. С. 55-70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68455-70>

- [3] Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study / A. Roman et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. Vol. 215. Issue 1. P. 98. e1-98.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.172>
- [4] Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis / G. Saccone et al. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017. Vol. 36. Issue 8. P. 1535-1543. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.08054>
- [5] Fetal abnormalities leading to termination of twin pregnancies: the 17-year experience of a single medical center / Y. Melcer et al. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017. Vol. 30. Issue 3. P. 347-351. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1173027>
- [6] First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin gestations using the lambda sign: a systematic review and meta-analysis / G. M. Maruotti, G. Saccone, M. Morlando, P. Martinelli. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016. Vol. 202. P. 66-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.023>
- [7] Marasinghe J. P. Cervical Pessary and Vaginal Progesterone in Twin Pregnancies With a Short Cervix. *Obstetrics & Gynecology*. 2016. Vol. 128. Issue 2. P. 408. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001546>
- [8] Neurodevelopment of preterm infants born after in vitro fertilization and spontaneous multiple pregnancy / M. Ramoğlu et al. *Pediatrics International*. 2016. Vol. 58. Issue 12. P. 1284-1290. <https://doi.org/10.1111/ped.13012>
- [9] Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes / K. Levytska et al. *American Journal of Perinatology*. 2017. Vol. 34. Issue 5. P. 451-457. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592347>
- [10] Predictors of response to 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth / T. A. Manuck et al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. Vol. 214. Issue 3. P. 376.e1-376.e3768. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.010>
- [11] The problem of miscarriage in multiple pregnancy / V. I. Boiko, I. M. Nikitina, T. V. Babar, A. V. Boiko. *Wiadomości Lekarskie*. 2018. Vol. 71. Issue 7. P. 1195-1199.
- [12] Vygivska L. M., Nykoniuk T. R., Oleshko V. F. The optimization ways of pregnancy and labor management tactics in women after application of assisted reproductive technologies. *Здоров'я жінки*. 2017. № 9. С. 111-113.
- [13] Бабінчук О. В. Особливості гормонального профілю фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності залежно від типу плацентації. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21. № 1. С. 7-15.
- [14] Бабінчук О. В. Особливості матково-плацентарної гемодинаміки і плодово-плацентарного артеріального кровотоку у жінок із багатоплідною вагітністю. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017. Т. 17. Вип. 2. С. 69-78.
- [15] Accouchement différé d'une grossesse multiple: à propos d'un cas et revue de la littérature / M. E. Hassani et al. *Pan African Medical Journal*. Vol. 36. P. 373. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.373.19797>
- [16] Ткаченко А. В. Багатоплідна вагітність у сучасному акушерстві (Огляд літератури). *Семейная медицина*. 2018. № 1. С. 116-120.
- [17] Беглов Д. Е., Артымух Н. В., Новикова О. Н. Истмико-цервикальная недостаточность: распространенность и клинико-анамнестические особенности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7. № 3. С. 21-24. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13003>
- [18] Мельник О. В. Клінічні аспекти перебігу вагітності та пологів при багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*. 2016. № 3. С. 80-82.
- [19] Мельник О. В. Особливості гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*. 2017. № 10. С. 133-136.
- [20] Булашенко О. В., Вознюк А. В. Ефективність профілактичної інтервенції у жінок із багатоплідною вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2017. № 29. С. 129-133.
- [21] Василюшина В. Р. Порівняльні аспекти багатоплідної вагітності без і після допоміжних репродуктивних технологій : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Нац. мед. акад. післядипл. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2014. 20 с.
- [22] Венцівський Б. М., Поладич І. В., Авраменко С. О. Роль прозапальних цитокінів у патогенезі передчасної пологової діяльності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*. 2016. № 5. С. 73-76.
- [23] Венцівський Б. М., Поладич І. В. Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. *Здоров'я жінки*. 2016. № 6. С. 173-176.
- [24] Гнатко О. П., Кривопустов О. С. Ефективність прогестеронової терапії у жінок із загрозливим абортom залежно від поліморфізму гена рецептора прогестерону. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т. 21. № 1. С. 44-48.
- [25] Голяновський В. Багатоплідні вагітності після використання допоміжних репродуктивних технологій. *З турботою про Жінку*. 2018. № 3. URL : <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1228-bahatoplodovi-vahitnosti-pislya-vykorystannya-dopomizhnykh-reproduktyvnykh-tehnolohiy.html?Itemid=357>
- [26] Голяновський О. В., Рубінштейн А. М., Бачинська М. А. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів. *Здоров'я жінки*. 2015. № 8. С. 19-24.
- [27] Девяткова Е. А. Преждевременные роды: возможна ли эффективная профилактика? *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 6. № 3. С. 21-28. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13002>
- [28] Дикусарова С. М., Платонова О. М., Хилобок-Яковенко О. В. Перинатальні висліди багатоплідної вагітності після запліднення in vitro та при спонтанних вагітностях. *Перинатологія і педіатрія. Україна*. 2018. № 1. С. 70-73. <https://doi.org/10.15574/PP.2018.73.70>
- [29] Жабченко І. А. Акушерская тактика при истмико-цервикальной недостаточности: решение основных и сопутствующих проблем. *Охрана материнства и детства*. 2015. № 1. С. 58-65.
- [30] Загордня О. С., Леуш С. Ст., Колесник Н. М. Динаміка інтерлейкіну 8 в цервікальному слизові при вкрай передчасних пологах – критерій вибору тактики. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Т. 1. Вип. 3. С. 133-136.
- [31] Особливості циркуляції інтерлейкінів різних класів при багатоплідній вагітності залежно від способу запліднення і терміну гестації / І. В. Поладич, С. О. Авраменко, О. Б. Маланчук, О. Ю. Костенко. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 1. С. 44-48. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229711>
- [32] Застосування неінвазивного серкляжу у поєднанні з мікронізованим прогестероном при невиношуванні багатоплідної вагітності / І. Н. Нікітіна, А. В. Бойчук, В. К. Кондратюк, Т. В. Бабар. *Галицький лікарський вісник*. 2017. Т. 24. № 4. С. 26-30.
- [33] Інтерлейкін 6 та інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності як предиктори передчасних пологів у жінок із багатопліддією / О. В. Булашенко, А. В. Вознюк, Н. В. Титаренко, І. Л. Кукуруза. *Перинатологія і педіатрія. Україна*. 2018. № 1. С. 41-47. <https://doi.org/10.15574/PP.2018.73.41>
- [34] Каплан Ю. Д., Захаренкова Т. Н. Клиническое значение биохимических маркеров I триместра беременности для развития несостоятельности шейки матки. *Акушерство. Гинекология. Генетика*. 2016. Т. 2. № 2. С. 34-38.
- [35] Комплексна прогностична оцінка стану шийки матки щодо виникнення істміко-цервікальної недостатності : інформ. лист № 170-2016 / Д. Г. Коньков та ін. Укрмедпатентінформ МОЗ України. Київ, 2016. 8 с.
- [36] Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при многоплодной беременности. Дискуссионные вопросы / Ю. Э. Доброхотова, П. А. Кузнецов, Л. С. Джохадзе, К. И. Константинова. *Акушерство и гинекология*. 2017. № 11. С. 10-15. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.11.10-15>
- [37] Кротик О. І. Профілактика передчасних пологів на тлі істміко-цервікальної недостатності : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Нац. мед. акад. післядипл. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2016. 23 с.
- [38] Суліменко О. М. Клінічний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у вагітних двійнею після допоміжних репродуктивних технологій. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2021. Т. 1. № 3. С. 141-151. <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2021-3-15>
- [39] Никитина І. Н., Бойчук А. В. Возможности прогнозирования невынашивания беременности при многоплодии с помощью оценки генетических предикторов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017. № 1. С. 76-79.
- [40] Нікітіна І. М. Досвід використання розвантажувального акушерського пессарію у профілактиці невиношування при багатоплідній вагітності. *Перинатологія і педіатрія*. 2017. № 1. С. 51-58. <https://doi.org/10.15574/PP.2017.69.51>
- [41] Нікітіна І. М. Ефективність мікронізованого прогестерону при невиношуванні багатоплідної вагітності. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017. Т. 21. № 1. С. 283-289.
- [42] Нікітіна І. М. Комбіноване застосування різних форм мікронізованого прогестерону в лікуванні загрози переривання вагітності при багатоплідді. *Репродуктивна ендокринологія*. 2017. № 3. С. 68-73. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.68-73>
- [43] Новый взгляд на проблему развития плацентарной недостаточности / Ж. А. Эльжорукаева и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 1-1. С. 1382.

- [44] Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з багатопліддям / Б. М. Венцівський та ін. *Медицина транспорту України*. 2015. № 3-4. С. 8-15.
- [45] Поладич І. В. Профілактика перинатальних ускладнень при багатоплідній вагітності внаслідок допоміжних репродуктивних технологій : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.01.01 / Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. Київ, 2016. 21 с.
- [46] Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю : наказ МОЗ України від 08.04.2015 р. № 205. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0501-15#Text>
- [47] Роль генетических предикторов в прогнозировании невынашивания беременности при многоплодии / И. Н. Никитина и др. *Современная медицина: актуальные вопросы*. 2015. № 50. С. 25-32.
- [48] Романенко Т. Г., Ткаченко А. В., Чайка О. І. Діагностика багатоплідної вагітності та антенатальний догляд (клінічна лекція). *Здоров'я жінки*. 2015. № 6. С. 11-15.
- [49] Сичинава Л. Г., Панина О. Б., Гамсахурдия К. Г. Дискордантний рост плодів у вагітних з монохоріальною подвійною. *Акушерство, гінекологія і репродукція*. 2015. Т. 9. № 1. С. 6-12. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2015.9.1.006-012>
- [50] Сравнительная оценка эффективности различных методов лечения невынашивания при многоплодной беременности / В. И. Бойко, И. Н. Никитина, А. Б. Сукарев, Н. В. Калашник. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20. № 5. С. 681-686. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141803>
- [51] Ткаченко А. В. Профілактика передчасних пологів при багатоплідній вагітності. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018. Т. 22. № 1. С. 126-132. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedica-2018-22\(1\)-24](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedica-2018-22(1)-24)
- [52] Туманова Л. Є., Молчанова О. О., Коломієць О. В. Перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок після ЕКЗ методом ІКСІ. *Перинатологія і педіатрія*. 2014. № 4. С. 34-38. <https://doi.org/10.15574/PP.2014.60.34>
- [53] Ультразвукові критерії стану шийки матки в діагностиці загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності / А. В. Бойчук, В. І. Бойко, І. М. Нікітіна, Б. М. Бегош. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1. С. 99-103.
- [54] Фаткуллін І. Ф., Ахмадеев Н. Р., Фаткуллін Ф. І. Кесарево сечение с извлечением плодов в целом плодном пузыре при беременности двойней. *Акушерство и гинекология*. 2015. № 6. С. 35-39.
- [55] Франчук О. А., Франчук М. О. Застосування розвантажуючого акушерського пессарію у жінок з багатоплідною вагітністю для профілактики невиношування і передчасних пологів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 2. С. 175-177.
- [56] Що ми можемо змінити в профілактиці передчасних пологів у жінок із багатопліддям? / О. В. Булавенко та ін. *Перинатологія і педіатрія. Україна*. 2018. № 4. С. 49-53. <https://doi.org/10.15574/PP.2018.76.49>
- [57] Marasinghe, J. P. (2016). Cervical Pessary and Vaginal Progesterone in Twin Pregnancies With a Short Cervix. *Obstetrics & Gynecology*, 128(2), 408. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001546>
- [58] Ramoğlu, M., Kavuncuoğlu, S., Aldemir, E., Yazar, C., & Eras, Z. (2016). Neurodevelopment of preterm infants born after in vitro fertilization and spontaneous multiple pregnancy. *Pediatrics International*, 58(12), 1284-1290. <https://doi.org/10.1111/ped.13012>
- [59] Levytska, K., Higgins, M., Keating, S., Melamed, N., Walker, M., Sebire, N. J., & Kingdom, J. C. (2017). Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *American Journal of Perinatology*, 34(5), 451-457. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592347>
- [60] Manuck, T. A., Espin, M. S., Biggio, J., Bukowski, R., Parry, S., Zhang, H., Huang, H., Varner, M. W., Andrews, W., Saade, G., Sadovsky, Y., Reddy, U. M., Ilekis, J., & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Genomics and Proteomics Network for Preterm Birth Research (GPN-PBR). (2016). Predictors of response to 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(3), 376.e1-376.e3768. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.010>
- [61] Boiko, V. I., Nikitina, I. M., Babar, T. V., & Boiko, A. V. (2018). The problem of miscarriage in multiple pregnancy. *Wiadomości lekarskie*, 71(7), 1195-1199.
- [62] Vygviska, L. M., Nykoniuk, T. R., & Oleshko, V. F. (2017). The optimization ways of pregnancy and labor management tactics in women after application of assisted reproductive technologies. *Zdorov'e zhenshchyny*, (9), 111-113.
- [63] Babinchuk, O. V. (2017). Osoblyvosti hormonalnoho profilu fetoplatsentarnoho kompleksu pry bahatoplidni vahitnosti zalezno vid typu platsentatsii [Features of placenta hormonal profile in multiple pregnancies depending on the type of placentation]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 21(1), 7-15. [in Ukrainian].
- [64] Babinchuk, O. V. (2017). Osoblyvosti matkovo-platsentarnoi hemodynamiky i plodovo-platsentarnoho arterialnoho krovotoku u zhink iz bahatoplidnoi vahitnistiu [Peculiarities of uteroplacental hemodynamics and fetoplacental arterial blood flow in women with multifetal pregnancy]. *Aktualni problemy suchasnoi medycyny*, 17(2), 69-78. [in Ukrainian].
- [65] Hassani, M. E., Drissi, J., Benali, S., Habib, A. B., Kouach, J., & Mousaoui, D. (2020). Accouchement différencié d'une grossesse multiple: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan African Medical Journal*, 36, Article 373. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.373.19797>
- [66] Tkachenko, A. V. (2018). Bahatoplidna vahitnist u suchasnomu akusherstvi (Ohliad literatury) [Multiple pregnancy in contemporary obstetrics (Review of the literature)]. *Semeinaya meditsina*, (1), 116-120. [in Ukrainian].
- [67] Beglov, D. E., Artymuk, N. V., & Novikova, O. N. (2019). Istmiko-tservikal'naya nedostatochnost': rasprostranennost' i kliniko-anamnesticheskie osobennosti [Istmico-cervical insufficiency: prevalence and clinical and anamnestic features]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*, 7(3), 21-24. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13003> [in Russian].
- [68] Melnik, O. V. (2016). Klinichni aspekty perebihu vahitnosti ta polohiv pry bahatoplidni vahitnosti pislia zastosuвання dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Clinical aspects of current of pregnancy and labours at multipara pregnancy after auxiliary reproductive technologies]. *Zdorov'e zhenshchyny*, (3), 80-82. [in Ukrainian].
- [69] Melnik, O. V. (2017). Osoblyvosti hormonalnoi funktsii fetoplatsentarnoho kompleksu pry bahatoplidni vahitnosti pislia zastosuвання dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Features of hormonal function fetoplacental to complex at multipara pregnancy after auxiliary genesial technologies]. *Zdorov'e zhenshchyny*, (10), 133-136.
- [70] Bulavenko, O. V., & Vozniuk, A. V. (2017). Efektyvnist profilaktychnoi intervetsii u zhink iz bahatoplodovoi vahitnistu ta sonografichno vkrochenoiu shykoiu matky [Effectiveness of preventive interventions in women with multiple pregnancy and sonographically short cervix]. *Biomedical and biosocial anthropology*, (29), 129-133. [in Ukrainian].
- [71] Vasilishyna, V. R. (2014). Porivnialni aspekty bahatoplidnoi vahitnosti bez i pislia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Comparative aspects multipara pregnancy without and after auxiliary reproductive technologies]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [72] Ventskiy, B. M., Poladych, I. V., & Avramenko, S. O. (2016). Rol prozapalnykh tsytokiniv u patogenezi peredchasnoi polohovoi dialnosti pry bahatoplidni vahitnosti, yaka nastala vnaslidok zastosuвання dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [The role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of premature labor in multiple pregnancy as a result of ART]. *Zdorov'e zhenshchyny*, (5), 73-76. [in Ukrainian].
- [73] Ventskiy, B. M., & Poladych, I. V. (2016). Patohenetichni mekhanizmy nevynoshuvannya u zhink z bahatoplidnoi vahitnistu, zumovlenoiu zastosuванняm dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii

References

- [1] Nicolaides, K. H., Syngelaki, A., Poon, L. C., Picciarelli, G., Tul, N., Zamprou, A., Skytfa, E., Parra-Cordero, M., Palma-Dias, R., & Rodriguez Calvo, J. (2016). A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *The New England Journal of Medicine*, 374(11), 1044-1052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511014>
- [2] Kosyakova, O. V., & Bespalova, O. N. (2019). rofilaktika i terapiya ugrozhayushchikh prezhdvremennykh rodov pri mnogoplodii [Prevention and therapy of threatened preterm birth in multiple pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*, 68(4), 55-70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68455-70> [in Russian].
- [3] Roman, A., Rochelson, B., Martinelli, P., Saccone, G., Harris, K., Zork, N., Spiel, M., O'Brien, K., Calluzzo, I., Palomares, K., Rosen, T., Berghella, V., & Fleischer, A. (2016). Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 to 24 weeks of gestation: retrospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(1), 98.e1-98.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.172>
- [4] Saccone, G., Ciardulli, A., Xodo, S., Dugoff, L., Ludmir, J., Pagan, G., Visentin, S., Gizzo, S., Volpe, N., Maruotti, G. M., Rizzo, G., Martinelli, P., & Berghella, V. (2017). Cervical Pessary for Preventing Preterm Birth in Singleton Pregnancies With Short Cervical Length: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 36(8), 1535-1543. <https://doi.org/10.7863/jultra.16.08054>
- [5] Melcer, Y., Svirsky, R., Vaknin, Z., Levinsohn-Tavor, O., Feldman, N., & Maymon, R. (2017). Fetal abnormalities leading to termination of twin pregnancies: the 17-year experience of a single medical center. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(3), 347-351. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1173027>
- [6] Maruotti, G. M., Saccone, G., Morlando, M., & Martinelli, P. (2016). First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin gestations using the lambda sign: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 202, 66-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.023>

- [Pathogenetic mechanisms of miscarriage in women with a multiple pregnancy, due to the use of ART]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (6), 173-176. [in Ukrainian].
- [24] Gnato, O. P., & Kryvopustov, O. S. (2017). Efektyvnist prohesteronovoi terapii u zhinko iz zahrozyvym abortom zalezno vid polimorfizmu hena retseptora prohesteronu [Threatened abortion treatment efficacy depending on progesterone receptor gene polymorphism]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 21(1), 44-48. [in Ukrainian].
- [25] Golyanovsky, V. (2018). Bahatoplodovi vahitnosti pislia vykorystannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Multiple pregnancies following assisted reproductive technologies]. *Z turbotoiu pro Zhinku*, (3). <https://extempore.info/component/content/article/9-journal/1228-bahatoplodovi-vahitnosti-pisliya-vykorystannya-dopomizhnykh-reproduktyvnykh-tekhnolohiy.html?Itemid=357> [in Ukrainian].
- [26] Golyanovsky, O. V., Rubinshtein, A. M., & Bachinska, M. A. (2015). Efektyvnist kombinovanoho zastosuvannia sublinhvalnoi ta vahinalnoi form mikronizovanoho prohesteronu v terapii zahrozy peredchasnykh polohiv [The effectiveness of micronized progesterone sublingual and vaginal forms combined use of in the treatment of preterm labor]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (8), 19-24. [in Ukrainian].
- [27] Devyatova, E. A. (2018). Prezhdevremennye rody: vozmozhna li effektivnaya profilaktika? [Preterm labor: is effective prophylaxis possible?]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*, 6(3), 21-28. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13002> [in Russian].
- [28] Dykusharova, S. M., Platonova, O. M., & Khilobok-Jakovenko, O. V. (2018). Perynatalni vyslydi bahatoploidnoi vahitnosti pislia zaplidnennia in vitro ta pry spontannykh vahitnostyakh [Perinatal outcomes of multiple gestation after in vitro fertilization and spontaneous pregnancies]. *Perinatologiya i pediatriya. Ukraina*, (1), 70-73. <https://doi.org/10.15574/PP.2018.73.70> [in Ukrainian].
- [29] Zhabchenko, I. A. (2015). Akusherskaya taktika pri istmiko-tservikal'noi nedostatochnosti: reshenie osnovnykh i sopustvuyushchikh problem [Obstetric management in case of isthm-cervical incompetence: solving main and associated problems]. *Okhrana materinstva i detstva*, (1), 58-65. [in Russian].
- [30] Zagorodnya, O. S., Leush, S. S., & Kolesnic, N. (2015). Dynamika interleikinu 8 v tservikalnomu slyzovi pry vkrai peredchasnykh polohakh – kryterii vyboru taktiky [Interleukin 8 in Cervical Mucus Dynamic by Very Preterm Labour As Criterion of Tactic Choice]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 1(3), 133-136 [in Ukrainian].
- [31] Poladich, I. V., Avramenko, S. O., Malanchuk, O. B., & Kostenko, O. Yu. (2021). Osoblyvosti tsyrukulatsii interleikyniv riznykh klasiv pry bahatoploidnii vahitnosti zalezno vid sposobu zaplidnennia i terminu hestatsii [Peculiarities of circulation of interleukins of different classes in multiple pregnancy depending on the method of fertilization and the term of gestation]. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*, (1), 44-48. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2021.229711> [in Ukrainian].
- [32] Nikitina, I. N., Boychuk, A. V., Kondratiuk, V. K., & Babar, T. V. (2017). Zastosuvannia neinvazyvnoho serkliazu u poiednanni z mikronizovanyym prohesteronom pry nevnynshuvanni bahatoploidnoi vahitnosti [Use of Noninvasive Cerclage in Combination of Micronized Progesterone in Miscarriage of Multifetal Pregnancy]. *Halytskyi liarskyi visnyk*, 24(4), 26-30. [in Ukrainian].
- [33] Bulavenko, O. V., Vozniuk, A. V., Tytarenko, N. V., & Kukuruz, I. L. (2018). Interleikin 6 ta intehratyvnyi indeks anamnezu, vykidnogo stanu zdorovia, perebihu vahitnosti yak predyktory peredchasnykh polohiv u zhinko iz bahatoploidniam [Interleukin 6 and integrated index of anamnesis, initial health status and gestation course as predictors of preterm delivery in women with multiple gestation]. *Perinatologiya i pediatriya. Ukraina*, (1), 41-47. <https://doi.org/10.15574/PP.2018.73.41> [in Ukrainian].
- [34] Kaplan, Yu. D., & Zakharenkova, T. N. (2016). Klinicheskoe znachenie biokhimicheskikh markerov I trimestra beremennosti dlya razvitiya nesostoyatel'nosti sheiki matki [Clinical significance of biochemical markers of the first trimester of pregnancy for cervical insufficiency]. *Akusherstvo. Hinekologiya. Henetyka*, 2(2), 34-38. [in Russian].
- [35] Konkov, D. H., Bulavenko, O. V., Chaika, H. V., Starovier, A. V., & Rud, V. O. (2016). Kompleksna prohnostychna otsinka stanu shyky matky shchodo vynyknennia istmiko-tservikal'noi nedostatochnosti [Comprehensive prognostic assessment of the cervical status for isthmo-cervical insufficiency (No. 170-2016)]. *Ukrmedpatentinform*. [in Ukrainian].
- [36] Dobrokhotova, Yu. E., Kuznetsov, P. A., Dzokhadze, L. S., & Konstantinova, K. I. (2017). Korrektsiya istmiko-tservikal'noi nedostatochnosti pry mnogoploidnoi beremennosti. Diskussionnye voprosy [Correction of isthm-cervical insufficiency in multiple pregnancies: Debating points]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (11), 10-15. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.11.10-15> [in Russian].
- [37] Krotky, O. I. (2016). *Profilaktyka peredchasnykh polohiv na tli istmiko-tservikal'noi nedostatochnosti*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Prevention of preterm delivery in the setting of isthm cervical insufficiency]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [38] Sulimenko, O. M. (2021). Klinichnyi analiz somatichnoho ta reproduktyvnoho anamnezu u vahitnykh dviineiu pislia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii. [Clinical analysis of somatic and reproductive anamnesis in pregnant with twins after assisted reproductive technologies]. *Pernatologiya ta reproduktolohiya: vid naukovykh doslidzhen do praktyky*, 1(3), 141-151. <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2021-3-15> [in Ukrainian].
- [39] Nikitina, I. N., & Boychuk, A. V. (2017). Vozmozhnosti prognozuvannya nevnynshuvannya beremennosti pri mnogoploidii s pomoshch'yu otsenki geneticheskikh prediktorov [The ability to predict miscarriage in multiple pregnancy by evaluating genetic predictors]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, (1), 76-79. [in Russian].
- [40] Nikitina, I. M. (2017). Dosvid vykorystannia rozvantazhuvального akusherskoho pessariu u profilaktytsi nevnynshuvannya pry bahatoploidnii vahitnosti [Experience of using load-carrying cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy]. *Perinatologiya i pediatriya*, (1), 51-58. <https://doi.org/10.15574/PP.2017.69.51> [in Ukrainian].
- [41] Nikitina, I. N. (2017). Efektyvnist mikronizovanoho prohesteronu pry nevnynshuvanni bahatoploidnoi vahitnosti [Efficiency micronized progesterone for miscarriage multiple pregnancy]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 21(1), 283-289. [in Ukrainian].
- [42] Nikitina, I. M. (2017). Kombinovane zastosuvannia riznykh form mikronizovanoho prohesteronu v likuvanni zahrozy pereryvannya vahitnosti pry bahatoploidii [The combined use of various forms of micronized progesterone in the treatment of the threat of termination of pregnancy in multiple pregnancies]. *Reproduktyvna endokrynolohiya*, (3), 68-73. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2017.35.68-73> [in Ukrainian].
- [43] Elzhurukaeva, Z. A., Linde, V. A., Lysenko, A. A., Kudanova, E. I., Martynenko, E. A., & Grigoryants, A. A. (2015). Novyi vzglyad na problemu razvitiya platsentarnoi nedostatochnosti [New view on the problem of development of placental insufficiency]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (1-1), Article 1382. [in Russian].
- [44] Ventskiy, B. M., Poladich, I. V., Belayay, V. V., Kostenko, O. Yu., & Kazydub, K. S. (2015). Osoblyvosti perebihu vahitnosti ta polohiv u zhinko z bahatoploidniam [The specific features of the course of pregnancy and delivery in women with multiple pregnancy]. *Medytsyna transportu Ukrainy*, (3-4), 8-15. [in Ukrainian].
- [45] Poladich, I. V. (2016). *Profilaktyka perynatalnykh uskladnen pri bahatoploidnii vahitnosti vnaslidok dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Prevention of perinatal complications in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies]. (Extended abstract of candidate's thesis). Kyiv. [in Ukrainian].
- [46] Ministry of Health of Ukraine. (2015, April 08). *Pro zatverdzhennia Poriadku nadannia medychnoi dopomohy zhinkam z bahatoploidnoiu vahitnstiu* [On approval of the Procedure for providing medical care to women with multiple pregnancies (No. 205)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0501-15#Text>
- [47] Nikitina, I., Boyko, V., Smyian, S., Ikonopisceva, N., Sukharev, A., Babar, T., & Kalachnik, N. (2015). Rol' geneticheskikh prediktorov v prognozuvanni nevnynshuvannya beremennosti pri mnogoploidii [Role of genetic predictors in forecasting during multiple pregnancy miscarriage]. *Sovremennaya meditsina: aktualnye voprosy*, (50), 25-32. [in Russian].
- [48] Romanenko, T. H., Tkachenko, A. V., & Chaika, O. I. (2015). Diahnostyka bahatoploidnoi vahitnosti ta antenatalnyi dohlad (klinichna lektsiia) [Diagnosis of multiple pregnancy and antenatal care (a clinical lecture)]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (6), 11-15. [in Ukrainian].
- [49] Sichinava, L. G., Panina, O. B., & Gamsakhurdia, K. G. (2015). Diskordantnyi rost plodov u beremennykh s monokhorial'noi dvoinei [Fetal discordancy in monochorionic twins]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*, 9(1), 6-12. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2015.9.1.006-012> [in Russian].
- [50] Boiko, V. I., Nikitina, I. M., Sukharev, A. B., & Kalashnyk, N. V. (2018). Sravnitel'naya osenka effektivnosti razlichnykh metodov lecheniya nevnynshuvannya pri mnogoploidnoi beremennosti [Comparative assessment of various methods of miscarriage treatment efficacy in multifetal pregnancy]. *Zaporozhye medical journal*, 20(5), 681-686. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141803> [in Russian].
- [51] Tkachenko, A. V. (2018). Profilaktyka peredchasnykh polohiv pry bahatoploidnii vahitnosti [Prevention of preterm delivery in women with multiple pregnancy]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*, 22(1), 126-132. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmed-ical-2018-22\(1\)-24](https://doi.org/10.31393/reports-vnmed-ical-2018-22(1)-24) [in Ukrainian].
- [52] Tumanova, L. E., Molchanova, O. O., & Kolomiet, O. V. (2014). Perebih vahitnosti, polohiv ta stan novonarozhennykh u zhinko pislia EKZ metodom ICSI [Pregnancy period, childbirth and state of health of newborns among women after IVF with ICSI method]. *Perinatologiya i pediatriya*, (4), 34-38. <https://doi.org/10.15574/PP.2014.60.34> [in Ukrainian].
- [53] Boychuk, A. V., Boyko, V. I., Nikitina, I. M., & Begosh, B. M. (2015). Ultrazvukovi kryterii stanu shyky matky v diahnostytsi zahrozy peredchasnykh polohiv pry bahatoploidnii vahitnosti [Cervical ultrasound

- criteria for the diagnosis of threatened preterm labor in multiple pregnancy]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii*, (1), 99-103. [in Ukrainian].
- [54] Fatkullin, I. F., Ahmadeev, N. R., & Fatkullin, F. I. (2015). Kesarevo sechenie s izvlecheniem plodov v tselom plodnom puzyre pri bere-mennosti dvoinei [Cesarean section with fetal extraction in the whole fetal bladder during twin pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (6), 35-39. [in Russian].
- [55] Franchuk, O. A., & Franchuk, M. O. (2015). Zastosuvannia roz-vantazhuiuchoho akusherskoho pesariu u zhinok z bahatoplidnoiu vahitnistiu dlia profilaktyky nevynoshuvannia i peredchasnykh polohiv [Using the unloading obstetric of caesarean section in the women with multiple pregnancy for profilaction of miscarriage a pregnancy and pre-maturely birth]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii*, (2), 175-177. [in Ukrainian].
- [56] Bulavenko, O. V., Vozniuk, A. V., Kostyuchenko, A. V., Tytarenko, N. V., Balabueva, S. V., Mykhalchuk, M. A., Prolygina, O. V., & Lovkina, O. L. (2018). Shcho my mozhermo zminyty v profilaktytsi peredchasnykh polohiv u zhinok iz bahatopliddiam? [What can we change in the prevention of preterm birth in women with multiple pregnancies?]. *Perinatologiya i pediatriya. Ukraina*, (4), 49-53. <https://doi.org/10.15574/PP.2018.76.49> [in Ukrainian].

Моніторинг та оцінювання еволюції вірусу SARS-CoV-2

В. В. М'ясоєдов^{1,A,F}, П. В. Нартов^{2,A,C}, К. В. Юрко^{1,D,E}, В. М. Лісовий^{1,A,F},
В. А. Капустник^{1,C,E}, А. В. Бондаренко^{1,C,D}, М. Є. Черняк^{1,C,E}, В. А. Якущенко^{3,B,C},
В. В. Кучерявченко^{1,C,D}, В. С. Маслова^{2,B,C}, О. В. Бондаренко^{2,B,C}

¹Харківський національний медичний університет, Україна, ²КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків, Україна,

³Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

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

Мета роботи – систематизація та аналіз інформації про поширеність варіантів вірусу SARS-CoV-2 за інформаційними базами даних і результатами власних крос-секційних досліджень.

Матеріали та методи. Аналіз здійснили за період 2020–2021 рр., використавши інформаційні бази даних і пошукові ресурси Google Scholar, Cochrane Library, Scirus, Springer, Medline, Embase, PubMed, Web of Science. Під час власного дослідження використали мазки (по 40 назофарингеальних зразків, загалом 80) від пацієнтів із симптомами ГРВІ або припущенням про інфікування COVID-19, які перебували на лікуванні у КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» в червні та жовтні 2021 року та котрі ідентифіковані як позитивні щодо SARS-CoV-2. Перше дослідження виконали в міжпіковий період, друге – під час підвищення показників захворюваності. Для первинної ідентифікації використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі, дослідження виконали за допомогою діагностичного набору «Biocore® SARS-CoV-2» («ТОВ «Біокор Текнолоджі ЛТД», Україна) відповідно до інструкції виробника. Для вторинної ідентифікації під час першого крос-секційного дослідження використовували мультиплексний аналіз SNPsig® VariPLEX™ Covid-19 («Primerdesign™ Ltd.», Велика Британія).

Результати. Здійснили систематизацію, аналіз відомостей щодо поширеності варіантів вірусу SARS-CoV-2 за інформаційними базами даних. За результатами власних крос-секційних досліджень із виявлення варіантів SARS-CoV2, що циркулювали на території Харківської області в червні та жовтні 2021 року, встановлено повне заміщення варіанта альфа, що домінував у червні (87,5 %), на варіант дельта (95,0 %). Усі хворі мали ознаки дихальної недостатності, позагоспітальна пневмонія візуалізована інструментально (комп'ютерна томографія, рентгенографія, ультразвукове дослідження) під час першого дослідження в 90 % хворих, другого – в 100 %. Середній вік хворих під час першого дослідження – 60,4 року (мінімальний – 25 років, максимальний – 91 рік), під час другого – 52,6 року (мінімальний – 18 років, максимальний – 84 роки).

З'ясували, що став домінувати агресивніший і більш контагіозний варіант дельта, а отже необхідний ретельніший контроль дотримання протиепідемічних заходів.

Висновки. Моніторинг і контроль еволюції вірусу за допомогою епідеміологічних досліджень, вивчення вірусної генетичної послідовності, а також лабораторних ПЛР необхідні для запобігання поширенню COVID-19, оцінювання ефективності тест-систем та оптимізації діагностики, етіотропної терапії, модифікації вакцин.

Ключові слова:

COVID-19,
SARS-CoV-2,
генетична
варіабельність.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 109-114

*E-mail:

kateryna_2008@ukr.net

Monitoring and assessment of SARS-CoV-2 evolution

V. V. Miasoiedov, P. V. Nartov, K. V. Yurko, V. M. Lesovoy, V. A. Kapustnyk, A. V. Bondarenko, M. Ye. Cherniak,
V. A. Yakushchenko, V. V. Kucheriavchenko, V. S. Maslova, O. V. Bondarenko

The aim of the study – systematization and analysis of information on the prevalence of SARS-CoV-2 virus variants according to information databases and own cross-sectional studies.

Materials and methods. The analysis was conducted in the period 2020–2021 using information databases and research resources: Google Scholar, Cochrane Library, Scirus, Springer, Medline, Embase, PubMed, Web of Science. Our own examination included a total of 80 nasopharyngeal swabs (at least two specimens in each case) collected from ARVI symptomatic or suspected COVID-19 patients, who were treated at the MNE KRC "Regional Clinical Infectious Diseases Hospital" from June to October 2021 and tested positive on SARS-CoV-2. The first study was performed in the inter-peak period, and the second one – on the rise of the disease. A real-time polymerase chain reaction (PCR) method was used for primary identification with the diagnostic kit "Biocore® SARS-CoV-2" (LLC "Biocor Technology Ltd.", Ukraine) in accordance with the manufacturer's instructions. Multiplex analysis SNPsig® VariPLEX™ Covid-19 (Primerdesign™ Ltd., UK) was used in the first cross-sectional study for secondary identification.

Results. Systematization and analysis of the prevalence of SARS-CoV-2 variants according to information databases were performed. According to the results of our cross-sectional studies on SARS-CoV2 variants circulating in the Kharkiv region in June – October 2021, the complete replacement of the alpha variant, which was dominant in June – 87.5 %, with the delta variant – 95.0 %. All patients had signs of respiratory failure, community-acquired pneumonia was visualized instrumentally (computed tomography, radiography, ultrasound) at the first study in 90 % of cases, and at the second – in 100 %. The median age of patients was 60.4 years (minimum – 25 years, maximum – 91 years) during the first study, but during the second – 52.6 years (minimum – 18 years, maximum – 84 years). Thus, the more aggressive and contagious delta variant has become dominant requiring thorough public health anti-epidemic measures.

Key words:

COVID-19,
SARS-CoV-2,
genetic variability.

Zaporizhzhie
medical journal
2022; 24 (1), 109-114

Conclusions. Monitoring and control of the virus evolution using epidemiological studies, viral genetic sequence, as well as laboratory PCR are necessary to prevent the spread of COVID-19, to study the effectiveness of test systems and optimize diagnosis and etiologic therapy as well as vaccine modifications.

Ключевые слова:
COVID-19,
SARS-CoV-2,
генетическая
вариативность.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 109-114

Мониторинг и оценка эволюции вируса SARS-CoV-2

В. В. Мясоєдов, П. В. Нартов, К. В. Юрко, В. Н. Лесовой, В. А. Капустник, А. В. Бондаренко,
М. Е. Черняк, В. А. Якущенко, В. В. Кучерявченко, В. С. Маслова, Е. В. Бондаренко

Цель работы – систематизация и анализ информации о распространенности вариантов вируса SARS-CoV-2 по информационным базам данных и результатам собственных кросс-секционных исследований.

Материалы и методы. Анализ проведен за период 2020–2021 гг., использовали информационные базы данных и поисковые ресурсы Google Scholar, Cochrane Library, Scirus, Springer, Medline, Embase, PubMed, Web of Science. В ходе собственного исследования использовали мазки (по 40 назофарингеальных образцов, всего 80) от пациентов с симптомами ОРВИ или предположением об инфицировании COVID-19, которые проходили лечение в КНП ХОР «Областная клиническая инфекционная больница» в июне и октябре 2021 года и были идентифицированы как положительные по SARS-CoV-2. Первое исследование выполнено в межпиковый период, второе – во время подъема заболеваемости. Для первичной идентификации использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, исследование выполнили с помощью диагностического набора «Biocore® SARS-CoV-2» («ООО «Биокор Текнолоджи ЛТД», Украина) в соответствии с инструкцией производителя. Для вторичной идентификации во время первого кросс-секционного исследования использовали мультиплексный анализ SNPsig® VarIPLEX™ Covid-19 (Primerdesign™ Ltd., Великобритания).

Результаты. Проведена систематизация и анализ сведений о распространенности вариантов вируса SARS-CoV-2 по информационным базам данных. По результатам собственных кросс-секционных исследований по выявлению вариантов SARS-CoV-2, циркулировавших на территории Харьковской области в июне и октябре 2021 года, установлено полное замещение варианта альфа, который был доминирующим в июне (87,5 %), вариантом дельта (95,0 %). У всех больных были признаки дыхательной недостаточности, внегоспитальная пневмония визуализирована инструментально (компьютерная томография, рентгенография, ультразвуковое исследование) при первом исследовании у 90 % больных, при втором – у 100 %. Средний возраст больных во время первого исследования составил 60,4 года (минимальный – 25 лет, максимальный – 91 год), во время второго – 52,6 года (минимальный – 18 лет, максимальный – 84 года). Установлено, что доминирующим стал более агрессивный и более контагиозный вариант дельта, а значит необходим более тщательный контроль проведения противоэпидемических мероприятий.

Выводы. Мониторинг и контроль эволюции вируса с помощью эпидемиологических исследований, выявления вирусной генетической последовательности, а также лабораторных ПЦР необходимы для предотвращения распространения COVID-19, оценки эффективности тест-систем и оптимизации диагностики, этиотропной терапии, модификации вакцин.

Висока частота мутацій, що характерна для вірусу SARS-CoV-2, пов'язана з циркуляцією тисяч різних генетичних варіантів вірусу, які виникають і поширюються у світі з початку пандемії COVID-19. Чим більше віруси циркулюють, тим більше вони можуть змінюватися. Ці зміни іноді можуть призводити до появи варіанта вірусу, який краще пристосований до довкілля порівняно з оригінальним штамом. Такий процес зміни та відбору успішних варіантів називають еволюцією вірусу.

Більшість змін майже не впливають на властивості вірусу. Втім залежно від того, в якому генетичному матеріалі вірусу відбулися зміни, вони можуть вплинути на окремі характеристики: механізм передачі (наприклад, він може поширюватися швидше) або ступінь тяжкості захворювання, що він спричиняє (може зумовлювати тяжкий перебіг із великою кількістю ускладнень) [1–8].

ВООЗ та її міжнародна мережа експертів відстежують зміни у вірусі, аби в разі виявлення значущих мутацій можна було б оперативно повідомити, як слід змінити протиепідемічні заходи, що вживаються країнами та окремими особами для запобігання поширенню цього варіанта вірусу [9].

Мета роботи

Систематизація та аналіз інформації про поширеність варіантів вірусу SARS-CoV-2 за інформаційними

базами даних і результатами власних крос-секційних досліджень.

Матеріали і методи дослідження

Аналіз здійснили у 2020–2021 рр., використали інформаційні бази даних і пошукові ресурси Google Scholar, Cochrane Library, Scirus, Springer, Medline, Embase, PubMed, Web of Science.

Під час власного дослідження використали мазки (по 40 назофарингеальних зразків, загалом 80) від пацієнтів із симптомами ГРВІ або припущенням про інфікування COVID-19, які перебували на лікуванні у КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня» в червні та жовтні 2021 року та котрі ідентифіковані як позитивні щодо SARS-CoV-2. Перше дослідження виконали в міжпиковий період, друге – під час підвищення показників захворюваності (рис. 1).

Для первинної ідентифікації використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі, дослідження виконали за допомогою діагностичного набору «Biocore® SARS-CoV-2» («ТОВ «Биокор Текнолоджи ЛТД», Україна) відповідно до інструкції виробника. Набір дає змогу здійснити детекцію гена ORF1ab SARS-CoV-2 та гена N SARS-CoV-2. Зразок вважали позитивним за наявності сигналу з будь-яким із генів. Усі досліджені зразки містили вірусну РНК у високій концентрації.

Для вторинної ідентифікації під час першого крос-секційного дослідження використовували мульт-

типлексний аналіз SNPsig® VariPLEX™ Covid-19 («Primerdesign™ Ltd.», Велика Британія), призначений для алейного виявлення SARS-CoV-2 вірусів: альфа – V: 501Y.V1, бета – V: 501Y.V2, гамма – V: 501Y.V3 і епсилон (в минулому) – V: 20C/S:452R, а також біологічно значущі мутації E484K і N501Y. Аналіз здійснили за інструкцією виробника.

Для вторинної ідентифікації під час другого крос-секційного дослідження виконали мультиплексний аналіз:

1. Allplex™ SARS-CoV-2 Variant I Assay (Seegene, Республіка Корея) для виявлення вірусів альфа (V: 501Y.V1, L: B.1.1.7), бета (V: 501Y.V2, L: B.1.351), гамма (V: 501Y.V3, L: P.1) та мутацій HV69/70 del, E484K і N501Y.

2. Allplex™ SARS-CoV-2 Variant II Assay (Seegene, Республіка Корея) для виявлення вірусів бета (V: 501Y.V2, L: B.1.351), гамма (V: 501Y.V3, L: P.1), в минулому епсилон (V: 20C/S:452R, L: B.1.427) та мутацій W152C, K417N, K417T, L452R.

3. Novaplex™ SARS-COV2/P681H Assay (Seegene, Республіка Корея) для виявлення вірусу дельта («Delta»; L: B.1.167.2) та мутації P681H.

Дослідження виконали за інструкцією, що надана виробником.

Результати

Генетичний аналіз 103 геномів SARS-CoV-2 на початку пандемії в березні 2020 року показав: у Китаї та ще в 46 країнах циркулювали два основних споріднених підтипи вірусу (визначені як L і S), які добре ідентифікувалися двома різними однонуклеотидними поліморфізмами на позиціях 8,782 (*orf1ab*: T8517C, синонімічний) та 28,144 (*ORF8*: C251T, S84L), що кодують репліказу/транскриптазу [11]. Виявили, що підтип L тоді був поширенішим (~70 %), ніж підтип S (~30 %), останній мав більшу спорідненість із коронавірусами тварин [12]. Підтип L частіше виявляли на ранніх етапах спалаху в Ухані, однак до початку січня 2020 року його частота знизилася. Людське втручання мало сильний селективний тиск на цей підтип, який був агресивнішим і поширювався швидше. Порівняльна поширеність підтипу S, який еволюційно є старшим і менш агресивним, імовірно, зросла внаслідок слабшого селективного тиску [13].

У грудні 2020 року в GISAID ідентифіковано вже сім клад SARS-CoV-2 (O, S, L, V, G, GH і GR) [14]. Ці клади поширені у світі неоднорідно: на кожному континенті найбільше поширення має, як правило, не більше ніж дві основні варіації вірусу. Аналіз мутацій ізолятів вірусу, що збираються з різних країн, може показати його фактичну еволюційну історію. Для з'ясування патогенетичних механізмів при COVID-19 рекомендоване ретельне вивчення мутацій, що виникають в ізолятах SARS-CoV-2, отриманих із різних демографічних територій [15–20].

За даними GISAID, основні варіанти SARS-CoV-2 на грудень 2020 року – клад G (мутація Spike-білка D614G), клад V (мутація кодувального білка NS3-G251V ORF3A) та клад S (мутація ORF8-L84S) [21]. Клад G характеризується істотно вищою контагіозністю і підвищенням ефективності передачі. Клади GH і GR – найпоширеніші потомки кладу G. Клад GR має поєднання мутацій нуклеокапсиду RG203KR, NSP3:F106F і Spike-білка D614G [22]. Різні статистичні дані щодо смертності, що

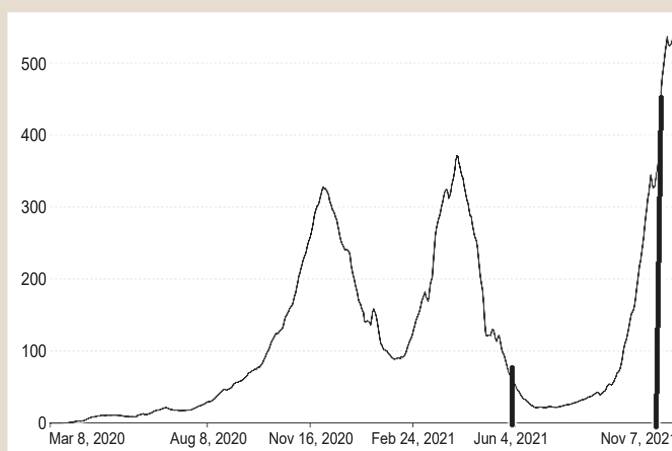


Рис. 1. Підтверджені випадки COVID-19 в Україні та час здійснення власних крос-секційних досліджень [10].

встановлені в країнах, можуть бути наслідком відмінностей кладу за вірулентністю.

Найпоширеніший варіант SARS-CoV-2 на початку 2021 року та чинник підвищеного ризику для глобального громадського здоров'я – варіант Альфа з кладу GRY (раніше GR/501Y.V1), що з'явився у Сполученому Королівстві Великої Британії та Північній Ірландії. Відомі мутації вірусу включають N501Y, E484K і P681H. Поява нових варіантів SARS-CoV-2, що мають певні мутації, пов'язані з підвищеною передачею, нижчою реакцією антитіл або обома комбінованими мутаціями, привернула увагу ВООЗ та актуалізувала класифікацію окремих варіантів, які викликають інтерес (VOI), і варіантів, котрі спричиняють занепокоєння (VOC) [23–25].

ВООЗ оголосила чотири варіанти VOC:

– Альфа: лінія 20I (V1) [Nextstrain], GRY [GISAID], B.1.1.7 [Pango]. З'явився у Сполученому Королівстві у вересні 2020 року з доказами підвищеної передачі та вірулентності.

– Бета: лінія 20H (V2) [Nextstrain], GH/501Y.V2 [GISAID], B.1.351 (Pango). З'явився в Південній Африці в травні 2020 року з доказом збільшення трансмісії та змін антигенності; деякі дослідники не виключають його вплив на ефективність окремих вакцин.

– Гамма: лінія 20J (V3) [Nextstrain], GR/501Y.V3 [GISAID], P.1 (Pango). З'явився в Бразилії в листопаді 2020 року; також є докази підвищеної передачі та вірулентності поряд зі змінами антигенності та можливим впливом на ефективність деяких вакцин.

– Дельта: лінія 21A [Nextstrain], G/478K.V1 [GISAID], B.1.617.2 (Pango). З'явився в Індії в жовтні 2020 року з доказами збільшення передачі та зміни антигенності.

Останній варіант спочатку (4 квітня 2021 р.) віднесений ВООЗ до VOI, але вже 11 травня 2021 р. – до VOC, що пов'язано з його найбільшою здатністю до поширення [26–29].

На відміну від ВООЗ, Міжвідомча група уряду США щодо SARS-CoV-2 (SIG) виключила варіанти альфа, бета та гамма з VOC як такі, що більше не виявляються або циркулюють на дуже низьких рівнях, і такі, що не становлять істотного або неминучого ризику для здоров'я громадськості у Сполучених Штатах Америки. Отже, у

США єдиний варіант вірусу, що класифікований як VOC, – дельта [30], варіант, для якого доведено збільшення передачі, тяжчий перебіг захворювання (підвищення рівня госпіталізації або смертельних випадків), істотне зниження нейтралізації антитілами, що сформовані під час попередньої інфекції або вакцинації, зменшення ефективності протівірусних препаратів [31,32].

Власні крос-секційні дослідження з виявлення варіантів SARS-CoV2, що циркулювали на території Харківської області в червні та жовтні 2021 року, показали повне заміщення варіанта альфа, який домінував у червні (87,5 %), на варіант дельта (95,0 %).

Усі хворі, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», мали ознаки дихальної недостатності, позагоспітальна пневмонія візуалізована інструментально (комп'ютерна томографія, рентгенографія, ультразвукове дослідження) під час першого дослідження в 90 % хворих, другого – в 100 %. Середній вік хворих під час першого дослідження – 60,4 року (мінімальний – 25 років, максимальний – 91 рік), під час другого – 52,6 року (мінімальний – 18 років, максимальний – 84).

За класифікацією ВООЗ віковий поділ обстежених під час першого дослідження: молодий вік (18–44 роки) – 6 (15 %), середній (45–59 років) – 9 (22,5 %), похилий (60–74 роки) – 21 (52,5 %), старечий (75–90 років) – 3 (7,5 %), довгожителі – 1 (2,5 %). Отже, найбільш уразлива вікова група – особи похилого та середнього віку. Під час другого дослідження визначили такий поділ: молодий вік (18–44 роки) – 12 (30,0 %), середній (45–59 років) – 13 (32,5 %), похилий (60–74 роки) – 11 (27,5 %), старечий (75–90 років) – 4 (10,0 %).

З'ясували, що в Україні спостерігали таку саму ситуацію, як і в інших країнах світу – домінував агресивніший і більш контагіозний варіант дельта, а отже необхідний ретельніший контроль дотримання протиепідемічних заходів.

Висновки

1. Крім загального моніторингу кількості інфікованих осіб, моніторинг відносної частоти різних варіантів у рамках спільноти необхідний для розуміння динаміки їхньої передачі та вживання належних протиепідемічних заходів державними органами охорони здоров'я.

2. Необхідним є контроль за варіантами для оцінювання ефективності тест-систем для діагностики, вакцинних і протівірусних препаратів. Ґрунтуючись на знаннях характеристик варіанта, що циркулює у країні, можливі додаткові заходи, як-от оголошення нових стратегій запобігання поширенню, розроблення нових методів діагностики, модифікація вакцин або етіотропної терапії.

3. Потрібно регулярно контролювати еволюцію вірусу через епідеміологічні дослідження, вірусну генетичну послідовність, а також лабораторні ПЛР дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.09.2021

Після доопрацювання / Revised: 07.11.2021

Прийнято до друку / Accepted: 18.11.2021

Відомості про авторів:

М'ясоєдов В. В., д-р мед. наук, професор, проректор з наукової роботи, Харківський національний медичний університет, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: [0000-0001-7135-4672](https://orcid.org/0000-0001-7135-4672)

Нартов П. В., д-р мед. наук, професор, директор КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8292-8192](https://orcid.org/0000-0001-8292-8192)

Юрко К. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1226-5431](https://orcid.org/0000-0002-1226-5431)

Лісовий В. М., д-р мед. наук, професор, голова Вченої ради, Харківський національний медичний університет, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, лауреат Державної премії України, заслужений лікар України.

ORCID ID: [0000-0002-2301-2229](https://orcid.org/0000-0002-2301-2229)

Капустник В. А., д-р мед. наук, ректор Харківського національного медичного університету, заслужений працівник освіти України.

ORCID ID: [0000-0002-4543-8343](https://orcid.org/0000-0002-4543-8343)

Бондаренко А. В., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2303-8525](https://orcid.org/0000-0002-2303-8525)

Черняк М. Є., д-р філософії, асистент каф. громадського здоров'я та управління охороною здоров'я, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7425-659X](https://orcid.org/0000-0002-7425-659X)

Якущенко В. А., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5967-9228](https://orcid.org/0000-0002-5967-9228)

Маслова В. С., канд. мед. наук, начмед КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5967-9228](https://orcid.org/0000-0002-5967-9228)

Бондаренко О. В., зав. клініко-діагностичної лабораторії, КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1755-925X](https://orcid.org/0000-0003-1755-925X)

Кучерявченко В. В., д-р мед. наук, доцент каф. медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9360-8258](https://orcid.org/0000-0001-9360-8258)

Information about authors:

Miasoiedov V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Research of Kharkiv National Medical University, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine.

Nartov P. V., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Municipal Nonprofit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Infectious Hospital", Ukraine.

Yurko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Lesovoy V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Academic Council of Kharkiv National Medical University, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Winner of the State Prize of Ukraine.

Kapustnyk V. A., MD, PhD, DSc, Professor, Rector of Kharkiv National Medical University, Honored Educator of Ukraine.

Bondarenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases of Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Cherniak M. Ye., PhD, Assistant of the Department of Community Health and Health Protection Management, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Yakushchenko V. A., PhD, Associate Professor of the Department of General Pharmacy and Drug Safety, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialist (IATPS), National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Maslova V. S., MD, PhD, Deputy Chief Physician for Medical Work of the Municipal Nonprofit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Infectious Hospital", Ukraine.

Bondarenko O. V., MD, Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory of the Municipal Nonprofit Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Infectious Hospital", Ukraine.

Kucheriavchenko V. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Мясоедов В. В., д-р мед. наук, профессор, проректор по научной работе, Харьковский национальный медицинский университет, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Нартов П. В., д-р мед. наук, профессор, директор КНП ХОС «Областная клиническая инфекционная больница», г. Харьков, Украина.

Юрко К. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Лесовой В. Н., д-р мед. наук, профессор, председатель Ученого совета, Харьковский национальный медицинский университет, член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, лауреат Государственной премии Украины, заслуженный врач Украины.

Капустник В. А., д-р мед. наук, ректор Харьковского национального медицинского университета, заслуженный работник образования Украины.

Бондаренко А. В., д-р мед. наук, профессор каф. инфекционных болезней, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Черняк М. Е., д-р философии, ассистент каф. общественного здоровья и управления здравоохранением, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Якущенко В. А., канд. фарм. наук, доцент каф. общей фармации и безопасности лекарств, Институт повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Маслова В. С., канд. мед. наук, начмед КНП ХОС «Областная клиническая инфекционная больница», г. Харьков, Украина.

Бондаренко О. В., зав. клинко-диагностической лабораторией, КНП ХОС «Областная клиническая инфекционная больница», г. Харьков, Украина.

Кучерявченко В. В., д-р мед. наук, доцент каф. медицины неотложных состояний, анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Altmann D. M., Boyton R. J., Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science*. 2021. Vol. 371. Issue 6534. P. 1103-1104. <https://doi.org/10.1126/science.abg7404>
- [2] Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study / R. Challen et al. *BMJ*. 2021. Vol. 372. P. n579. <https://doi.org/10.1136/bmj.n579>
- [3] Spreading of a new SARS-CoV-2 N501Y spike variant in a new lineage / P. Colson et al. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021. Vol. 27. Issue 9. P. 1352.e1-1352.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.006>
- [4] Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England / N. G. Davies et al. *Science*. 2021. Vol. 372. Issue 6538. P. eabg3055. <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
- [5] Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil / N. R. Faria et al. *Science*. 2021 Vol. 372. Issue 6544. P. 815-821. <https://doi.org/10.1126/science.abh2644>
- [6] Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February / D. J. Grint et al. *Eurosurveillance*. 2021. Vol. 26. Issue 11. P. 2100256. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100256>
- [7] SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India / J. Singh et al. *Nature Medicine*. 2021. Vol. 27. Issue 7. P. 1131-1133. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01397-4>
- [8] Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data / E. Volz et al. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>
- [9] Tracking SARS-CoV-2 variants. *World Health Organization*. URL : <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [10] CSSEGISandData. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. *GitHub*. 2020. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
- [11] SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis / R. L. Graham et al. *Virus Research*. 2008. Vol. 133. Issue 1. P. 88-100. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.017>

- [12] On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 / X. Tang et al. *National Science Review*. 2020. Vol. 7. Issue 6. P. 1012-1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- [13] Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu et al. *Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10224. P. 565-574. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- [14] Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes / P. Forster, L. Forster, C. Renfrew, M. Forster. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020. Vol. 117. Issue 17. P. 9241-9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
- [15] The proximal origin of SARS-CoV-2 / K. G. Andersen et al. *Nature Medicine*. 2020. Vol. 26. Issue 4. P. 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- [16] Biswas N. K., Majumder P. P. Analysis of RNA sequences of 3636 SARS-CoV-2 collected from 55 countries reveals selective sweep of one virus type. *Indian Journal of Medical Research*. 2020. Vol. 151. Issue 5. P. 450-458. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1125_20
- [17] Comparative Genomic Analysis of Rapidly Evolving SARS-CoV-2 Reveals Mosaic Pattern of Phylogeographical Distribution / R. Kumar et al. *mSystems*. 2020. Vol. 5. Issue 4. P. e00505-20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00505-20>
- [18] Mutations in SARS-CoV-2 viral RNA identified in Eastern India: Possible implications for the ongoing outbreak in India and impact on viral structure and host susceptibility / A. Maitra et al. *Journal of Biosciences*. 2020. Vol. 45. Issue 1. P. 76. <https://doi.org/10.1007/s12038-020-00046-1>
- [19] Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A. C. Walls et al. *Cell*. 2020. Vol. 181. Issue 2. P. 281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- [20] Characterization of the 3a Protein of SARS-associated Coronavirus in Infected Vero E6 Cells and SARS Patients / R. Zeng et al. *Journal of Molecular Biology*. 2004. Vol. 341. Issue 1. P. 271-279. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.06.016>
- [21] Mercatelli D., Giorgi F. M. Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations. *Frontiers in Microbiology*. 2020. Vol. 11. P. 1800. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01800>
- [22] Questions concerning the proximal origin of SARS-CoV-2 / M. Seyran et al. *Journal of Medical Virology*. 2021. Vol. 93. Issue 3. P. 1204-1206. <https://doi.org/10.1002/jmv.26478>
- [23] Immune response to SARS-CoV-2 variants of concern in vaccinated individuals / M. Becker et al. *Nature Communications*. 2021. Vol. 12. Issue 1. P. 3109. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23473-6>
- [24] Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis / T. Nyberg et al. *BMJ*. 2021. Vol. 373. P. 1412. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1412>
- [25] Emerging SARS-CoV-2 Variants: A Review of Its Mutations, Its Implications and Vaccine Efficacy / S. Ramesh et al. *Vaccines*. 2021. Vol. 9. Issue 10. P. 1195. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101195>
- [26] Epidemiological dynamics of SARS-CoV-2 VOC Gamma in Rio de Janeiro, Brazil / F. Moreira et al. *Virus Evolution*. 2021. Vol. 7. Issue 2. P. veab087. <https://doi.org/10.1093/ve/veab087>
- [27] The emerging SARS-CoV-2 variants of concern / A. Sanyaolu et al. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021. Vol. 8. P. 20499361211024372. <https://doi.org/10.1177/20499361211024372>
- [28] Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England / E. Volz et al. *Nature*. 2021. Vol. 593. Issue 7858. P. 266-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x>
- [29] First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality / F. A. Zeiser et al. *Lancet Regional Health. Americas*. 2021. Vol. 6. P. 100107. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>
- [30] National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. *CDC*. 11 February 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#print>
- [31] Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation / X. Deng et al. *medRxiv*. 2021. P. 2021.03.07.21252647. <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252647>
- [32] Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis / Z. J. Madewell et al. *JAMA Network Open*. 2020. Vol. 3. Issue 12. P. e2031756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.31756>

References

- [1] Altmann, D. M., Boyton, R. J., & Beale, R. (2021). Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science*, 371(6534), 1103-1104. <https://doi.org/10.1126/science.abg7404>
- [2] Challen, R., Brooks-Pollock, E., Read, J. M., Dyson, L., Tsaneva-Atanasova, K., & Danon, L. (2021). Risk of mortality in patients infected

- with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*, 372, Article n579. <https://doi.org/10.1136/bmj.n579>
- [3] Colson, P., Levasseur, A., Delerue, J., Pinault, L., Dudouet, P., Devaux, C., Fournier, P. E., La Scola, B., Lagier, J. C., & Raoult, D. (2021). Spreading of a new SARS-CoV-2 N501Y spike variant in a new lineage. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(9), 1352.e1-1352.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.006>
 - [4] Davies, N. G., Abbott, S., Barnard, R. C., Jarvis, C. I., Kucharski, A. J., Munday, J. D., Pearson, C., Russell, T. W., Tully, D. C., Washburne, A. D., Wenseleers, T., Gimma, A., Waites, W., Wong, K., van Zandvoort, K., Silverman, J. D., CMMID COVID-19 Working Group, COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Diaz-Ordaz, K., Keogh, R., ... Edmunds, W. J. (2021). Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*, 372(6538), Article eabg3055. <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>
 - [5] Faria, N. R., Mellan, T. A., Whittaker, C., Claro, I. M., Candido, D., Mishra, S., Crispin, M., Sales, F., Hawryluk, I., McCrone, J. T., Huls-Beits, R., Franco, L., Ramundo, M. S., de Jesus, J. G., Andrade, P. S., Coletti, T. M., Ferreira, G. M., Silva, C., Manuli, E. R., Pereira, R., ... Sabino, E. C. (2021). Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*, 372(6544), 815-821. <https://doi.org/10.1126/science.abb2644>
 - [6] Grint, D. J., Wing, K., Williamson, E., McDonald, H. I., Bhaskaran, K., Evans, D., Evans, S. J., Walker, A. J., Hickman, G., Nightingale, E., Schulze, A., Rentsch, C. T., Bates, C., Cockburn, J., Curtis, H. J., Morton, C. E., Bacon, S., Davy, S., Wong, A. Y., Mehrkar, A., ... Eggo, R. M. (2021). Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February. *Eurosurveillance*, 26(11), Article 2100256. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100256>
 - [7] Singh, J., Rahman, S. A., Ehteshami, N. Z., Hira, S., & Hasnain, S. E. (2021). SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India. *Nature Medicine*, 27(7), 1131-1133. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01397-4>
 - [8] Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W. R., Laydon, D. J., Dabrera, G., O'Toole, Á., Amato, R., Ragonnet-Cronin, M., Harrison, I., Jackson, B., Ariani, C. V., Boyd, O., Loman, N. J., McCrone, J. T., Gonçalves, S., ... Ferguson, N. M. (2021). Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.12.30.20249034>
 - [9] World Health Organization. (n.d.). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
 - [10] CSSEGISandData. (2020). COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. *GitHub*. <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
 - [11] Graham, R. L., Sparks, J. S., Eckerle, L. D., Sims, A. C., & Denison, M. R. (2008). SARS coronavirus replicase proteins in pathogenesis. *Virus Research*, 133(1), 88-100. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.017>
 - [12] Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., Duan, Y., Zhang, H., Wang, Y., Qian, Z., Cui, J., & Lu, J. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, 7(6), 1012-1023. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
 - [13] Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395(10224), 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
 - [14] Forster, P., Forster, L., Renfrew, C., & Forster, M. (2020). Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(17), 9241-9243. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
 - [15] Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
 - [16] Biswas, N. K., & Majumdar, P. P. (2020). Analysis of RNA sequences of 3636 SARS-CoV-2 collected from 55 countries reveals selective sweep of one virus type. *Indian Journal of Medical Research*, 151(5), 450-458. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1125_20
 - [17] Kumar, R., Verma, H., Singhvi, N., Sood, U., Gupta, V., Singh, M., Kumari, R., Hira, P., Nagar, S., Talwar, C., Nayyar, N., Anand, S., Rawat, C. D., Verma, M., Negi, R. K., Singh, Y., & Lal, R. (2020). Comparative Genomic Analysis of Rapidly Evolving SARS-CoV-2 Reveals Mosaic Pattern of Phylogeographical Distribution. *mSystems*, 5(4), Article e00505-20. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00505-20>
 - [18] Maitra, A., Sarkar, M. C., Raheja, H., Biswas, N. K., Chakraborti, S., Singh, A. K., Ghosh, S., Sarkar, S., Patra, S., Mondal, R. K., Ghosh, T., Chatterjee, A., Banu, H., Majumdar, A., Chinnaswamy, S., Srinivasan, N., Dutta, S., & DAS, S. (2020). Mutations in SARS-CoV-2 viral RNA identified in Eastern India: Possible implications for the ongoing outbreak in India and impact on viral structure and host susceptibility. *Journal of Biosciences*, 45(1), Article 76. <https://doi.org/10.1007/s12038-020-00046-1>
 - [19] Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veerler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
 - [20] Zeng, R., Yang, R. F., Shi, M. D., Jiang, M. R., Xie, Y. H., Ruan, H. Q., Jiang, X. S., Shi, L., Zhou, H., Zhang, L., Wu, X. D., Lin, Y., Ji, Y. Y., Xiong, L., Jin, Y., Dai, E. H., Wang, X. Y., Si, B. Y., Wang, J., Wang, H. X., ... Wu, J. R. (2004). Characterization of the 3a Protein of SARS-associated Coronavirus in Infected Vero E6 Cells and SARS Patients. *Journal of Molecular Biology*, 341(1), 271-279. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.06.016>
 - [21] Mercatelli, D., & Giorgi, F. M. (2020). Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations. *Frontiers in Microbiology*, 11, Article 1800. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01800>
 - [22] Seyran, M., Pizzol, D., Adadi, P., El-Aziz, T., Hassan, S. S., Soares, A., Kandimalla, R., Lundstrom, K., Tambuwala, M., Aljabali, A., Lal, A., Azad, G. K., Choudhury, P. P., Uversky, V. N., Sherchan, S. P., Uhal, B. D., Rezaei, N., & Brufsky, A. M. (2021). Questions concerning the proximal origin of SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1204-1206. <https://doi.org/10.1002/jmv.26478>
 - [23] Becker, M., Dulovic, A., Junker, D., Ruatalo, N., Kaiser, P. D., Pinilla, Y. T., Heinzel, C., Haering, J., Traenkle, B., Wagner, T. R., Layer, M., Mehrlaender, M., Mirakaj, V., Held, J., Planatscher, H., Schenke-Layland, K., Krause, G., Strengert, M., Bakchoul, T., Althaus, K., ... Schneiderhan-Marra, N. (2021). Immune response to SARS-CoV-2 variants of concern in vaccinated individuals. *Nature Communications*, 12(1), Article 3109. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23473-6>
 - [24] Nyberg, T., Twohig, K. A., Harris, R. J., Seaman, S. R., Flannagan, J., Allen, H., Charlett, A., De Angelis, D., Dabrera, G., & Presanis, A. M. (2021). Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. *BMJ*, 373, Article n1412. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1412>
 - [25] Ramesh, S., Govindarajulu, M., Parise, R. S., Neel, L., Shankar, T., Patel, S., Lowery, P., Smith, F., Dhanasekaran, M., & Moore, T. (2021). Emerging SARS-CoV-2 Variants: A Review of Its Implications and Vaccine Efficacy. *Vaccines*, 9(10), Article 1195. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101195>
 - [26] Moreira, F., D'arc, M., Mariani, D., Herlinger, A. L., Schiffer, F. B., Rossi, Á. D., Leitão, I. C., Miranda, T., Cosentino, M., Tórres, M., da Costa, R., Gonçalves, C., Faffe, D. S., Galliez, R. M., Junior, O., Aguiar, R. S., Dos Santos, A., Voloch, C. M., Castifeiras, T., & Tanuri, A. (2021). Epidemiological dynamics of SARS-CoV-2 VOC Gamma in Rio de Janeiro, Brazil. *Virus Evolution*, 7(2), Article veab087. <https://doi.org/10.1093/ve/veab087>
 - [27] Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinovic, A., Haider, N., Abbasi, A. F., Jafari, U., Prakash, S., & Balendra, V. (2021). The emerging SARS-CoV-2 variants of concern. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, Article 20499361211024372. <https://doi.org/10.1177/20499361211024372>
 - [28] Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J. C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W. R., Laydon, D. J., Dabrera, G., O'Toole, Á., Amato, R., Ragonnet-Cronin, M., Harrison, I., Jackson, B., Ariani, C. V., Boyd, O., Loman, N. J., McCrone, J. T., Gonçalves, S., Jorgensen, D., ... Ferguson, N. M. (2021). Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*, 593(7858), 266-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x>
 - [29] Zeiser, F. A., Donida, B., da Costa, C. A., Ramos, G. O., Scherer, J. N., Barcellos, N. T., Alegretti, A. P., Ikeda, M., Müller, A., Bohn, H. C., Santos, I., Boni, L., Antunes, R. S., Righi, R., & Rigo, S. J. (2022). First and second COVID-19 waves in Brazil: A cross-sectional study of patients' characteristics related to hospitalization and in-hospital mortality. *Lancet Regional Health. Americas*, 6, Article 100107. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100107>
 - [30] National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), & Division of Viral Diseases. (2020, February 11). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. CDC*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html#print>
 - [31] Deng, X., Garcia-Knight, M. A., Khalid, M. M., Servellita, V., Wang, C., Morris, M. K., Sotomayor-González, A., Glasner, D. R., Reyes, K. R., Gliwa, A. S., Reddy, N. P., Sanchez San Martin, C., Federman, S., Cheng, J., Balcerak, J., Taylor, J., Streithorst, J. A., Miller, S., Kumar, G. R., Sreekumar, B., ... Chiu, C. Y. (2021). Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. *medRxiv*, Article 2021.03.07.21252647. <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252647>
 - [32] Madewell, Z. J., Yang, Y., Longini, I. M., Jr, Halloran, M. E., & Dean, N. E. (2020). Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 3(12), Article e2031756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.31756>

Erector spine plane block як універсальний, безпечний та ефективний компонент мультимодальної анестезії

М. М. Барса  *1,2

¹КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка», Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Швидкий розвиток доказової медицини в Україні та світі чітко демонструє ефективність мультимодальної анестезії під час анестезіологічного забезпечення хірургічних утручань. Крім пероральних і внутрішньовенних нестероїдних протизапальних препаратів, використовують регіонарні методи знеболювання пацієнта. Безпека й ефективність регіонарної анестезії, зменшення кількості інтра- та постопераційних ускладнень уже не викликають сумнівів. Немає такої анатомічної ділянки, яку неможливо було б знеболити без використання периферичних чи центральних нервових блоків. Дискутабельним та актуальним залишається питання про те, на яку ділянку організму хворого та який блок використати з мінімальними ризиками для пацієнта.

Мета роботи – здійснити огляд та аналіз сучасних джерел інформації у сфері анестезіології, інтенсивної терапії та регіонарної анестезії; визначити місце erector spine plane (ESP) блока серед інших фасціальних блоків, показати світовий досвід та особливості використання ESP-блока при різних патологічних станах та при різних оперативних утручаннях.

Головний та незмінний пріоритет у роботі анестезіолога – безпека пацієнта та принцип не зашкодити хворому. Величезний спектр регіонарних методів знеболювання користується популярністю в анестезіологів та інтенсivistів, але досі не з'ясовано, який із них є так само безпечним, як і ефективним.

Висновки. ESP-блок – універсальний, ефективний і відносно простий метод регіонарної анестезії, що дієво поліпшує результати лікування пацієнта та зменшує кількість інтра- та постопераційних ускладнень.

Ключові слова:
erector spine plane block, регіонарна анестезія, мультимодальна анестезія, міжфасціальні блоки, місцеві анестетики.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 115-122

*E-mail:
maksymbarsa@gmail.com

Erector spine plane block as a universal, safe and effective component of multimodal anesthesia

M. M. Barsa

The rapid development of evidence-based medicine in Ukraine and in the world clearly demonstrates the effectiveness of multimodal anesthesia in the perioperative period. In addition to oral and intravenous nonsteroidal anti-inflammatory drugs, the use of regional methods of anesthesia plays a special role. The safety, efficacy of regional anesthesia and the reduction of intra- and postoperative complications are no longer in doubt. There is no anatomical area that cannot be anesthetized without the use of peripheral or central nerve blocks. However, the issue of which block as well as its anatomical basis should be used to minimize the risk for patients has to date been debatable and relevant.

The aim: to review and analyze modern sources of information in the field of anesthesiology, intensive care, and regional anesthesia; to determine the place of the ESP block among other fascial blocks and demonstrate the world experience and features of applying ESP block in different pathologies and in different surgical interventions.

The main and continuing priority in the daily work of an anesthesiologist is patient safety and the principle – “Do no harm”. A huge range of regional anesthesia methods are popular among anesthesiologists and intensivists. However, it is still unclear which one of these is as safe as it is effective.

Conclusions. ESP block is a universal, effective and relatively simple method of regional anesthesia, which effectively improves patient outcomes and reduces the number of intra- and postoperative complications.

Key words:
erector spine plane block, regional anesthesia, multimodal anesthesia, interfascial blocks, local anesthetics.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (1), 115-122

Erector spine plane block как универсальный, безопасный и эффективный компонент мультимодальной анестезии

М. Н. Барса

Быстрое развитие доказательной медицины в Украине и мире четко демонстрирует эффективность мультимодальной анестезии во время анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств. Кроме пероральных и внутривенных нестероидных противовоспалительных препаратов, применяют регионарные методы обезболивания пациента. Безопасность, эффективность регионарной анестезии, а также уменьшение количества интра- и постоперационных осложнений не вызывают сомнений. Нет такой анатомической области, которую невозможно было бы обезболить без использования периферических или центральных нервных блоков. Дискутабельным и актуальным остается вопрос о том, на какой именно участок организма больного и какой блок использовать с минимальными рисками для пациента.

Цель работы – осуществить обзор и анализ современных источников информации в сфере анестезиологии, интенсивной терапии и регионарной анестезии; определить место erector spine plane (ESP) блока среди других фасциальных блоков, показать мировой опыт и особенности использования ESP-блока при различных патологических состояниях и при различных оперативных вмешательствах.

Ключевые слова:
erector spine plane block, регионарная анестезия, мультимодальная анестезия, межфасциальные блоки, местные анестетики.

Запорожский медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 115-122

Главный и неизменный приоритет в работе анестезиолога – безопасность пациента и принцип не навредить больному. Огромный спектр регионарных методов обезболивания пользуется популярностью среди анестезиологов и intensivists, но до сих пор не выяснено, какой из них так же безопасен, как и эффективен.

Выводы. ESP-блок – универсальный, эффективный и относительно простой метод регионарной анестезии, действительно улучшает результаты лечения пациента и уменьшает количество интра- и послеоперационных осложнений.

Сучасні підходи до анестезіологічного забезпечення хірургічних утручань мають тенденцію до максимального обмеження використання наркотичних анальгетиків із досягненням максимального комфорту пацієнта в післяопераційному періоді. Крім відносно незначних, на перший погляд, ускладнень опіатів (нудота, блювота, парез кишківника), визначають набагато небезпечніші побічні впливи, що можуть призвести до летального наслідку: післяопераційне пригнічення дихання, побічні ефекти на системну гемодинаміку, коронарний і церебральний кровообіг. Використання стандартних рутинних доз опіатів може асоціюватися з післяопераційною гіпералгезією та підвищеною потребою у знеболюванні, що часто призводить до формування хронічного больового синдрому [1].

Одне з основних досягнень останніх років – глобальне розроблення та імплементація протоколів ERAS, що ґрунтуються на мультидисциплінарному підході до передопераційної підготовки, інтраопераційного ведення та післяопераційної реабілітації з використанням мультимодальної та епідуральної анестезії [2]. Незважаючи на ефективність, епідуральна анестезія має низку небезпечних ускладнень [3] та обмежень у використанні, особливо в пацієнтів, які отримують антикоагулянти [4]. Не применшуючи ефективність і користь епідуральної анестезії для пацієнта, його комфорту в післяопераційному періоді, розглядаємо альтернативні варіанти блокади периферичних нервових сплетень як компонента мультимодального підходу до знеболювання в періопераційному періоді.

Мета роботи

Здійснити огляд та аналіз сучасних джерел інформації у сфері анестезіології, інтенсивної терапії та регіонарної анестезії; визначити місце егектор spine plane (ESP) блока серед інших фасціальних блоків, показати світовий досвід та особливості використання ESP-блока при різних патологічних станах та при різних оперативних утручаннях.

Регіонарна анестезія може бути ефективним компонентом мультимодальної анестезії [5] та покращити результати лікування пацієнта, зменшити ризики розвитку хронічного післяопераційного болю [6]. Але відкритим залишається питання про те, який саме метод регіонарної анестезії найефективніший, безпечний і простий для застосування під час різних оперативних утручань. Паравертебральна блокада зарекомендувала себе як ефективний метод зменшення кількості наркотичного анальгетика та зниження післяопераційного болю [7]. Незважаючи на ефективність, паравертебральна блокада – технічно складний блок, потребує навичок і досвіду, а також спричиняє низку ускладнень, передусім пневмоторакс. Недостатньо з'ясована її ефективність під час хірургічних утручань на черевній порожнині [8]. Близьке розташування кінчика

голки до плеври для забезпечення ефективної анестезії зумовлює необхідність її чіткої візуалізації на всій довжині під час виконання паравертебрального блока (рис. 1).

З першим описом А. Н. Рафі (2001 р.) transversus abdominal plane block (TAP) розпочалась ера фасціальних блоків. Наступні – quadratus lumborum (QL) block, pectoral nerve (Pecs) block, serratus plane block тощо. Всі блокади були досить ефективними, але не всі забезпечували вісцеральний компонент анестезії. Так, із TAP-блоком знеболюються тільки шкірні гілки спінальних нервів, що проходять між внутрішнім косим м'язом і поперечним м'язом живота (рис. 2).

Виконуючи PECS і serratus блоки, знеболюють дистальні гілки плечового сплетення (long thoracic nerve, lateral pectoral nerve, medial pectoral nerve, thoracodorsal nerve), які іннервують тільки м'яз бокової та передньої стінки грудної клітки (pectoralis major muscle, pectoralis minor muscle, serratus anterior muscle, teres major muscle, subscapularis muscle, latissimus dorsi). Для досягнення достатньої аналгезії необхідно додатково заблокувати верхні міжреберні нерви; для цього треба зробити дві ін'єкції – між pectoralis major і minor, а також між pectoralis minor і serratus muscle (рис. 3).

На відміну від TAP, pecs і serratus блоків, quadratus lumborum блок забезпечує вісцеральний компонент анестезії шляхом блокади безпосередньо спінальних нервів, водночас є доволі глибоким і технічно складним. Близьке розташування нирки та очеревини робить його небезпечним щодо можливих ускладнень, як-от перфорації органів черевної порожнини (рис. 4).

У 2016 році M. Forero et al. запропонували Erector spinae plane block (ERPБ) для лікування грудного нейропатичного болю [9]. В основі методики – введення чималого об'єму анестетика між поперечним відростком хребта та м'язом-підіймачем спини (erector spinae muscle) для його поширення не тільки краніально і каудально, але й досягнення паравертебрального проміжку для забезпечення блокади вентральної гілки спінального нерва. Техніка блокади нескладна, полягає у візуалізації поперечного відростка хребта та erector spinae muscle; місце введення анестетика – над поперечним відростком, який є чітким і надійним анатомічним бар'єром між ним і плеврою чи очеревиною (рис. 5).

Робота M. Forero et al. показала необхідність визначення механізму та місця дії анестетика. Дослідження на трупах не завжди демонструють однакове поширення анестетика [10]: в усіх випадках спостерігають дорзальне поширення, вентральне – тільки в невеликій кількості кадаверів. Дослідження на живих людях із використанням контрастної речовини з наступною магнітно-резонансною томографією доводять не тільки паравертебральне поширення анестетика, але й поширення його в епідуральний простір, досягнення симпатичного ганглію [11]. Цю різницю результатів можна пояснити тим, що в живих пацієнтів під час дихання

виникає негативний плевральний тиск, що зумовлює рух erector spine muscle в бік плевральної порожнини та поліпшує поширення анестетика в паравертебральний проміжок. Ще одна можлива причина відмінностей результатів – структура міжфасціальних проміжків. У кадавера внаслідок відсутності кровообігу та часткового розкладання тіла контрастна речовина не може проникати в міжфасціальні проміжки через їхнє стоншення та спадання.

Ефективність ESP-блока показана в багатьох метааналізах, проспективних сліпих рандомізованих дослідженнях, описах клінічних випадків. Сфера застосування ESP-блока не обмежена ділянкою хребта – від шийного до сакрального відділу.

Використання ESP-блока на шийному відділі хребта дає змогу зменшити використання наркотичних анальгетиків і при оперативних утручаннях безпосередньо на шийному відділі хребта, і при операціях на верхній кінцівці [12–14].

При торакальних оперативних утручаннях ESP-блок також дає змогу зменшити кількість наркотичного анальгетика та забезпечити комфорт пацієнта в післяопераційному періоді [15]. Додаткове встановлення катетера між erector spine muscle (ESM) і поперечним відростком хребта подовжує анальгетичний ефект блокади [16].

Використання ESP-блока на високому грудному рівні (Th₂–Th₃) дає змогу забезпечити достатнє післяопераційне знеболювання та зменшити використання наркотичних анальгетиків у пацієнтів, яким виконали операцію на плечовій кістці та плечовому суглобі [17]. Описані клінічні випадки із введенням контрастної речовини між erector spine muscle та поперечним відростком Th₂–Th₃ в об'ємі 20 мл [18]. У результаті дослідження виявили глибоке поширення контрастної речовини під ESM. Комп'ютерна томографія показала медіальне ретроламінарне та паравертебральне поширення контрастної речовини з досягненням рівня C₃–C₄.

З не меншим успіхом ESP-блок почали використовувати під час оперативних утручань на черевній порожнині. Блокада була ефективною і під час операцій на верхніх відділах черевної порожнини [19], і при гінекологічних оперативних утручаннях [20]. В обох випадках блокада суттєво зменшувала біль і об'єм постопераційно використаного наркотичного анальгетика.

ESP-блок використовують також під час оперативних утручань на нижніх кінцівках. Так, доведена анальгетична інтраопераційна ефективність при ендопротезуванні кульшового суглоба навіть у старших пацієнтів із високим ризиком ускладнень [21]. Опубліковано перспективні результати досліджень щодо використання ESP-блока під час операцій на відкритому серці. Як і в попередніх дослідженнях, спостерігали зменшення об'єму післяопераційного використання опіатів, тривалості відлучення від апарата штучної вентиляції легень [22,23].

Ефективність блока доведена й у педіатрії. Встановлення катетера між ESM і поперечним відростком Th₃–Th₄ з наступним болюсним введенням місцевого анестетика показало суттєве зменшення використання морфіну в післяопераційному періоді, а також істотне зниження балів за шкалою COMFORT-B [24] під час екстубації, видалення дренажів і мобілізації [25]. ESP-блок без встановлення катетера успішно застосовують на різних

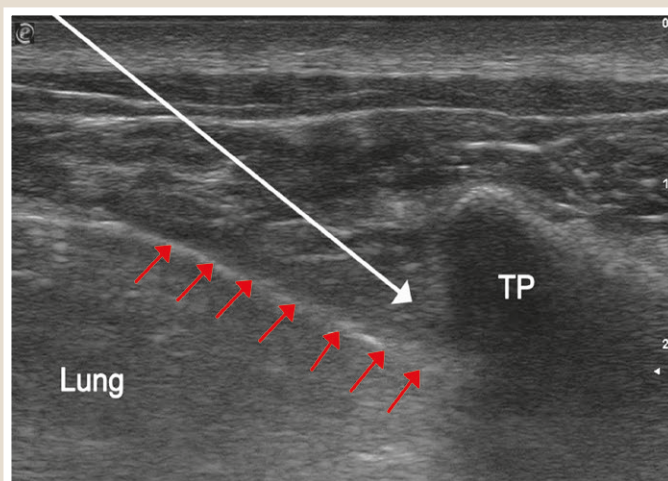


Рис. 1. Паравертебральна блокада. Білою стрілкою позначено напрям руху голки та місце введення анестетика. Червоними стрілками позначено плевру.

Lung: легеня; **TP:** поперечний відросток хребта.

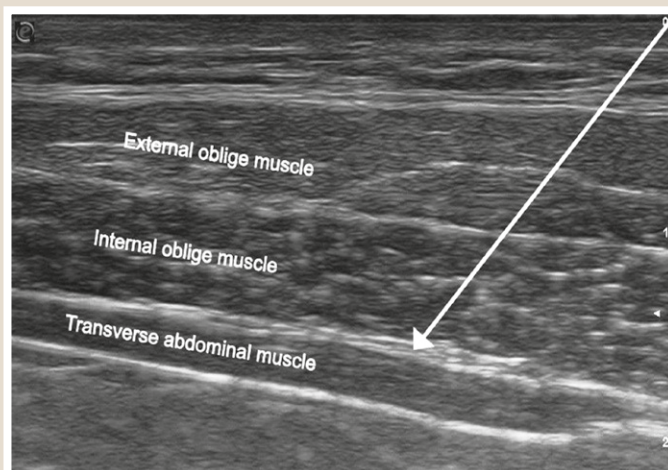


Рис. 2. TAP-блок. Білою стрілкою позначено напрям руху голки та місце введення анестетика.

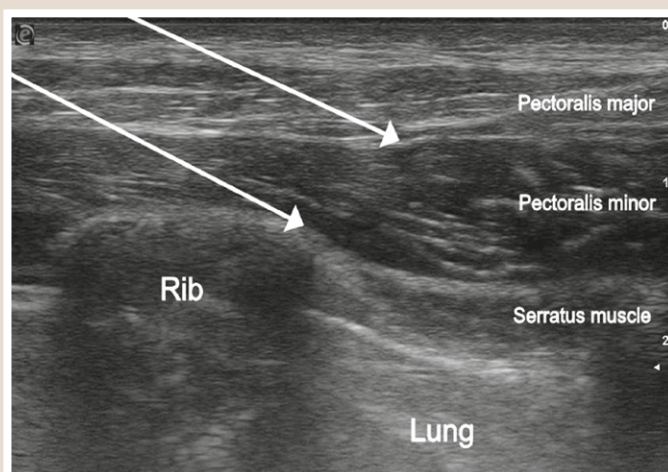


Рис. 3. PECS блок. Білими стрілками позначено напрям руху голки та місце введення анестетика.

Rib: ребро; **Lung:** легеня.

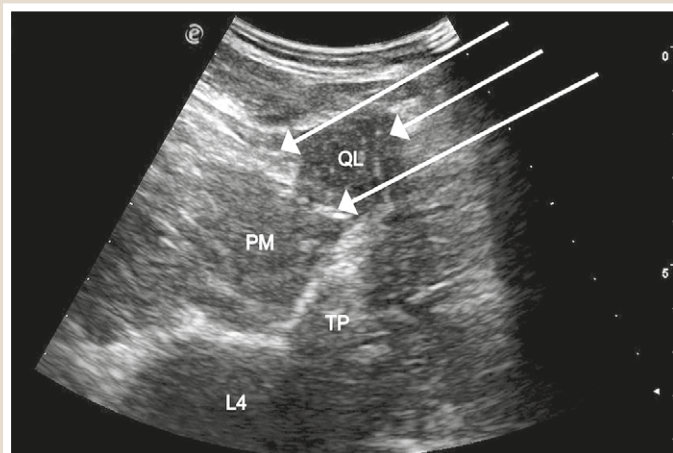


Рис. 4. Quadratus lumborum блок. Білими стрілками позначено напрям руху голки та місце введення анестетика при різних методиках блокади (зверху вниз: QL1, QL2, QL3).

QL: Quadratus lumborum muscle; **PM:** Psoas muscle; **TP:** поперечний відросток хребта; **L4:** тіло четвертого поперекового хребця.

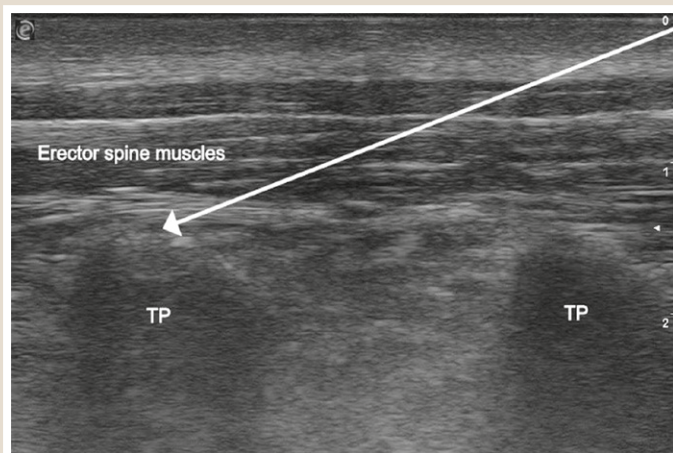


Рис. 5. Erector spinae plane блок. Білою стрілкою позначено напрям руху голки та місце введення анестетика.

TP: поперечний відросток хребта.

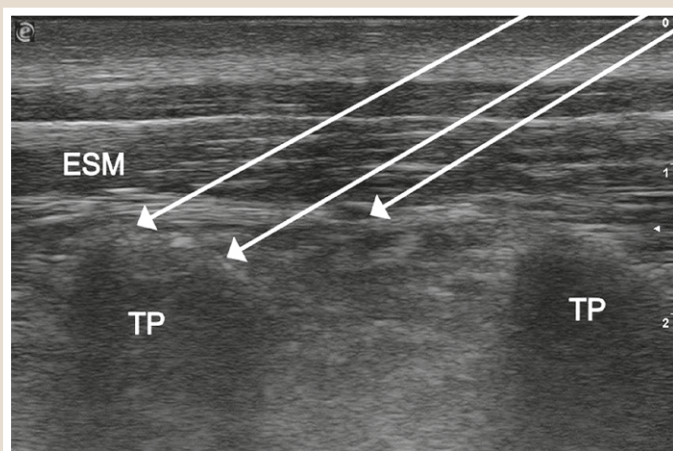


Рис. 6. Можливі місця введення анестетика під час виконання ESP-блока. Білими стрілками позначено напрям руху голки та місце введення анестетика при різних методиках блокади.

TP: поперечний відросток хребта; **ESM:** erector spine muscles.

рівнях хребта дитини (від Th₄ до S₄) з різними техніками виконання (класичний, поперечний доступ, за Аксом) при різних хірургічних патологіях (пахові грижі, крипторхізм, гідроцеле, холецистит, видалення нирки, варикоцеле, гінекологічні та торакальні оперативні втручання) [26]. Ще більш разючі результати показало подвійне сліпе проспективне рандомізоване дослідження з порівняння ESP-блока та quadratum lumborum block у дітей під час оперативних утручань у нижніх відділах живота [27]. У результаті порівняння інтенсивності болю за шкалою FLACC [28] і часу призначення першого знеболювального препарату не виявили статистично вірогідні відмінності.

ESP-блок зменшує інтенсивність болю та об'єм використаного наркотичного анальгетика у відділенні інтенсивної терапії та невідкладної медичної допомоги [29]. Показана ефективність блока при переломах ребер, травмах хребта, опіках, герпесі, ниркових кольках і гострому панкреатиті.

Одна з найперспективніших точок використання ESP-блока – оперативні втручання на хребті. Всі дослідження на трупах і на живих пацієнтах із використанням MPT підтверджують поширення анестетика до дорзальної гілки спінального нерва, який іннервує м'язи, м'які тканини, остисті та поперечні відростки хребта [30,31]. Останні дослідження використання ESP-блока показують істотне зменшення кількості наркотичних анальгетиків післяопераційно з низькими показниками больового синдрому при оперативних утручаннях на поперековому відділі хребта [32,33].

Не менш важливою є роль ESP-блока в лікуванні больового синдрому, не пов'язаного з оперативним утручанням. Чимало клінічних випадків доводять ефективність блока при міофасціальному больовому синдромі у грудному [34] та поперековому відділі хребта [35,36]. Значне поширення анестетика краніально та каудально дає змогу успішно застосовувати блок під час лікування постгерпетичної невралгії за умови, що процедура виконана на неінфікованому рівні [37]. Описано випадок успішного використання ESP-блока у вагітної з шийним радикулопатичним болем [38].

Отже, не викликає сумнівів універсальність, ефективність і безпечність ESP-блока. Але які саме механізми дії забезпечують такі результати? Враховуючи наведені відомості, визначають такі механізми дії:

1. Пряма дія анестетика в місці введення на дорзальну гілку спінального нерва. Таке поширення забезпечує адекватну інтраопераційну анестезію та післяопераційну аналгезію під час усіх оперативних утручань на хребті;

2. Досягнення анестетиком вентральної гілки спінального нерва через реберно-хребцеві зв'язки (costovertebral ligament). Блокада цієї гілки забезпечує вісцеральний компонент анестезії та дає змогу використовувати блок під час оперативних утручань на грудній клітці та черевній порожнині;

3. Системна абсорбція та аналгезія. Навіть без перевищення максимальної разової дози, анестетик повільно всмоктується та потрапляє в плазму пацієнта. Метааналіз, здійснений у 2017 році у Новій Зеландії, показав дозозалежне накопичення анестетика в плазмі протягом тривалого часу після TAP-блока та блока прямого м'яза живота [39].

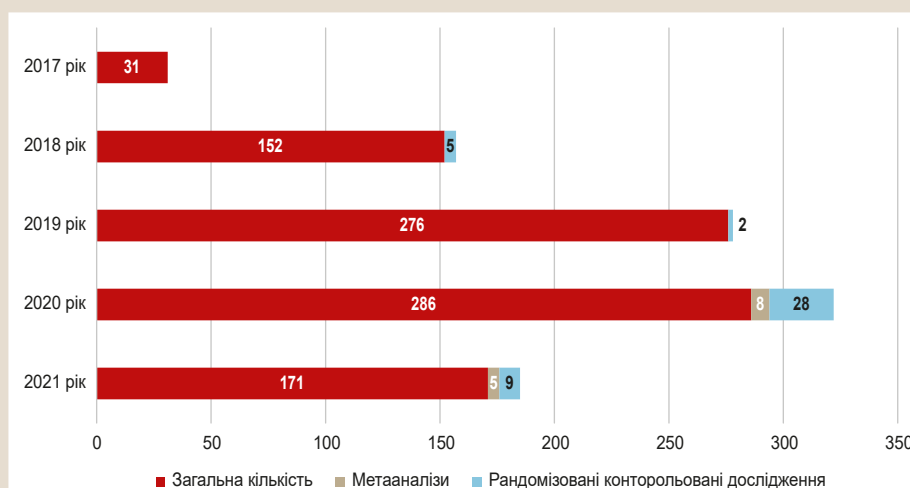


Рис. 7. Кількість опублікованих статей на PubMed.gov щодо ESP-блока у 2017–2021 роках.

Розуміння механізму дії ESP-блока дає змогу модифікувати дозу анестетика та місце його введення. Оскільки блок дозозалежний від анестетика, тобто різний об'єм розчину по-різному поширюється в організмі людини [40] та блокує різні гілки спінального нерва, можна зменшити об'єм анестетика на одне введення під час оперативних втручань на хребті. Це дасть змогу зробити кілька ін'єкцій невеликим об'ємом, але на кількох рівнях для блокади більшої довжини хребта. Якщо є потреба в блокаді вісцеральної гілки спінального нерва, необхідна одна або дві ін'єкції на одному рівні хребта, але з більшим об'ємом анестетика. Не менше значення має введення під час виконання блокади анестетика. Якщо розмістити кінчик голки безпосередньо на вершині поперекового відростка, анестетик із більшою імовірністю заблокує дорзальну гілку спінального нерва. Якщо кінчик голки змістити дещо глибше або далі від поперечного відростка, анестетик із більшою імовірністю досягне вентральної гілки спінального нерва (рис. 6).

На початку розвитку основних принципів і засад мультимодальної анестезії спілкою ERAS основні напрями дослідження передбачали вивчення ефективності та безпеки епідуральної анестезії як основного регіонарного компонента мультимодального підходу до знеболювання, а також комбінації різних ненаркотичних препаратів для комплексного впливу на ноцицепцію [41].

Нині здійснюють різні за дизайном дослідження, де для порівняння використовують саме ESP-блок як регіонарний компонент мультимодальної анестезії. Результати цих робіт демонструють не тільки достатній анагетичний ефект блока, але й рекомендують його як компонент мультимодальної анестезії [42] та впроваджують ESP-блок у щоденну рутинну практику мультимодального знеболювання [43,44]. Інші дослідження рекомендують використання ESP-блока як компонента мультимодальної анестезії не тільки внаслідок зменшення кількості використаного наркотичного анальгетика, але й через те, що блокада зменшує тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень, пришвидшує мобілізацію пацієнта та зменшує кількість післяопераційних побічних явищ [45].

Здійснений у 2019 році в Іспанії аналіз фахової літератури, що охопив 368 джерел, показав не тільки

ефективність ESP-блока в лікуванні гострого та хронічного болю, але й низький рівень ускладнень [46]. Описано тільки один випадок розвитку пневмотораксу, а також по одному випадку моторного блока та недостатнього знеболювання. Як і в попередніх роботах, автори пропонують використання ESP-блока як компонента мультимодальної анестезії.

Залишається невирішеним питання щодо достатньої кількості місцевого анестетика та його концентрації для досягнення ефективної анестезії. Враховуючи, що блокують лише чутливі нервові волокна, чи впливає збільшення концентрації місцевого анестетика на ефективність блока? Чи пропорційно збільшується кількість заблокованих дерматомів зі збільшенням об'єму анестетика? Дискусійним залишається питання і про те, на якому рівні хребта виконувати блокаду для конкретного оперативного втручання. Не до кінця вивчено проблему супутньої антикоагулянтної терапії – чи потрібно скасовувати та за скільки часу необхідно припинити приймання антикоагулянтів? Немає даних щодо безпечної тривалості пролонгованої інфузії місцевого анестетика під egestor spine muscle через встановлений катетер. Ці та інші питання потребують дослідження та аналізу результатів.

Висновки

ESP-блок – універсальний та ефективний метод лікування гострого та хронічного болю з низьким ризиком виникнення ускладнень блокади, його можна використовувати як компонент мультимодальної анестезії.

Перспективи подальших досліджень. Пошуки місць використання продовжуються, і актуальність вивчення та застосування блока посилюється. Так, статистика опублікованих статей, що стосуються ESP-блока, на PubMed.gov перевищує 700, їхня кількість зростає, але відсоток метааналізів і рандомізованих контрольованих досліджень – невеликий (рис. 7).

Отже, дослідження ефективності блока та механізмів впливу анестетика на нервові шляхи потребує продовження пошуків. Крім того, чимала кількість досліджень зареєстрована на сайті clinicaltrials.gov, і більшість із них зараз на стадії набору пацієнтів. Одне

з них – наше, що здійснюється на базі Рівненської обласної лікарні (NCT04697498), також перебуває на стадії набору пацієнтів. Уже отримали проміжні результати, і вони доволі показові та обнадійливі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.05.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 19.09.2021

Відомості про автора:

Барса М. М., лікар-анестезіолог, відділення анестезіології та інтенсивної терапії, КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка»; аспірант, асистент за сумісництвом, каф. анестезіології та інтенсивної терапії факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2578-4935

Information about author:

Barsa M. M., MD, anesthesiologist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Municipal Enterprise "Rivne Regional Clinical Hospital named after Yuriy Semenyuk" Rivne Regional Council; PhD student, part-time Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Барса М. Н., врач-анестезиолог, отделение анестезиологии и интенсивной терапии, КП «Ровенская областная клиническая больница имени Юрия Семенюка»; аспирант, ассистент по совместительству, каф. анестезиологии и интенсивной терапии факультета последипломного образования, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] de Boer H. D., Dettriche O., Forget P. Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2017. Vol. 31. Issue 4. P. 499-504. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.07.002>
- [2] Multimodal Approaches to Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery Pathways / E. M. Helander et al. *International Anesthesiology Clinics*. 2017. Vol. 55. Issue 4. P. 51-69. <https://doi.org/10.1097/AIA.0000000000000165>
- [3] Anatomical complications of epidural anesthesia: A comprehensive review / P. Maddali et al. *Clinical Anatomy*. 2017. Vol. 30. Issue 3. P. 342-346. <https://doi.org/10.1002/ca.22831>
- [4] Epidural Hematoma: Vigilance beyond Guidelines / N. M. Bhorkar et al. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 22. Issue 7. P. 555-557. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_71_18
- [5] Wardhan R., Chelly J. Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. P. 2065. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12286.1>
- [6] Reddi D. Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia*. 2015. Vol. 71. Issue S1. P. 64-71. <https://doi.org/10.1111/anae.13306>
- [7] Paravertebral Blocks: Anatomical, Practical, and Future Concepts / A. Pawa, T. Wojcikiewicz, A. Barron, K. El-Boghdady. *Current Anesthesiology Reports*. 2019. Vol. 9. Issue 3. P. 263-270. <https://doi.org/10.1007/s40140-019-00328-x>
- [8] El-Boghdady K., Madjdpour C., Chin K. J. Thoracic paravertebral blocks in abdominal surgery – a systematic review of randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*. 2016. Vol. 117. Issue 3. P. 297-308. <https://doi.org/10.1093/bja/aew269>
- [9] The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain / M. Forero et al. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2016. Vol. 41. Issue 5. P. 621-627. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000451>
- [10] Unpredictable Injectate Spread of the Erector Spinae Plane Block in Human Cadavers / K. Dautzenberg et al. *Anesthesia & Analgesia*. 2019. Vol. 129. Issue 5. P. e163-e166. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000004187>
- [11] Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study / A. Schwartzmann, P. Peng, M. A. Maciel, M. Forero. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2018. Vol. 65. Issue 10. P. 1165-1166. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1187-y>
- [12] Cervical erector spinae plane block catheter for shoulder disarticulation surgery / H. Hamadnalla et al. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2019. Vol. 66. Issue 9. P. 1129-1131. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01421-9>
- [13] Perioperative analgesia with erector spinae plane block for cervical spine instrumentation surgery / A. Goyal, S. Kamath, P. Kalgudi, M. Krishnakumar. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2020. Vol. 14. Issue 2. P. 263-264. https://doi.org/10.4103/sja.sja_654_19
- [14] Diwan S. ESRA19-0310 Bilateral ultrasound guided cervical erector spinae plane catheters for posterior cervical spine fusion. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2019. Vol. 44. Supl. 1. P. A209. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-esraabs2019.359>
- [15] Efficacy of an Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block for Postoperative Analgesia Management After Video-Assisted Thoracic Surgery: A Prospective Randomized Study / B. Ciftci et al. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2020. Vol. 34. Issue 2. P. 444-449. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.04.026>
- [16] Multimodal analgesia with multiple intermittent doses of erector spinae plane block through a catheter after total mastectomy: a retrospective observational study / B. Hong et al. *Korean Journal of Pain*. 2019. Vol. 32. Issue 3. P. 206-214. <https://doi.org/10.3344/kjp.2019.32.3.206>
- [17] High Thoracic Erector Spinae Plane Block for Arthroscopic Shoulder Surgery: A Randomized Prospective Double-Blind Study / B. Ciftci et al. *Pain Medicine*. 2020. Vol. 22. Issue 4. P. 776-783. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa359>
- [18] Diwan S., Nair A. Erector Spinae Plane Block for Proximal Shoulder Surgery: A Phrenic Nerve Sparing Block! *Turkish Journal of Anaesthesiology & Reanimation*. 2020. Vol. 48. Issue 4. P. 331-333. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.55047>
- [19] The Effects of Erector Spinae Plane Block in Terms of Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / C.-H. Koo, J.-Y. Hwang, H.-J. Shin, J.-H. Ryu. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. Issue 9. P. 2928. <https://doi.org/10.3390/jcm9092928>
- [20] Erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy: a randomized controlled study original study / M. A. Hamed et al. *Journal of Pain Research*. 2019. Vol. 12. P. 1393-1398. <https://doi.org/10.2147/jpr.s196501>
- [21] Lumbar Erector Spinae Plane Block as a Main Anesthetic Method for Hip Surgery in High Risk Elderly Patients: Initial Experience with a Magnetic Resonance Imaging / A. Ahiskalioglu et al. *The Eurasian Journal of Medicine*. 2020. Vol. 52. Issue 1. P. 16-20. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.19224>
- [22] Noss C., Anderson K. J., Gregory A. J. Erector Spinae Plane Block for Open-Heart Surgery: A Potential Tool for Improved Analgesia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019. Vol. 33. Issue 2. P. 376-377. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.07.015>
- [23] Bilateral Erector Spinae Plane Block for Acute Post-Surgical Pain in Adult Cardiac Surgical Patients: A Randomized Controlled Trial / S. N. Krishna et al. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019. Vol. 33. Issue 2. P. 368-375. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.05.050>
- [24] Pain Assessment Practices in the Pediatric Intensive Care Unit / E. Lares et al. *Journal of Pediatric Nursing*. 2019. Vol. 48. P. 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.07.005>
- [25] Bilateral ultrasound-guided thoracic erector spinae plane blocks using a programmed intermittent bolus improve opioid-sparing postoperative analgesia in pediatric patients after open cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / P. Macaire et al. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2020. Vol. 45. Issue 10. P. 805-812. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101496>
- [26] Aksu C., Gurkan Y. Defining the Indications and Levels of Erector Spinae Plane Block in Pediatric Patients: A Retrospective Study of Our Current Experience. *Cureus*. 2019. Vol. 11. Issue 8. P. e5348. <https://doi.org/10.7759/cureus.5348>
- [27] Erector Spinae Plane Block vs Quadratus Lumborum Block for pediatric lower abdominal surgery: A double blinded, prospective, and randomized trial / C. Aksu et al. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2019. Vol. 57. P. 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.03.006>
- [28] The Psychometric Properties of the FLACC Scale Used to Assess Procedural Pain / D. J. Crellin et al. *The Journal of Pain*. 2018. Vol. 19. Issue 8. P. 862-872. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.02.013>
- [29] Abdelhamid K., ElHawary H., Turner J. P. The Use of the Erector Spinae Plane Block to Decrease Pain and Opioid Consumption in

- the Emergency Department: A Literature Review. *The Journal of Emergency Medicine*. 2020. Vol. 58. Issue 4. P. 603-609. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.02.022>
- [30] Evaluating the extent of lumbar erector spinae plane block: an anatomical study / M. W. Harbell et al. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2020. Vol. 45. Issue 8. P. 640-644. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101523>
- [31] Is high volume lumbar erector spinae plane block an alternative to transforaminal epidural injection? Evaluation with MRI / M. Celik, S. Tulgar, A. Ahiskalioglu, F. Alper. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2019. Vol. 44. Issue 9. P. 906-907. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100514>
- [32] Efficacy of the Erector Spinae Plane Block for Lumbar Spinal Surgery: A Retrospective Study / H. Ueshima, M. Inagaki, T. Toyone, H. Otake. *Asian Spine Journal*. 2019. Vol. 13. Issue 2. P. 254-257. <https://doi.org/10.31616/asj.2018.0114>
- [33] Bilateral Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block for Postoperative Analgesia in Lumbar Spine Surgery: A Randomized Control Trial / S. Singh, N. K. Choudhary, D. Lalin, V. K. Verma. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2019. Vol. 32. Issue 4. P. 330-334. <https://doi.org/10.1097/ana.0000000000000603>
- [34] Piraccini E., Corso R. M., Maitan S. Ultrasound guided erector spinae plane block for myofascial pain syndrome. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2019. Vol. 57. P. 121. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.04.016>
- [35] The association of erector spinae plane block and ultrasound guided dry needling could be a winning strategy for long-term relief of chronic musculoskeletal pain / P. Fusco et al. *Minerva Anestesiologica*. 2019. Vol. 85. Issue 10. P. 1138-1139. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.19.13575-4>
- [36] Erector spinae plane block for myofascial pain syndrome: only a short-term relief? / E. Piraccini et al. *Minerva Anestesiologica*. 2020. Vol. 86. Issue 8. P. 888-890. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.20.14523-1>
- [37] Anesthetic Techniques: Focus on Lumbar Erector Spinae Plane Block / S. Tulgar et al. *Local and Regional Anesthesia*. 2020. Vol. 13. P. 121-133. <https://doi.org/10.2147/lra.s233274>
- [38] The erector spinae plane block for radicular pain during pregnancy / C. E. Restrepo-Garcés, J. Urrego, C. Mejía-Loaiza, L. Giraldo. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2019. Vol. 39. P. 143-144. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.02.009>
- [39] Systematic review of the systemic concentrations of local anaesthetic after transversus abdominis plane block and rectus sheath block / J. Rahiri et al. *British Journal of Anaesthesia*. 2017. Vol. 118. Issue 4. P. 517-526. <https://doi.org/10.1093/bja/aex005>
- [40] The ultrasound-guided retrolaminar block: volume-dependent injectate distribution / M. Damjanovska, T. Stopar Pintaric, E. Cvetko, K. Vlaskov. *Journal of Pain Research*. 2018. Vol. 11. P. 293-299. <https://doi.org/10.2147/jpr.s153660>
- [41] Brown E. N., Pavone K. J., Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*. 2018. Vol. 127. Issue 5. P. 1246-1258. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000003668>
- [42] Postoperative Analgesic Efficacy of the Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block in Patients Undergoing Lumbar Spinal Decompression Surgery: A Randomized Controlled Study / A. M. Yayik et al. *World Neurosurgery*. 2019. Vol. 126. P. e779-e785. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.149>
- [43] Evaluation of adding the Erector spinae plane block to standard anesthetic care in patients undergoing posterior lumbar interbody fusion surgery / R. van den Broek et al. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. Issue 1. P. 7631. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87374-w>
- [44] Chin K. J., Lewis S. Opioid-free Analgesia for Posterior Spinal Fusion Surgery Using Erector Spinae Plane (ESP) Blocks in a Multimodal Anesthetic Regimen. *Spine*. 2019. Vol. 44. Issue 6. P. E379-E383. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002855>
- [45] Ultrasound-Guided Continuous Thoracic Erector Spinae Plane Block Within an Enhanced Recovery Program Is Associated with Decreased Opioid Consumption and Improved Patient Postoperative Rehabilitation After Open Cardiac Surgery – A Patient-Matched, Controlled Before-and-After Study / P. Macaire et al. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019. Vol. 33. Issue 6. P. 1659-1667. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.11.021>
- [46] The erector spinae plane block: a narrative review / P. Kot et al. *Korean Journal of Anesthesiology*. 2019. Vol. 72. Issue 3. P. 209-220. <https://doi.org/10.4097/kja.d.19.00012>
- modal Approaches to Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery Pathways. *International Anesthesiology Clinics*, 55(4), 51-69. <https://doi.org/10.1097/AIA.0000000000000165>
- [3] Maddali, P., Moisi, M., Page, J., Chamiraju, P., Fisahn, C., Oskouian, R., & Tubbs, R. S. (2017). Anatomical complications of epidural anesthesia: A comprehensive review. *Clinical Anatomy*, 30(3), 342-346. <https://doi.org/10.1002/ca.22831>
- [4] Bhorkar, N. M., Dhansura, T. S., Tarawade, U. B., & Mehta, S. S. (2018). Epidural Hematoma: Vigilance beyond Guidelines. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 22(7), 555-557. https://doi.org/10.4103/ijccm.ijccm_71_18
- [5] Wardhan, R., & Chelly, J. (2017). Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research*, 6, 2065. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12286.1>
- [6] Reddi, D. (2016). Preventing chronic postoperative pain. *Anaesthesia*, 71(S1), 64-71. <https://doi.org/10.1111/anae.13306>
- [7] Pawa, A., Wojcikiewicz, T., Barron, A., & El-Boghdady, K. (2019). Paravertebral Blocks: Anatomical, Practical, and Future Concepts. *Current Anesthesiology Reports*, 9(3), 263-270. <https://doi.org/10.1007/s40140-019-00328-x>
- [8] El-Boghdady, K., Madjdpour, C., & Chin, K. J. (2016). Thoracic paravertebral blocks in abdominal surgery – a systematic review of randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia*, 117(3), 297-308. <https://doi.org/10.1093/bja/aew269>
- [9] Forero, M., Adhikary, S. D., Lopez, H., Tsui, C., & Chin, K. J. (2016). The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 41(5), 621-627. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000451>
- [10] Dautzenberg, K., Zegers, M. J., Bleeker, C. P., Tan, E., Vissers, K., van Geffen, G. J., & van der Wal, S. (2019). Unpredictable Injectate Spread of the Erector Spinae Plane Block in Human Cadavers. *Anesthesia & Analgesia*, 129(5), e163-e166. <https://doi.org/10.1213/ANE.00000000000004187>
- [11] Schwartzmann, A., Peng, P., Maciel, M. A., & Forero, M. (2018). Mechanism of the erector spinae plane block: insights from a magnetic resonance imaging study. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 65(10), 1165-1166. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1187-y>
- [12] Hamadnalla, H., Elsharkawy, H., Shimada, T., Maheshwari, K., Esa, W., & Tsui, B. (2019). Cervical erector spinae plane block catheter for shoulder disarticulation surgery. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 66(9), 1129-1131. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01421-9>
- [13] Goyal, A., Kamath, S., Kalgudi, P., & Krishnakumar, M. (2020). Perioperative analgesia with erector spinae plane block for cervical spine instrumentation surgery. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 14(2), 263-264. https://doi.org/10.4103/sja.sja_654_19
- [14] Diwan, S. (2019). ESRA19-0310 Bilateral ultrasound guided cervical erector spinae plane catheters for posterior cervical spine fusion. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 44(Suppl. 1), Article A209. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-esraabs2019.359>
- [15] Ciftci, B., Ekin, M., Celik, E. C., Tukac, I. C., Bayrak, Y., & Atalay, Y. O. (2020). Efficacy of an Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block for Postoperative Analgesia Management After Video-Assisted Thoracic Surgery: A Prospective Randomized Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 34(2), 444-449. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.04.026>
- [16] Hong, B., Bang, S., Chung, W., Yoo, S., Chung, J., & Kim, S. (2019). Multimodal analgesia with multiple intermittent doses of erector spinae plane block through a catheter after total mastectomy: a retrospective observational study. *Korean Journal of Pain*, 32(3), 206-214. <https://doi.org/10.3344/kjp.2019.32.3.206>
- [17] Ciftci, B., Ekin, M., Gölboyu, B. E., Kapukaya, F., Atalay, Y. O., Kuyucu, E., & Demiraran, Y. (2020). High Thoracic Erector Spinae Plane Block for Arthroscopic Shoulder Surgery: A Randomized Prospective Double-Blind Study. *Pain Medicine*, 22(4), 776-783. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa359>
- [18] Diwan, S., & Nair, A. (2020). Erector Spinae Plane Block for Proximal Shoulder Surgery: A Phrenic Nerve Sparing Block! *Turkish Journal of Anesthesiology & Reanimation*, 48(4), 331-333. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.55047>
- [19] Koo, C. -H., Hwang, J. -Y., Shin, H. -J., & Ryu, J. -H. (2020). The Effects of Erector Spinae Plane Block in Terms of Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), Article 2928. <https://doi.org/10.3390/jcm9092928>
- [20] Hamed, M. A., Goda, A. S., Basony, M. M., Fargaly, O. S., & Ahmed Abdelhady, M. (2019). Erector spinae plane block for postoperative analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy: a randomized controlled study original study. *Journal of Pain Research*, 12, 1393-1398. <https://doi.org/10.2147/jpr.s196501>

References

- [1] de Boer, H. D., Detrich, O., & Forget, P. (2017). Opioid-related side effects: Postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 31(4), 499-504. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.07.002>
- [2] Helander, E. M., Billeaud, C. B., Kline, R. J., Emelife, P. I., Harmon, C. M., Prabhakar, A., Urman, R. D., & Kaye, A. D. (2017). Multi-

- [21] Ahiskalioglu, A., Tulgar, S., Celik, M., Ozer, Z., Alici, H. A., & Aydin, M. E. (2020). Lumbar Erector Spinae Plane Block as a Main Anesthetic Method for Hip Surgery in High Risk Elderly Patients: Initial Experience with a Magnetic Resonance Imaging. *The Eurasian Journal of Medicine*, 52(1), 16-20. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.19224>
- [22] Noss, C., Anderson, K. J., & Gregory, A. J. (2019). Erector Spinae Plane Block for Open-Heart Surgery: A Potential Tool for Improved Analgesia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 33(2), 376-377. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.07.015>
- [23] Krishna, S. N., Chauhan, S., Bhoi, D., Kaushal, B., Hasija, S., Sangdup, T., & Bisoi, A. K. (2019). Bilateral Erector Spinae Plane Block for Acute Post-Surgical Pain in Adult Cardiac Surgical Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 33(2), 368-375. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.05.050>
- [24] Laures, E., LaFond, C., Hanrahan, K., Pierce, N., Min, H., & McCarthy, A. M. (2019). Pain Assessment Practices in the Pediatric Intensive Care Unit. *Journal of Pediatric Nursing*, 48, 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.07.005>
- [25] Macaire, P., Ho, N., Nguyen, V., Phan Van, H., Dinh Nguyen Thien, K., Bringuier, S., & Capdevila, X. (2020). Bilateral ultrasound-guided thoracic erector spinae plane blocks using a programmed intermittent bolus improve opioid-sparing postoperative analgesia in pediatric patients after open cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 45(10), 805-812. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101496>
- [26] Aksu, C., & Gurkan, Y. (2019). Defining the Indications and Levels of Erector Spinae Plane Block in Pediatric Patients: A Retrospective Study of Our Current Experience. *Cureus*, 11(8), Article e5348. <https://doi.org/10.7759/cureus.5348>
- [27] Aksu, C., Şen, M. C., Akay, M. A., Baydemir, C., & Gürkan, Y. (2019). Erector Spinae Plane Block vs Quadratus Lumborum Block for pediatric lower abdominal surgery: A double blinded, prospective, and randomized trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, 57, 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.03.006>
- [28] Crellin, D. J., Harrison, D., Santamaria, N., Huque, H., & Babl, F. E. (2018). The Psychometric Properties of the FLACC Scale Used to Assess Procedural Pain. *The Journal of Pain*, 19(8), 862-872. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.02.013>
- [29] Abdelhamid, K., ElHawary, H., & Turner, J. P. (2020). The Use of the Erector Spinae Plane Block to Decrease Pain and Opioid Consumption in the Emergency Department: A Literature Review. *The Journal of Emergency Medicine*, 58(4), 603-609. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.02.022>
- [30] Harbell, M. W., Seamans, D. P., Koyyalamudi, V., Kraus, M. B., Cranner, R. C., & Langley, N. R. (2020). Evaluating the extent of lumbar erector spinae plane block: an anatomical study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 45(8), 640-644. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101523>
- [31] Celik, M., Tulgar, S., Ahiskalioglu, A., & Alper, F. (2019). Is high volume lumbar erector spinae plane block an alternative to transforaminal epidural injection? Evaluation with MRI. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, 44(9), 906-907. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-100514>
- [32] Ueshima, H., Inagaki, M., Toyone, T., & Otake, H. (2019). Efficacy of the Erector Spinae Plane Block for Lumbar Spinal Surgery: A Retrospective Study. *Asian Spine Journal*, 13(2), 254-257. <https://doi.org/10.31616/asj.2018.0114>
- [33] Singh, S., Choudhary, N. K., Lalit, D., & Verma, V. K. (2019). Bilateral Ultrasound-guided Erector Spinae Plane Block for Postoperative Analgesia in Lumbar Spine Surgery: A Randomized Control Trial. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 32(4), 330-334. <https://doi.org/10.1097/ana.0000000000000603>
- [34] Piraccini, E., Corso, R. M., & Maitan, S. (2019). Ultrasound guided erector spinae plane block for myofascial pain syndrome. *Journal of Clinical Anesthesia*, 57, Article 121. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.04.016>
- [35] Fusco, P., De Paolis, V., De Sanctis, F., Di Carlo, S., Petrucci, E., & Marinangeli, F. (2019). The association of erector spinae plane block and ultrasound guided dry needling could be a winning strategy for long-term relief of chronic musculoskeletal pain. *Minerva Anestesiologica*, 85(10), 1138-1139. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.19.13575-4>
- [36] Piraccini, E., Calli, M., Taddei, S., Byrne, H., Rocchi, M., & Maitan, S. (2020). Erector spinae plane block for myofascial pain syndrome: only a short-term relief? *Minerva Anestesiologica*, 86(8), 888-890. <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.20.14523-1>
- [37] Tulgar, S., Aydin, M. E., Ahiskalioglu, A., De Cassai, A., & Gurkan, Y. (2020). Anesthetic Techniques: Focus on Lumbar Erector Spinae Plane Block. *Local and Regional Anesthesia*, 13, 121-133. <https://doi.org/10.2147/lra.s233274>
- [38] Restrepo-Garcés, C. E., Urrego, J., Mejia-Loaiza, C., & Giraldo, L. (2019). The erector spinae plane block for radicular pain during pregnancy. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 39, 143-144. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.02.009>
- [39] Rahiri, J., Tuhoe, J., Svirskis, D., Lightfoot, N. J., Lirk, P. B., & Hill, A. G. (2017). Systematic review of the systemic concentrations of local anaesthetic after transversus abdominis plane block and rectus sheath block. *British Journal of Anaesthesia*, 118(4), 517-526. <https://doi.org/10.1093/bja/aex005>
- [40] Damjanovska, M., Stopar Pintaric, T., Cvetko, E., & Vlaskov, K. (2018). The ultrasound-guided retrolaminar block: volume-dependent injectate distribution. *Journal of Pain Research*, 11, 293-299. <https://doi.org/10.2147/jpr.s153660>
- [41] Brown, E. N., Pavone, K. J., & Naranjo, M. (2018). Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*, 127(5), 1246-1258. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003668>
- [42] Yayik, A. M., Cesur, S., Ozturk, F., Ahiskalioglu, A., Ay, A. N., Celik, E. C., & Karaavci, N. C. (2019). Postoperative Analgesic Efficacy of the Ultrasound-Guided Erector Spinae Plane Block in Patients Undergoing Lumbar Spinal Decompression Surgery: A Randomized Controlled Study. *World Neurosurgery*, 126, e779-e785. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.149>
- [43] van den Broek, R., van de Geer, R., Schepel, N. C., Liu, W. Y., Bouwman, R. A., & Versyck, B. (2021). Evaluation of adding the Erector spinae plane block to standard anesthetic care in patients undergoing posterior lumbar interbody fusion surgery. *Scientific Reports*, 11(1), Article 7631. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87374-w>
- [44] Chin, K. J., & Lewis, S. (2019). Opioid-free Analgesia for Posterior Spinal Fusion Surgery Using Erector Spinae Plane (ESP) Blocks in a Multimodal Anesthetic Regimen. *Spine*, 44(6), E379-E383. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002855>
- [45] Macaire, P., Ho, N., Nguyen, T., Nguyen, B., Vu, V., Quach, C., Roques, V., & Capdevila, X. (2019). Ultrasound-Guided Continuous Thoracic Erector Spinae Plane Block Within an Enhanced Recovery Program Is Associated with Decreased Opioid Consumption and Improved Patient Postoperative Rehabilitation After Open Cardiac Surgery – A Patient-Matched, Controlled Before-and-After Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 33(6), 1659-1667. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.11.021>
- [46] Kot, P., Rodriguez, P., Granell, M., Cano, B., Rovira, L., Morales, J., Broseta, A., & Andrés, J. (2019). The erector spinae plane block: a narrative review. *Korean Journal of Anesthesiology*, 72(3), 209-220. <https://doi.org/10.4097/kja.d.19.00012>

Мікробіом кишечника як таргетний орган під час діагностики та лікування нервово-психічних розладів і захворювань (огляд літератури)

В. В. Мінухін^{id C,E,F}, О. В. Книш^{id *A-E}, Л. А. Ждамарова^{id B-D}, Г. М. Большакова^{id B-D}, Ю. В. Войда^{id B-D}

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України», м. Харків

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

Мета роботи – аналіз відомостей фахової літератури, що стосуються дослідження зв'язку між змінами складу, метаболічної активності кишкової мікробіоти та розвитком психоневрологічних розладів, захворювань.

Результати. Незважаючи на різний етіопатогенез, клінічні прояви, нервово-психічні розлади і захворювання мають спільні патогенетичні ланки: кишковий дисбіоз зі збідненням мікробного різноманіття, збільшенням представництва «прозапальних» таксонів і зміною метаболізму кишкової мікробіоти; порушення мукозального бар'єра та збільшення проникності стінки кишечника; активація імунної відповіді з розвитком системного запалення та нейрозапалення; порушення нервових, ендокринних, метаболічних механізмів передачі сигналів у межах осі кишечник – мозок. Специфічні зміни складу, метаболічної активності кишкової мікробіоти – біомаркери або додаткові діагностичні критерії при деяких психоневрологічних захворюваннях. Позитивний ефект мають терапевтичні підходи, що спрямовані на корекцію складу й метаболічної активності мікробіоти кишечника, – фекальна трансплантація, застосування психобіотиків і нейроактивних похідних пробіотичних бактерій.

Висновки. Механізми впливу конкретних мікроорганізмів та їхніх дериватів на функціональну активність ЦНС потребують продовження вивчення. Мікробіом кишечника потрібно розглядати як таргетний орган під час діагностики, терапії нервово-психічних розладів і захворювань. Мікробіомний підхід сприяє ранній діагностиці та прогнозуванню тяжкості їхнього перебігу. Спрямовання на корекцію складу та функціональної активності кишкової мікробіоти – перспективна стратегія підвищення ефективності лікування психоневрологічної патології.

Ключові слова:

вісь кишечник – мозок, кишкова мікробіота, дисбіоз, нейрозапалення, психобіотики, фекальна трансплантація, нейроактивні мікробні метаболіти.

Запорізький медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 123-131

*E-mail:
knysh_oksana@ukr.net

Gut microbiome as a target organ in diagnosis and treatment of neuropsychiatric disorders and diseases (a literature review)

V. V. Minukhin, O. V. Knysh, L. A. Zhdamarova, H. M. Bolshakova, Yu. V. Voida

The aim: analysis of literature data concerning the study on the relationship between changes in the composition, metabolic activity of the intestinal microbiota and the development of neuropsychiatric disorders and diseases.

Results. Despite the different etiopathogenesis and clinical manifestations, neuropsychiatric disorders and diseases share common pathogenetic links: intestinal dysbiosis with depletion of microbial diversity, an increase in the representation of “pro-inflammatory” taxa and changes in the metabolism of the intestinal microbiota; damage of the mucosal barrier and increased permeability of the intestinal wall; immune response activation with the development of systemic inflammation and neuroinflammation; impairment of the nervous, endocrine and metabolic mechanisms of signal transmission within the gut-brain axis. Specific changes in the composition and metabolic activity of the intestinal microbiota act as biomarkers or additional diagnostic criteria at some neuropsychiatric diseases. Therapeutic approaches aimed at correcting the composition and metabolic activity of the intestinal microbiota: fecal transplantation, the use of psychobiotics and neuroactive derivatives of probiotic bacteria demonstrate a positive effect.

Conclusions. The mechanisms of the specific microorganisms and their derivatives for influencing the functional activity of the central nervous system require further study. The gut microbiome should be considered as a target organ in the diagnosis and treatment of neuropsychiatric disorders and diseases. The microbiome-based approach contributes to early diagnosis and prediction of the clinical course severity. Targeting the correction of the intestinal microbiota composition and functional activity is a promising strategy for increasing the effectiveness of the neuropsychiatric pathology treatment.

Key words:

gut-brain axis, gut microbiota, dysbiosis, neuroinflammation, psychobiotics, fecal transplantation, neuroactive microbial metabolites.

Zaporozhye medical journal
2022; 24 (1), 123-131

Мікробіом кишечника как таргетный орган при диагностике и лечении нервно-психических расстройств и заболеваний (обзор литературы)

В. В. Минухин, О. В. Книш, Л. А. Ждамарова, Г. М. Большакова, Ю. В. Войда

Цель работы – анализ сведений научной литературы, касающихся исследования связи между изменениями состава, метаболической активности кишечной микробиоты и развитием психоневрологических расстройств, заболеваний.

Результаты. Несмотря на разный этиопатогенез и клинические проявления, нервно-психические расстройства и заболевания имеют общие патогенетические звенья: кишечный дисбиоз с обеднением микробного разнообразия, увеличением

Ключевые слова:

ось кишечник – мозг, кишечная микробиота, дисбиоз, нейровоспаление, психобиотики, фекальная трансплантация, нейроактивные микробные метаболиты.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 123-131

представительства «провоспалительных» таксонов и изменением метаболизма кишечной микробиоты; нарушение мукозального барьера и увеличение проницаемости стенки кишечника; активация иммунного ответа с развитием системного воспаления и нейровоспаления; нарушение нервных, эндокринных и метаболических механизмов передачи сигналов в пределах оси кишечник – мозг. Специфические изменения состава и метаболической активности кишечной микробиоты – биомаркеры или дополнительные диагностические критерии при некоторых психоневрологических заболеваниях. Положительный эффект имеют терапевтические подходы, направленные на коррекцию состава и метаболической активности микробиоты кишечника: фекальная трансплантация, применение психобиотиков и нейроактивных производных пробиотических бактерий.

Выводы. Механизмы влияния конкретных микроорганизмов и их дериватов на функциональную активность ЦНС требуют дальнейшего изучения. Микробиом кишечника нужно рассматривать как таргетный орган в ходе диагностики, терапии нервно-психических расстройств и заболеваний. Микробиомный подход способствует ранней диагностике и прогнозированию тяжести их течения. Нацеливание на коррекцию состава и функциональной активности кишечной микробиоты – перспективная стратегия повышения эффективности лечения психоневрологической патологии.

To fix your brain, fix your gut

Дослідження останніх років показують значущість впливу мікробиоти кишечника на фізіологію та функції центральної нервової системи (ЦНС), зворотного впливу нервової системи на структуру та функції кишкової мікробної спільноти через вісь кишечник – мозок. Ця уявна вісь – двоспрямований комунікативний канал зв'язку між когнітивними, емоційними центрами головного мозку, нервовою системою та мікробіотою гастро-інтестинального тракту через пряму й непряму перехресну взаємодію між ендокринною (гіпоталамус – гіпофіз – наднирники), імунною та автономною нервовою системами [1–7]. З одного боку, в експериментах із залученням тварин доведено, що навіть короточасний стрес призводить до суттєвих зрушень у складі кишкової мікробиоти, спектрі її метаболітів, активності сигнальних шляхів. З іншого боку, мікробиота кишечника є ключовим регулятором осі кишечник – мозок і здатна формувати реакцію організму на стрес, суттєво впливати на настрій, мотивовану поведінку та вищі емоційно-когнітивні процеси [1,3].

Кишкова мікробиота модулює розвиток і гомеостаз нервової системи, впливає на властивості, функції мікроглії, астроцитів і нейронів через залучення імунних і нейрогуморальних шляхів регуляції [4,6,8–14]. З'ясування конкретних видів мікроорганізмів і шляхів, що опосередковують нейрогенез і мають визначальний вплив на здоров'я ЦНС, має бути предметом активних наукових досліджень, адже є необхідною передумовою розроблення нових підходів до профілактики та лікування нервово-психічних розладів, захворювань [4,15,16].

Кишкова мікробиота та нервово-психічні розлади, захворювання. Відомості фахової літератури вказують на сильну кореляцію між дисбалансом кишкової мікробиоти та нервово-психічними розладами, аутистичними, нейрозапальними і нейродегенеративними захворюваннями ЦНС [1,4,6,16–21].

Зв'язки між кишковим мікробіомом і захворюваннями ЦНС найчастіше досліджували на моделях гризунів [22]. Показано, що порушення складу кишкової мікробиоти у тварин, зокрема під впливом антибіотиків, супроводжується активацією сигнального шляху NF-κB, що призводить до системного запалення, розвитку нейрозапалення з порушенням нейрохімії, фізіології головного мозку, виявляється як зміна поведінки та пізнавальної активності. У мишей з антибіотик-індукованим дисбіозом або позбавлених асоціативної мікрофлори

спостерігають дисбаланс важливих нейромедіаторів (серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-HT), N-метил-D-аспартату (NMDA), нейротрофічного фактора мозку (BDNF), погіршення пам'яті, здатності до навчання, розпізнавання, тривожність та інші порушення емоційної поведінки [1–3,6,23,24].

За сучасними поглядами, ключова роль у патогенезі депресивного синдрому належить мікробіоті кишечника. У пацієнтів із депресією частіше виявляють нижчий рівень біфідобактерій та/або лактобактерій порівняно з контролем [25]. Важливі патогенетичні ланки – зміни складу мікробиоти під впливом психологічного або органічного стресу, порушення епітеліального бар'єра шлунково-кишкового тракту, збільшення проницкості кишкової стінки для бактерій і продуктів їхнього обміну, активація імунної відповіді з розвитком системного запалення та посиленою продукцією медіаторів запалення і на периферії, і в ЦНС, зміна низки сигнальних шляхів та експресії генів, модуляція функції мозкових центрів, мереж, що беруть участь у регуляції настрою та пізнання [1,19,26].

Накопичено великий обсяг даних, що свідчать про тісний зв'язок між змінами складу мікробиоти кишечника та розладами аутистичного спектра в дітей. Вважають, що мікроекологічні порушення – ко-фактор розвитку аутизму. Аналіз відомостей фахової літератури показує, що у таких пацієнтів поширений дисбіоз кишечника. Однак єдиний унікальний профіль мікробиоти в дітей із розладами аутистичного спектра не визначили [21,27,28]. Одні автори, досліджуючи зразки мікробіомів дванадцятипалої кишки, не виявили зміни видового різноманіття, але спостерігали збільшення кількості бактерій, що належать до роду *Burkholderia*, та зменшення кількості представників роду *Neisseria*, видів *Bacteroides*, *Escherichia coli* [29]. Інші автори повідомили про зміни структури кишкового мікробіому зі збідненням мікробного різноманіття, суттєвим збільшенням співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes*, зменшенням кількості бактерій родів *Bilophila*, *Dialister*, *Parabacteroides*, *Veillonella*, а представництво родів *Collinsella*, *Corynebacterium*, *Dorea*, *Lactobacillus*, *Caloramator*, *Sarcina*, *Akkermansia*, *Sutterellaceae*, *Enterobacteriaceae* виявилось істотно збільшеним [21,27,28]. Характерним було зменшення кількості представників видів *Bifidobacterium*, які можуть мати захисну роль при аутизмі завдяки протизапальним властивостям, а також *Enterococcus*, *Prevotella*, *Coprococcus* і роду *Veillonellaceae*, котрі відповідають за ферментацію вуглеводів [21,27]. Продукти метаболізму

бактерій родів *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Bacteroides vulgatus* і грибів *Candida albicans*, збільшення вмісту яких у мікробіомах пацієнтів з аутизмом виявляють часто, вважають важливими факторами вірулентності, що спричиняють розвиток захворювання та погіршують його перебіг [21,27,28,30]. Дисбіотичні порушення при аутизмі супроводжуються змінами спектра мікробних метаболітів і пов'язаним із цим дисбалансом нейромедіаторів. Характерне зниження рівня коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) підтверджує зв'язок захворювання зі змінами мікробіому [21,27,28].

Дослідники повідомляють, що в дітей із синдромом дефіциту уваги/гіперактивності змінений склад кишкового мікробіому зумовлює розвиток запалення низької інтенсивності, імунну дисрегуляцію та порушення функції шлунково-кишкового тракту [31]. Характерним є надмірне розростання бифідобактерій і посилення біосинтезу попередника допаміну, що позитивно корелює з клінічними проявами (наприклад, реакціями очікування негайної винагороди) [3,30]. Зміни мікробіоти кишечника при синдромі Туретта в дітей (зменшення представництва роду *Prevotella* та збільшення *Ruminococcus*) корелюють із вираженістю тиків [32].

Дослідження взаємозв'язку між розвитком дитячого нейропсихічного синдрому з гострим початком (PANS) і дитячими автоімунними нейропсихічними розладами, що пов'язані зі стрептококовими інфекціями (PANDAS) та екологією мікробіоти кишечника, показало наявність зміненої структури бактеріальної спільноти в пацієнтів із PANS/PANDAS щодо контролю. У пацієнтів молодшої вікової групи (4–8 років) виявили істотне збільшення кількості представників типу *Bacteroidetes*. Так, роди *Bacteroides*, *Odoribacter*, *Oscillospira* ідентифікували як потенційні мікробні біомаркери. Для старшої групи пацієнтів (>9 років) характерні негативна кореляція між антистрептолізином О та кількістю представників роду *Firmicutes*, позитивна кореляція між антистрептолізином О та кількістю представників роду *Odoribacter*. Крім зміни мікробних спільнот кишечника в бік переважання штамів із прозапальними властивостями, в пацієнтів спостерігали активацію імунної відповіді та порушення метаболізму КЛЖК, D-аланіну, тирозину та допаміну, тобто метаболічних шляхів, важливих для нормальної роботи мозку [33].

У пацієнтів із розсіяним склерозом у кишкових мікробіомах виявили підвищений рівень специфічних таксонів *Akkermansia muciniphila* та *Acinetobacter calcoaceticus*, що здатні індукувати запалення через стимуляцію продукції запальних цитокінів [20,34]. Введення цих бактерій від пацієнтів безмікробним мишам зі змодельованим експериментальним автоімунним енцефаломієлітом призводило до загострення процесу через посилення прозапальної Т-клітинної відповіді та ослаблення реакцій Treg [34]. Подібне посилення специфічного автоімунного нейрозапалення спостерігали після введення трансгенним мишам мікробіоти кишечника хворих на розсіяний склероз [35]. Виснаження в мікробіомах дітей із розсіяним склерозом певних «протизапальних» таксонів – ознака високого ризику рецидиву захворювання [36].

Дослідження останніх років указують на мікробіом кишечника як на важливий фактор патогенезу хвороби

Альцгеймера [7,37]. Метаболіт кишкової мікробіоти триметиламіну N-оксид (ТМАО), визначений у лікворі пацієнтів, – біомаркер, що дає змогу оцінити ризик розвитку та тяжкість перебігу захворювання [30,38]. Для мишей зі змодельованим патологічним процесом характерне збіднення мікробного різноманіття, порушення складу кишкових мікробіомів і мікробного метаболізму, що проявляється експансією *Verrucomicrobia* і *Proteobacteria*, виснаженням пулу *Ruminococcus* і *Butyricoccus*, зменшенням вмісту КЛЖК [2,39]. Повідомляють про певну роль у розвитку хвороби Альцгеймера *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Eubacterium rectale*, *Bacteroides fragilis* [37]. Активізація в умовах впливу конкретних видів мікробіоти кишечника (наприклад, бактероїдів) прозапальних сигнальних шляхів із підвищенням рівня вивільнення медіаторів запалення (iNOS, ROS, COX2 та NF-κB) у мікроглії та розвиток нейрозапалення – важлива ланка в патогенезі хвороби Альцгеймера [4,7].

Передумання гастроінтестинальних симптомів моторним неврологічним порушенням і поява патоморфологічних ознак захворювання (тілець Леві та α-синуклеїну) в нейронах кишечника до появи в нейронах мозку призвели до формулювання гіпотези, що хвороба Паркінсона починається в кишечнику й поширюється на мозок [40]. Центральна роль мікробіоти кишечника в патогенезі хвороби Паркінсона доведена в низці сучасних досліджень [17,18,40,41]. Завдяки вивченню мікробіому кишечника на глобальному, таксономічному, функціональному рівнях за допомогою методу метагеномного секвенування можна виявити захворювання в ранньому продромальному періоді. Склад мікробіоти кишечника таких пацієнтів відрізняється від здорового контролю суттєвим збільшенням вмісту бактерій із прозапальними властивостями, тісно пов'язаних із порушенням кишкового бар'єра або імунною дисфункцією (*H. pylori*, представники родин *Enterobacteriaceae*, *Akkermansia*, *Christensenellaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Tissierellaceae* тощо), збільшенням представництва *Lactobacillaceae* і *Bifidobacteriaceae*, зменшенням кількості «протизапальних» бактерій, активних продуцентів КЛЖК (*Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Pasteurellaceae* тощо) [2,18,40,41]. Виявили, що склад мікробіому кишечника залежить від тривалості захворювання. Зменшення кількості представників родини *Lachnospiraceae*, збільшення представництва родин *Lactobacillaceae* і *Christensenellaceae* пов'язані з більш несприятливим клінічним перебігом. Автори припускають, що мікробіота кишечника може бути екологічним модулятором патогенезу захворювання [17].

Порівняльні дослідження з використанням методу секвенування 16S rRNA показали істотні відмінності складу кишкового мікробіому хворих на шизофренію та здорових людей [42]. Для мікробіомів хворих характерне значуще збільшення кількості представників типу *Proteobacteria*, родів *Succinivibrio*, *Megasphaera*, *Collinsella*, *Clostridium*, *Klebsiella* і *Methanobrevibacter* із прозапальною активністю, суттєве зменшення кількості представників родів *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia*, що відповідальні за збереження бар'єрної функції кишечника. Застосувавши біоінформаційний програмний пакет PICRUST (Phylogenetic Investigation of Communities by

Reconstruction of Unobserved States), виявили: кілька метаболічних шляхів, зокрема вітаміну B₆ і жирних кислот, суттєво відрізняються у хворих на шизофренію. Автори стверджують, що відмінні ознаки складу й метаболічних шляхів слід вважати біомаркерами шизофренії та використовувати як діагностичні критерії під час прогнозування перебігу захворювання [43]. Інші дослідники вважають панель, що складається з *Aerococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Brucellaceae*, *Pasteurellaceae* та *Rikenellaceae*, достатньою, щоб відрізнити мікробіом хворого на шизофренію від здорового контролю [44].

Суперечливі результати вивчення мікробіому хворих на шизофренію, отримані різними дослідниками, та виявлена подібність змін складу кишкових мікробіомів пацієнтів із депресією та шизофренією поставили під сумнів наявність специфічного для хворих на шизофренію профілю кишкового мікробіому. Однак не викликає сумнівів негативний внесок дисбіозу в розвиток шизофренії. Про це свідчать маркери бактеріальної транслокації та кишкового, системного запалення, що виявляють у хворих на шизофренію. Дисбіоз вважають одним з імовірних етіологічних чинників розвитку захворювання, а також негативним наслідком лікування антипсихотичними засобами.

Вивчення ролі мікробіому в розвитку шизофренії тільки почалося. Для встановлення діагностичних біомаркерів захворювання необхідне вдосконалення методології здійснення досліджень, підвищення точності профілювання мікробіомів [42].

Специфічні зміни кишкового мікробіому виявили також при психоневрологічних розладах: тривожному, біполярному, obsесивно-компульсивному та харчової поведінки [3,30].

Отже, незважаючи на різну етіологію, патогенез і клінічні прояви названих нервово-психічних розладів і захворювань, спільними патогенетичними ланками для них є кишковий дисбіоз, що призводить до порушення слизового бар'єра та збільшення проникності стінки кишечника для бактерій, токсинів і метаболітів, активації імунної відповіді з вивільненням запальних цитокінів і хемокінів, розвитку системного запалення з залученням ЦНС (нейрозапалення), порушення нервових, ендокринних і метаболічних механізмів передачі сигналів у межах осі кишечник – мозок.

Корекція кишкової мікробіоти як терапевтична стратегія при нервово-психічних розладах і захворюваннях. Зважаючи на здатність мікробіотичної спільноти кишечника впливати на ЦНС через вісь кишечник – мозок і важливу роль дисбіотичних порушень у патогенезі нервово-психічних розладів і захворювань, застосували програму лікування, що передбачала маніпулювання кишковою мікробіотою.

Зменшення кількості бляшок бета-амілоїду та нейрозапалення в мозку мишей зі змодельованою хворобою Альцгеймера після тривалого лікування антибіотиками широкого спектра дії та введення фекальної мікробіоти від здорових тварин стало свідченням перспективності терапевтичної стратегії стримування розвитку хвороби шляхом корекції складу кишкової мікробіоти [4]. Про ефективність такої стратегії свідчило також полігшення перебігу змодельованої у тварин хвороби Паркінсона шляхом введення антибіотиків, бактеріальних метаболітів і фекальної мікробіоти здорових мишей або людей [41,45].

Фекальна трансплантація як метод збалансування мікробіому кишечника показала ефективність при аутизмі, синдромі Туретта й епілепсії [41,46–48], але тривалість позитивного ефекту не встановили. Дослідження з визначення оптимального способу доставки «трансплантата» та стандартів ідентифікації «здорового донора» тривають. Потенційні ризики та побічні реакції фекальної трансплантації залишаються не до кінця з'ясованими, зумовлюючи необхідність продовження досліджень у цьому напрямі [22,41].

Психобіотики. Останнім часом з'являється все більше доказів позитивного впливу пробіотичних бактерій на перебіг нервово-психічних розладів і захворювань. Встановлено, що порушення нейрогенезу можна корегувати шляхом введення комбінацій пробіотичних штамів бактерій [49]. Щоденне введення лактобактерій, біфідобактерій зменшує нейрозапалення, полегшує симптоми стресу та тривоги, супроводжується зниженням рівня кортикостерону, підвищенням рівня допаміну, серотоніну, норадреналіну в мозку тварин [2,3,15,19,23,24,50].

Позитивний вплив пробіотичних мікроорганізмів на психічне здоров'я людини підтверджено в низці клінічних досліджень. Отримали докази полігшення симптомів стресу, депресії, послаблення тривоги, покращення пам'яті та настрою завдяки їхньому впливові [3,50–52].

Є повідомлення про знижений ризик розвитку синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги в дітей, які отримували *L. rhamnosus* GG і поліпшення самоконтролю, уваги в дітей із цим синдромом у результаті лікування харчовими добавками, що містять *L. acidophilus* [53]. Додавання пробіотиків *Bacillus subtilis*, *Clostridium butyricum*, *Enterococcus* до лікування антипсихотичним препаратом призводило до суттєвого полігшення перебігу синдрому Туретта [48]. Введення пробіотиків (передусім суміші біфідобактерій, лактобактерій і стрептококів) – ефективний спосіб подолання нервово-поведінкових симптомів і дисфункцій кишечника при розладах аутистичного спектра [27].

Модифікація кишкової мікробіоти пробіотиками може сприяти лікуванню розсіяного склерозу [4]. Позитивну динаміку цього захворювання спостерігали після введення хворим пробіотика VSL3, що містить 8 штамів живих бактерій: *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. delbrueckii subspecies bulgaricus*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis* та *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*. Пробиотична суміш індукує збагачення мікробіоти кишечника видами з протизапальними ефектами [54].

У мишей зі змодельованою хворобою Альцгеймера після регулярного введення низки штамів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* спостерігали поліпшення когнітивних функцій і пам'яті [50]. Введення пробіотичних бактерій *L. johnsonii*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. casei* та *Bacterioides fragilis* мало позитивний вплив на перебіг захворювання завдяки їхній протизапальній та антиоксидантній активності [55].

Вживання пробіотичних препаратів, що містять штам *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, вплинуло на поліпшення рухових функцій у пацієнтів із хворобою Паркінсона [56]. Виявили також позитивний терапевтичний ефект для *Bacillus subtilis*, що полягав у пригніченні агрегації та стимуляції дезагрегації α -синуклеїну [41].

Результати досліджень впливу пробіотиків на перебіг шизофренії суперечливі. Позитивні ефекти від приймання пробіотичних бактерій родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* полягали в тенденції до підвищення рівня нейротрофічного фактора у крові хворих, зменшенні тривоги, депресії, поліпшенні клінічних показників за рейтинговою шкалою кількісного та структурного оцінювання позитивних і негативних психопатологічних синдромів (PANSS), підвищенні загальної антиоксидантної здатності плазми, зниженні рівня циркулюючого С-реактивного білка. Але підвищення рівня IFN- γ , IL-1R1, IL-10, IL-22 та зниження рівня TNF- α після приймання хворими *Bifidobacterium breve* A-1 протягом 4 тижнів оцінюють неоднозначно. Наприклад, підвищення рівня IL-22, що асоціюється із запальними реакціями, викликає занепокоєння [42].

Пробіотики, що мали позитивний ефект на психічне здоров'я через вплив на мікробіоту організму господаря, визначили в окрему групу пробіотичних засобів під назвою «психобіотики» [50,53]. Незважаючи на те, що нині накопичено чимало доказів здатності психобіотиків суттєво поліпшувати якість життя людей із нейropsychічними розладами й захворюваннями, для з'ясування точних механізмів дії, підтвердження ефективності й безпеки, визначення штамів, доз, схем лікування в конкретних випадках, необхідні поглиблені доклінічні, подвійні сліпі плацебо-контрольовані клінічні випробування.

Нейроактивні мікробні деривати. Комунікативний зв'язок кишкової мікробіоти з мозком підтримується через імунну, кишкову нервову систему і блукаючий нерв, метаболізм триптофану та шляхом залучення нейтроактивних мікробних дериватів (структурних компонентів, метаболітів або сигнальних молекул) [3,26,55]. З одного боку, продукти метаболізму кишкової мікробіоти відіграють важливу роль у розвитку та функціонуванні нервової системи. З іншого, мікробні метаболіти, що продукуються незбалансованою мікробіотою, беруть активну участь у розвитку нервово-психічних порушень і можуть їх посилювати [15].

До важливих нейроактивних продуктів мікробного метаболізму належать метаболіти триптофану: триптамін, кінуренін, хінолінат, індол, похідні індолу (індолацетова й індолпропіонова кислоти), серотонін і мелатонін [3,57]. Найбільшу здатність метаболізувати триптофан виявили у представників 5 асоційованих із кишечником родин: *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* (зокрема мікроорганізми родів *Clostridium*, *Burkholderia*, *Streptomyces*, *Pseudomonas* і *Bacillus*) [57].

Через метаболізм триптофану мікробіота кишечника має непрямий вплив на серотонінергічну передачу сигналів у головному мозку. Метаболізуючи триптофан, мікробіота знижує його біодоступність як субстрату, що необхідний для синтезу нейромедіаторів в організмі господаря. В результаті спостерігають пригнічення серотонінергічної медіації, котра проявляється порушенням когнітивних функцій, депресією, втому [3,57]. У «безмікробних» мишей вища концентрація триптофану поєднана з вищою концентрацією серотоніну в гіпокампі порівняно зі звичайними тваринами [2]. Дослідження мікробіомів пацієнтів з психоневрологічними захворюваннями показало високу ймовірність зв'язку між

переважанням певних шляхів метаболізму триптофану та нозологічними формами [57]. У тканині мозку хворих на шизофренію виявили підвищений рівень кінуренату, що свідчить про переважання перетворення триптофану шляхом кінуреніну. Саме з активністю кінуренату як антагоніста глутаматних рецепторів широкого спектра дії пов'язують гіпофункцію N-метил-D-аспартат-рецепторів (NMDAR) при шизофренії [42]. У пацієнтів із хворобою Паркінсона порушення метаболізму триптофану поєднане з порушенням метаболізму β -глюкуронату [30].

Окремі представники кишкової мікробіоти (*Lactobacillus* spp.) метаболізують триптофан з утворенням агоністів арильних вуглеводневих рецепторів (AHR) [55,58]. Вони характеризуються нейропротекторною активністю при нейрозапаленні. У мишей, які отримували антибіотик і мали знижений рівень агоністів AHR, спостерігали тяжчий перебіг захворювання. У тварин, які отримували метаболіти триптофану, визначили істотне ослаблення запального процесу [26]. Захисний вплив на ЦНС також мають вітаміни, що синтезуються кишковими бактеріями (K, B₂, B₉ і B₁₂) [59].

Нейромедіатори – важливі регулятори розвитку та функціонування нервової системи, від них залежить емоційний стан, функції пам'яті, навчання, збереження психічного здоров'я. Нейромедіаторні порушення відіграють важливу роль у розвитку нервово-психічних розладів і захворювань. Представники кишкової мікробної спільноти – продуценти широкого спектра нейромедіаторів, точні механізми впливу яких на організм господаря остаточно не з'ясовано [3,53,55,57]. Деякі штами *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. здатні продукувати γ -аміномасляну кислоту (ГАМК), допамін, серотонін (*L. brevis*, *B. dentium*, *L. plantarum*), ацетилхолін (*L. plantarum*, *L. odontolyticus*) та гістамін (*L. reuteri*) [55,57,58]. ГАМК, яку виробляють лакто- і біфідобактерії з глутамату натрію, є головним інгібіторним нейромедіатором. Зі здатністю *L. rhamnosus* JB-1 та *L. brevis* FPA3709 продукувати ГАМК пов'язують антидепресивний ефект після їхнього введення мишам і щурам [55]. Але надмірна продукція кишковою мікробіотою ГАМК призводить до підвищення її рівня в нейронах ЦНС і порушення формування синапсів, що супроводжується погіршенням пам'яті та депресією [37]. Представники *Escherichia* spp., *Bacillus* spp. виробляють норадреналін, який є регулятором рухових, когнітивних та ендокринних процесів. Стрептококи, ентерококи, псевдомонади, лактококи, лактобактерії, ешеріхії продукують серотонін, який контролює емоційну сферу. Штами *Lactobacillus* та *Bacillus* – продуценти ацетилхоліну, нейромедіатора, відповідального за основні функції, що пов'язані з пам'яттю та навчанням. Продукцію гістаміну, який відіграє важливу роль у порушеннях сну, забезпечують штами *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* та *Enterococcus*. Допамін, який виробляють представники родів *Escherichia*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, впливає на нейрональну сигналізацію під час депресії, тривожності, хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера [55,57].

КЛЖК, що продукуються кишковою мікробіотою (бутират, пропіонат та ацетат), впливають принаймні на дві системи молекулярної сигналізації. Вони є природними інгібіторами гістондеацетилази та активаторами специфічних рецепторів (GPR41 і GPR43), пов'язаних

із трансмембранними G-білками та відповідальних за перетворення зовнішніх сигналів у внутрішньоклітинні [2,55]. КЛЖК можуть впливати на вивільнення нейро-медіатора серотоніну з кишкових enteroхромафінних клітин і нейрозапалення через модуляцію продукції імунними клітинами запальних цитокінів, захищати гематоенцефалічний бар'єр від окисного стресу, сприяти відновленню мікроглії, запобігати допамінергічній дегенерації нейронів, стимулювати пам'ять, синаптичну пластичність [41,53,57,60–62]. Довголанцюгові жирні кислоти, зокрема арахідонова та докозагексасенова, відіграють важливу роль у розвитку та функціонуванні нервової системи. Вони є основним структурним компонентом біліпідного шару плазматичної мембрани нейрона, регулюють роботу іонних каналів, нейрорецепторів. На їхню концентрацію в мозку вдалося вплинути введенням пробіотичних штамів *B. breve*. Плазмогени (гліцерофосфоліпіди) цитоплазматичної мембрани *B. animalis subsp. lactis* виявили антиоксидантну активність при нейродегенеративних захворюваннях [55].

Надалі прогрес у вивченні впливу кишкового мікробіому на функціонування і розвиток патології центральної нервової системи та впровадження мікробіомної стратегії діагностики, лікування психоневрологічних захворювань певною мірою визначатиметься застосуванням у дослідженнях «оміксних» технологій – геноміки, транскриптоміки, метаболоміки, протеоміки, пробіогеноміки.

Висновки

1. Аналіз відомостей фахової літератури свідчить про актуальність досліджень, що поглиблюють розуміння складних зв'язків між кишковим мікробіомом і мозком. Механізми впливу конкретних мікроорганізмів та їхніх дериватів на функціональну активність ЦНС потребують продовження вивчення.

2. Мікробіом кишечника треба розглядати як цільовий орган під час діагностики, терапії нервово-психічних розладів і захворювань. Мікробіомний підхід сприяє ранній діагностиці та прогнозуванню тяжкості їхнього перебігу.

3. Спрямування на корекцію складу та функціональної активності кишкової мікробіоти – перспективна стратегія підвищення ефективності лікування психоневрологічної патології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.07.2021

Після доопрацювання / Revised: 20.08.2021

Прийнято до друку / Accepted: 27.08.2021

Відомості про авторів:

Мінухін В. В., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0002-9682-9686

Книш О. В., д-р мед. наук, наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник лабораторії та клінічного відділу імунофармакології, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0002-4105-1299

Ждамарова Л. А., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник лабораторії профілактики краплинних інфекцій, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0001-8792-1918

Большакова Г. М., канд. мед. наук, доцент, старший науковий співробітник лабораторії загальної мікробіології з музеєм мікроорганізмів, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0002-1151-0562

Войда Ю. В., канд. біол. наук, доцент, науковий співробітник лабораторії протимікробних засобів, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: 0000-0003-2003-4040

Information about authors:

Minukhin V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Knysh O. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Leading Researcher of Laboratory and Clinical Department of Molecular Immunopharmacology, State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Zhdamarova L. A., MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Respiratory Infections Prevention, State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Bolshakova H. M., MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of General Microbiology with the Museum of Microorganisms, State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Voida Yu. V., PhD, Associate Professor, Researcher, Laboratory of Antimicrobial Agents, State Institution "I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторах:

Минухин В. В., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Кныш О. В., д-р мед. наук, наук, старший исследователь, ведущий научный сотрудник лаборатории и клинического отдела иммунофармакологии, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Ждамарова Л. А., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики капельных инфекций, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Большакова Г. М., канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории общей микробиологии с музеем микроорганизмов, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Войда Ю. В., канд. биол. наук, доцент, научный сотрудник лаборатории противомикробных средств, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] Foster J. A., Rinaman L., Cryan J. F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*. 2017. Vol. 7. P. 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>
- [2] You Talking to Me? Says the Enteric Nervous System (ENS) to the Microbe. How Intestinal Microbes Interact with the ENS / M. Giuffrè et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. Issue 11. P. 3705. <https://doi.org/10.3390/jcm9113705>
- [3] The Brain-Gut-Microbiome Axis in Psychiatry / S. H. Jang, Y. S. Woo, S. Y. Lee, W. M. Bahk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Issue 19. P. 7122. <https://doi.org/10.3390/ijms21197122>
- [4] Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis / Q. Ma et al. *Journal of Neuroinflammation*. 2019. Vol. 16. Issue 1. Article 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
- [5] The Brain-Gut-Microbiome Axis / C. R. Martin, V. Osadchij, A. Kalani, E. A. Mayer. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2018. Vol. 6. Issue 2. P. 133-148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>

- [6] The Central Nervous System and the Gut Microbiome / G. Sharon, T. R. Sampson, D. H. Geschwind, S. K. Mazmanian. *Cell*. 2016. Vol. 167. Issue 4. P. 915-932. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>
- [7] Target Dysbiosis of Gut Microbes as a Future Therapeutic Manipulation in Alzheimer's Disease / F. Zhu et al. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020. Vol. 12. P. 544235. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.544235>
- [8] The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective / S. Cusotto, K. V. Sandhu, T. G. Dinan, J. F. Cryan. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018. Vol. 51. P. 80-101. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.04.002>
- [9] Dinan T. G., Cryan J. F. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *The Journal of Physiology*. 2016. Vol. 595. Issue 2. P. 489-503. <https://doi.org/10.1113/JP273106>
- [10] Cross Talk: The Microbiota and Neurodevelopmental Disorders / J. R. Kelly et al. *Frontiers in Neuroscience*. 2017. Vol. 11. P. 490. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00490>
- [11] Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis / O. Matcovitch-Natan et al. *Science*. 2016. Vol. 353. Issue 6301. P. aad8670. <https://doi.org/10.1126/science.aad8670>
- [12] Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner / M. S. Thion et al. *Cell*. 2018. Vol. 172. Issue 3. P. 500-516.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.042>
- [13] The gut microbiome in human neurological disease: A review / H. Tremlett et al. *Annals of Neurology*. 2017. Vol. 81. Issue 3. P. 369-382. <https://doi.org/10.1002/ana.24901>
- [14] Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice / J. Zhang et al. *Journal of Neuroinflammation*. 2018. Vol. 15. Issue 1. P. 37. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1052-x>
- [15] Feng Q., Chen W. D., & Wang Y. D. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Frontiers in Microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151>
- [16] Fung T. C., Olson C. A., Hsiao E. Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*. 2017. Vol. 20. Issue 2. P. 145-155. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- [17] Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism / M. Barichella et al. *Movement Disorders*. Vol. 34. Issue 3. P. 396-405. <https://doi.org/10.1002/mds.27581>
- [18] Das Darmmikrobiom bei der Parkinson-Krankheit / J. R. Bedarf et al. *Der Nervenarzt*. 2018. Vol. 90. Issue 2. P. 160-166. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0601-6>
- [19] Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation / A. S. Carlessi et al. *European Journal of Neuroscience*. 2019. Vol. 53. Issue 1. P. 222-235. <https://doi.org/10.1111/ejn.14631>
- [20] Kirby T. O., Ochoa-Repáraz J. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Medical Sciences*. 2018. Vol. 6. Issue 3. P. 69. <https://doi.org/10.3390/medsci6030069>
- [21] Pulikkan J., Mazumder A., Grace T. Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 1118. *Reviews on Biomarker Studies in Psychiatric and Neurodegenerative Disorders* / Ed. P. Guest. Springer, Cham, 2019. P. 253-269. https://doi.org/10.1007/978-3-030-05542-4_13
- [22] Winek K., Dirmagl U., Meisel A. The Gut Microbiome as Therapeutic Target in Central Nervous System Diseases: Implications for Stroke. *Neurotherapeutics*. 2016. Vol. 13. Issue 4. P. 762-774. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0475-x>
- [23] Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuro-inflammation, and anxiety in mice / H. M. Jang et al. *Mucosal Immunology*. 2018. Vol. 11. Issue 5. P. 1386-1397. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0042-3>
- [24] Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders / T. Karakan et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13. Issue 2. P. 389. <https://doi.org/10.3390/nu13020389>
- [25] Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder / E. Aizawa et al. *Journal of Affective Disorders*. 2016. Vol. 202. P. 254-257. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038>
- [26] The Microbiota-Gut-Brain Axis / J. F. Cryan et al. *Physiological Reviews*. 2019. Vol. 99. Issue 4. P. 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- [27] Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota / A. Fattorusso et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Issue 3. P. 521. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
- [28] New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders / F. Strati et al. *Microbiome*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 24. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1>
- [29] Analysis of the Duodenal Microbiome in Autistic Individuals: Association With Carbohydrate Digestion / R. I. Kushak et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. Vol. 64. Issue 5. P. e110-e116. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001458>
- [30] Gut-Brain Axis and its Neuro-Psychiatric Effects: A Narrative Review / L. Shaik et al. *Cureus*. 2020. Vol. 12. Issue 10. P. e11131. <https://doi.org/10.7759/cureus.11131>
- [31] A Gut Feeling: A Hypothesis of the Role of the Microbiome in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders / X. Ming et al. *Child Neurology Open*. 2018. Vol. 5. P. 2329048X18786799. <https://doi.org/10.1177/2329048X18786799>
- [32] Lee W. T., Wong L. C. Alterations of the intestinal microbiota were correlated with the severity of Tourette syndrome in children. *Movement Disorders*. 2018. Vol. 33. Suppl. 2. URL : <https://www.mdsabstracts.org/abstract/alterations-of-the-intestinal-microbiota-were-correlated-with-the-severity-of-tourette-syndrome-in-children/>
- [33] Gut Microbiota Profiling and Gut-Brain Crosstalk in Children Affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections / A. Quagliarello et al. *Frontiers in Microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 675. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00675>
- [34] Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models / E. Cekanaviciute et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017. Vol. 114. Issue 40. P. 10713-10718. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114>
- [35] Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice / K. Berer et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017. Vol. 114. Issue 40. P. 10719-10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>
- [36] Tremlett H., Waubant E. Gut microbiome and pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2018. Vol. 24. Issue 1. P. 64-68. <https://doi.org/10.1177/1352458517737369>
- [37] Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease / T. C. Ekundayo, T. A. Olasehinde, K. Okaiyeto, A. I. Okoh. *Frontiers in Neuroscience*. 2021. Vol. 15. P. 648484. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.648484>
- [38] The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease / N. M. Vogt et al. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2018. Vol. 10. Issue 1. P. 124. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0451-2>
- [39] Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease / L. Zhang et al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017. Vol. 60. Issue 4. P. 1241-1257. <https://doi.org/10.3233/JAD-170020>
- [40] Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome / E. M. Hill-Burns et al. *Movement Disorders*. 2017. Vol. 32. Issue 5. P. 739-749. <https://doi.org/10.1002/mds.26942>
- [41] Bhattarai Y., Kashyap P. C. Parkinson's disease: Are gut microbes involved? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020. Vol. 319. Issue 5. P. G529-G540. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00058.2020>
- [42] The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications / T. Szeligowski, A. L. Yun, B. R. Lennox, P. Burnet. *Frontiers in Psychiatry*. 2020. Vol. 11. P. 156. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00156>
- [43] Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study / Y. Shen et al. *Schizophrenia Research*. 2018. Vol. 197. P. 470-477. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.002>
- [44] The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice / P. Zheng et al. *Science Advances*. 2019. Vol. 5. Issue 2. P. eaau8317. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau8317>
- [45] Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease / T. R. Sampson et al. *Cell*. 2016. Vol. 167. Issue 6. P. 1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- [46] Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report / Z. He et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 23. Issue 19. P. 3565-3568. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i19.3565>
- [47] Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study / D. W. Kang et al. *Microbiome*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. 10. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
- [48] The Effect of Fecal Microbiota Transplantation on a Child with Tourette Syndrome / H. Zhao et al. *Case Reports in Medicine*. 2017. Vol. 2017. P. 6165239. <https://doi.org/10.1155/2017/6165239>
- [49] Ly6C(hi) Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis / L. Möhle et al. *Cell Reports*. 2016. Vol. 15. Issue 9. P. 1945-1956. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074>
- [50] Psychobiotics in daily food against psychiatric disorders / K. T. Magalhães-Guedes et al. *African Journal of Food Science*. 2020. Vol. 14. Issue 6. P. 161-166. <https://doi.org/10.5897/ajfs2020.1927>

- [51] Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers / A. P. Allen et al. *Translational Psychiatry*. 2016. Vol. 6. Issue 11. P. e939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- [52] Wallace C., Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*. 2017. Vol. 16. P. 14. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
- [53] Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders / L. H. Cheng et al. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2019. Vol. 27. Issue 3. P. 632-648. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>
- [54] Investigation of probiotics in multiple sclerosis / S. K. Tankou et al. *Multiple Sclerosis*. 2018. Vol. 24. Issue 1. P. 58-63. <https://doi.org/10.1177/1352458517737390>
- [55] Singh A., Vishwakarma V., Singhal B. Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities – Metabiotics: Probiotics Effector Molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2018. Vol. 9. Issue 4. P. 147-189. <https://doi.org/10.4236/abb.2018.94012>
- [56] Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / O. R. Tamtaji et al. *Clinical Nutrition*. 2019. Vol. 38. Issue 3. P. 1031-1035. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018>
- [57] Kaur H., Bose C., Mande S. S. Tryptophan Metabolism by Gut Microbiome and Gut-Brain-Axis: An in silico Analysis. *Frontiers in Neuroscience*. 2019. Vol. 13. P. 1365. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01365>
- [58] Lactobacillus reuteri induces gut intraepithelial CD4⁺CD8⁺ T cells / L. Cervantes-Barragan et al. *Science*. 2017. Vol. 357. Issue 6353. P. 806-810. <https://doi.org/10.1126/science.aah5825>
- [59] Parker A., Fonseca S., Carding S. R. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*. 2019. Vol. 11. Issue 2. P. 135-157. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1638722>
- [60] Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier / L. Hoyles et al. *Microbiome*. 2018. Vol. 6. Issue 1. P. 55. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>
- [61] Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation / J. Park et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 8837. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45311-y>
- [62] Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls / M. M. Unger et al. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016. Vol. 32. P. 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.019>
- [11] Matcovitch-Natan, O., Winter, D. R., Giladi, A., Vargas Aguilar, S., Spinrad, A., Sarrazin, S., Ben-Yehuda, H., David, E., Zelada González, F., Perrin, P., Keren-Shaul, H., Gur, M., Lara-Astaiso, D., Thaiss, C. A., Cohen, M., Bahar Halpern, K., Baruch, K., Deczkowska, A., Lorenzo-Vivas, E., Itzkovitz, S., ... Amit, I. (2016). Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science*, 353(6301), Article aad8670. <https://doi.org/10.1126/science.aad8670>
- [12] Thion, M. S., Low, D., Silvén, A., Chen, J., Grisel, P., Schulte-Schrepping, J., Blecher, R., Ulas, T., Squarzon, P., Hoeffel, G., Couplier, F., Siopi, E., David, F. S., Scholz, C., Shihui, F., Lum, J., Amoyo, A. A., Larbi, A., Poidinger, M., Buttgerit, A., ... Garel, S. (2018). Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner. *Cell*, 172(3), 500-516.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.042>
- [13] Tremlett, H., Bauer, K. C., Appel-Cresswell, S., Finlay, B. B., & Wautant, E. (2017). The gut microbiome in human neurological disease: A review. *Annals of Neurology*, 81(3), 369-382. <https://doi.org/10.1002/ana.24901>
- [14] Zhang, J., Yu, C., Zhang, X., Chen, H., Dong, J., Lu, W., Song, Z., & Zhou, W. (2018). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), Article 37. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1052-x>
- [15] Feng, Q., Chen, W. D., & Wang, Y. D. (2018). Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Frontiers in Microbiology*, 9, Article 151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151>
- [16] Fung, T. C., Olson, C. A., & Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neuroscience*, 20(2), 145-155. <https://doi.org/10.1038/nn.4476>
- [17] Barichella, M., Severgnini, M., Cilia, R., Cassani, E., Bolliri, C., Caronni, S., Ferri, V., Canello, R., Ceccarani, C., Faierman, S., Pinelli, G., De Bellis, G., Zecca, L., Cereda, E., Consolandi, C., & Pezzoli, G. (2019). Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Movement Disorders*, 34(3), 396-405. <https://doi.org/10.1002/mds.27581>
- [18] Bedarf, J. R., Hildebrand, F., Goesser, F., Bork, P., & Wüllner, U. (2019). Das Darmmikrobiom bei der Parkinson-Krankheit. *Der Nervenarzt*, 90(2), 160-166. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0601-6>
- [19] Carlessi, A. S., Borba, L. A., Zugno, A. I., Quevedo, J., & Réus, G. Z. (2021). Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation. *European Journal of Neuroscience*, 53(1), 222-235. <https://doi.org/10.1111/ejn.14631>
- [20] Kirby, T. O., & Ochoa-Repáraz, J. (2018). The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue. *Medical Sciences*, 6(3), Article 69. <https://doi.org/10.3390/medsci6030069>
- [21] Pulkkan, J., Mazumder, A., & Grace, T. (2019). Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders. In P. Guest (Ed.), *Advances in Experimental Medicine and Biology: Vol. 1118. Reviews on Biomarker Studies in Psychiatric and Neurodegenerative Disorders* (pp. 253-269). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-05542-4_13
- [22] Winek, K., Dimagl, U., & Meisel, A. (2016). The Gut Microbiome as Therapeutic Target in Central Nervous System Diseases: Implications for Stroke. *Neurotherapeutics*, 13(4), 762-774. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0475-x>
- [23] Jang, H. M., Lee, H. J., Jang, S. E., Han, M. J., & Kim, D. H. (2018). Evidence for interplay among antibacterial-induced gut microbiota disturbance, neuro-inflammation, and anxiety in mice. *Mucosal Immunology*, 11(5), 1386-1397. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0042-3>
- [24] Karakan, T., Ozkul, C., Küpeli Akkol, E., Bilici, S., Sobarzo-Sánchez, E., & Capasso, R. (2021). Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*, 13(2), Article 389. <https://doi.org/10.3390/nu13020389>
- [25] Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S., Ota, M., Koga, N., Hattori, K., & Kunugi, H. (2016). Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 202, 254-257. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038>
- [26] Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C., Sandhu, K. V., Bastiaansen, T., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cusotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggard, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., O'Connor, R., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 99(4), 1877-2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- [27] Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), Article 521. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
- [28] Strati, F., Cavalieri, D., Albanese, D., De Felice, C., Donati, C., Hayek, J., Jousson, O., Leoncini, S., Renzi, D., Calabrò, A., & De Filippo, C. (2017). New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 5(1), Article 24. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0242-1>
- [29] Kushak, R. I., Winter, H. S., Buie, T. M., Cox, S. B., Phillips, C. D., & Ward, N. L. (2017). Analysis of the Duodenal Microbiome in Autistic Individuals: Association With Carbohydrate Digestion. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(5), e110-e116. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001458>

References

- [30] Shaik, L., Kashyap, R., Thotamgari, S. R., Singh, R., & Khanna, S. (2020). Gut-Brain Axis and its Neuro-Psychiatric Effects: A Narrative Review. *Cureus*, 12(10), Article e11131. <https://doi.org/10.7759/cureus.11131>
- [31] Ming, X., Chen, N., Ray, C., Brewer, G., Kornitzer, J., & Steer, R. A. (2018). A Gut Feeling: A Hypothesis of the Role of the Microbiome in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders. *Child Neurology Open*, 5, Article 2329048X18786799. <https://doi.org/10.1177/2329048X18786799>
- [32] Lee, W. T., & Wong, L. C. (2018). Alterations of the intestinal microbiota were correlated with the severity of Tourette syndrome in children. *Movement Disorders*, 33(Suppl. 2). <https://www.mdabstracts.org/abstract/alterations-of-the-intestinal-microbiota-were-correlated-with-the-severity-of-tourette-syndrome-in-children/>
- [33] Quagliarello, A., Del Chierico, F., Russo, A., Reddel, S., Conte, G., Lopetuso, L. R., Ianaro, G., Dallapiccola, B., Cardona, F., Gasbarrini, A., & Putignani, L. (2018). Gut Microbiota Profiling and Gut-Brain Crosstalk in Children Affected by Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated With Streptococcal Infections. *Frontiers in Microbiology*, 9, Article 675. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00675>
- [34] Cekanaviciute, E., Yoo, B. B., Runia, T. F., Debelius, J. W., Singh, S., Nelson, C. A., Kanner, R., Bencosme, Y., Lee, Y. K., Hauser, S. L., Crabtree-Hartman, E., Sand, I. K., Gacias, M., Zhu, Y., Casaccia, P., Cree, B., Knight, R., Mazmanian, S. K., & Baranzini, S. E. (2017). Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(40), 10713-10718. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114>
- [35] Berer, K., Gerdes, L. A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., Liu, C., Klotz, L., Stauffer, U., Baranzini, S. E., Kumpfel, T., Hohlfield, R., Krishnamoorthy, G., & Wekerle, H. (2017). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(40), 10719-10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>
- [36] Tremlett, H., & Waubant, E. (2018). Gut microbiome and pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 24(1), 64-68. <https://doi.org/10.1177/1352458517737369>
- [37] Ekundayo, T. C., Olasehinde, T. A., Okaiyeto, K., & Okoh, A. I. (2021). Microbial Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Systematic Assessment of Microorganisms' Implications in the Neurodegenerative Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 15, Article 648484. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.648484>
- [38] Vogt, N. M., Romano, K. A., Darst, B. F., Engelman, C. D., Johnson, S. C., Carlsson, C. M., Asthana, S., Blennow, K., Zetterberg, H., Bendlin, B. B., & Rey, F. E. (2018). The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 10(1), Article 124. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0451-2>
- [39] Zhang, L., Wang, Y., Xiyu, X., Shi, C., Chen, W., Song, N., Fu, X., Zhou, R., Xu, Y. F., Huang, L., Zhu, H., Han, Y., & Qin, C. (2017). Altered Gut Microbiota in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(4), 1241-1257. <https://doi.org/10.3233/JAD-170020>
- [40] Hill-Burns, E. M., Debelius, J. W., Morton, J. T., Wissemann, W. T., Lewis, M. R., Wallen, Z. D., Peddada, S. D., Factor, S. A., Molho, E., Zabetian, C. P., Knight, R., & Payami, H. (2017). Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement Disorders*, 32(5), 739-749. <https://doi.org/10.1002/mds.26942>
- [41] Bhattarai, Y., & Kashyap, P. C. (2020). Parkinson's disease: Are gut microbes involved? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 319(5), G529-G540. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00058.2020>
- [42] Szeligowski, T., Yun, A. L., Lennox, B. R., & Burnet, P. (2020). The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications. *Frontiers in Psychiatry*, 11, Article 156. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00156>
- [43] Shen, Y., Xu, J., Li, Z., Huang, Y., Yuan, Y., Wang, J., Zhang, M., Hu, S., & Liang, Y. (2018). Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study. *Schizophrenia Research*, 197, 470-477. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.002>
- [44] Zheng, P., Zeng, B., Liu, M., Chen, J., Pan, J., Han, Y., Liu, Y., Cheng, K., Zhou, C., Wang, H., Zhou, X., Gui, S., Perry, S. W., Wong, M. L., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2019). The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice. *Science Advances*, 5(2), Article eaau8317. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau8317>
- [45] Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Challis, C., Schretter, C. E., Rocha, S., Gradinaru, V., Cheseselet, M. F., Keshavarzian, A., Shannon, K. M., Krajmalnik-Brown, R., Wittung-Stafshede, P., Knight, R., & Mazmanian, S. K. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>
- [46] He, Z., Cui, B. T., Zhang, T., Li, P., Long, C. Y., Ji, G. Z., & Zhang, F. M. (2017). Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World Journal of Gastroenterology*, 23(19), 3565-3568. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i19.3565>
- [47] Kang, D. W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., Khoruts, A., Geis, E., Maldonado, J., McDonough-Means, S., Pollard, E. L., Roux, S., Sadowsky, M. J., Lipson, K. S., Sullivan, M. B., Caporaso, J. G., & Krajmalnik-Brown, R. (2017). Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, 5(1), Article 10. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
- [48] Zhao, H., Shi, Y., Luo, X., Peng, L., Yang, Y., & Zou, L. (2017). The Effect of Fecal Microbiota Transplantation on a Child with Tourette Syndrome. *Case Reports in Medicine*, 2017, Article 6165239. <https://doi.org/10.1155/2017/6165239>
- [49] Möhle, L., Mattei, D., Heimesaat, M. M., Bereswill, S., Fischer, A., Alutis, M., French, T., Hambardzumyan, D., Matzinger, P., Dunay, I. R., & Wolf, S. A. (2016). Ly6C(hi) Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Reports*, 15(9), 1945-1956. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074>
- [50] Magalhães-Guedes, K. T., do Nascimento, A. S. M., da Anunciação, T. A., & Soares, S. E. (2020). Psychobiotics in daily food against psychiatric disorders. *African Journal of Food Science*, 14(6), 161-166. <https://doi.org/10.5897/ajfs2020.1927>
- [51] Allen, A. P., Hutch, W., Borre, Y. E., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2016). *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry*, 6(11), Article e939. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
- [52] Wallace, C., & Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*, 16, Article 14. <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
- [53] Cheng, L. H., Liu, Y. W., Wu, C. C., Wang, S., & Tsai, Y. C. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(3), 632-648. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.01.002>
- [54] Tankou, S. K., Regev, K., Healy, B. C., Cox, L. M., Tjon, E., Kivisakk, P., Vanande, I. P., Cook, S., Gandhi, R., Glanz, B., Stankiewicz, J., & Weiner, H. L. (2018). Investigation of probiotics in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 24(1), 58-63. <https://doi.org/10.1177/1352458517737390>
- [55] Singh, A., Vishwakarma, V., & Singhal, B. (2018). Metabiotics: The Functional Metabolic Signatures of Probiotics: Current State-of-Art and Future Research Priorities – Metabiotics: Probiotics Effector Molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 9(4), 147-189. <https://doi.org/10.4236/abb.2018.94012>
- [56] Tamtaji, O. R., Taghizadeh, M., Daneshvar Kakhaki, R., Kouchaki, E., Bahmani, F., Borzabadi, S., Oryan, S., Mafi, A., & Asemi, Z. (2019). Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 38(3), 1031-1035. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018>
- [57] Kaur, H., Bose, C., & Mande, S. S. (2019). Tryptophan Metabolism by Gut Microbiome and Gut-Brain-Axis: An in silico Analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 13, Article 1365. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01365>
- [58] Cervantes-Barragan, L., Chai, J. N., Tianero, M. D., Di Luccia, B., Ahern, P. P., Merriman, J., Cortez, V. S., Caparon, M. G., Donia, M. S., Gilfillan, S., Cella, M., Gordon, J. I., Hsieh, C. S., & Colonna, M. (2017). *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4+CD8α+ T cells. *Science*, 357(6353), 806-810. <https://doi.org/10.1126/science.aah5825>
- [59] Parker, A., Fonseca, S., & Carding, S. R. (2020). Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*, 11(2), 135-157. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1638722>
- [60] Hoyles, L., Snelling, T., Umlai, U. K., Nicholson, J. K., Carding, S. R., Glen, R. C., & McArthur, S. (2018). Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome*, 6(1), Article 55. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>
- [61] Park, J., Wang, Q., Wu, Q., Mao-Draayer, Y., & Kim, C. H. (2019). Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation. *Scientific Reports*, 9(1), Article 8837. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45311-y>
- [62] Unger, M. M., Spiegel, J., Dillmann, K. U., Grundmann, D., Philippel, H., Bürmann, J., Faßbender, K., Schwiertz, A., & Schäfer, K. H. (2016). Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls. *Parkinsonism & Related Disorders*, 32, 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.08.019>

Практичне застосування Міжнародної класифікації функціонування при проходженні медико-соціальної експертизи дитини з церебральним паралічем

О. В. Назар¹, О. В. Гди́ря², Р. О. Моїсеєнко¹,
В. Ю. Мартинюк¹, О. А. Владимиров¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

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

Ключові слова:

діти, церебральний параліч, МКФ, інструменти оцінювання, медико-соціальна експертиза.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 132-137

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

Мета роботи – оцінювання ступеня порушення функцій, обмеження діяльності та участі дитини з церебральним паралічем (ЦП); формування консультативного висновку для медико-соціальної експертизи лікарсько-консультативними комісіями (ЛКК) згідно з принципами Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я (МКФ).

Матеріали та методи. Наводимо клінічний приклад оцінювання ступеня порушення функцій, діяльності та участі дитини з ЦП згідно з принципами МКФ із застосуванням стандартизованих інструментів визначення функціонального стану, формування категорійного профілю дитини. Під час оцінювання використали міжнародні стандартизовані шкали, рекомендовані міжнародною спільнотою фахівців до застосування в дітей із ЦП. Обстеження здійснили в ДЗ «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України».

Результати. Під час комплексного обстеження дитини з ЦП мультидисциплінарна команда фахівців визначила ступінь порушення основних функцій організму, ступінь обмеження діяльності та участі дитини в суспільному житті, визначила вплив факторів довкілля на рівень функціонування та соціальної адаптації дитини. На підставі цих даних склали категорійний профіль пацієнта відповідно до функціонального стану дитини, який показує всі сфери життєдіяльності. Батьки дитини отримали консультативний висновок для медико-соціальної експертизи ЛКК за місцем проживання.

Висновки. МКФ описує комплекс життєдіяльності та функціонування дітей із ЦП, показує зміни, що пов'язані з ростом, розвитком, станом здоров'я, на відміну від класичного клінічного огляду пацієнта. Визначення ступеня порушення функцій та обмеження життєдіяльності дитини з ЦП із застосуванням стандартизованих інструментів оцінювання дає змогу фахівцям у різних медичних установах уникнути розбіжностей під час медико-соціальної експертизи та формування реабілітаційного діагнозу. Завдяки визначенню рівня функціонування дитини з ЦП відповідно до принципів МКФ члени мультидисциплінарної реабілітаційної команди можуть вчасно виявити та корегувати порушення, здійснювати ранню професійну орієнтацію дитини відповідно до її функціональних можливостей.

Key words:

children, cerebral palsy, ICF, assessment tools, medical and social expertise.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (1), 132-137

Practical application of the International classification of functioning during medical and social expertise of a child with cerebral palsy

O. V. Nazar, O. V. Hdyria, R. O. Moiseienko, V. Yu. Martyniuk, O. A. Vladymyrov

The aim of the work is to assess the degree of dysfunction and limitation in daily life activities in a child with cerebral palsy, to provide an expert opinion for medical and social expertise by Medical Supervisory Committee (MSC) in accordance with the principles of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).

Materials and methods. A clinical example of measuring the degree of disability of the cerebral palsy child in accordance with the ICF principles using standardized tools for functional status assessment and the ICF Categorical Profile. International standardized scales recommended by the international expert group to be applied for cerebral palsy children were used at the State Institution "Ukrainian Medical Center for Rehabilitation of Children with Organic Nervous System Disorders of Ministry of Health".

Results. During a comprehensive examination of the child with cerebral palsy, a multidisciplinary team of specialists determined the degree of body dysfunction and limitation in daily life activities as well as environmental effect influence on the level of functioning and social adjustment. Based on these findings, ICF Categorical Profile of the patient was formed capturing all spheres of his activity according to the functional state. Parents of the child received the medical conclusion based on the results of the examination for MSC expertise at the place of residence.

Conclusions. The ICF covers the whole complex of life activity and functioning of CP children and reflects all the changes associated with their growth, development and state of health, as distinct from the classical clinical examination of patients. Standardized tools for the assessment of the degree of dysfunction and life activity limitations in CP children allow to avoid controversies between specialists from different medical institutions during medical and social assessment and when making a rehabilitation diagnosis. Members of multidisciplinary rehabilitation team can timely identify and correct dysfunctions, provide early career guidance based on child functional capacity by using the ICF principles to assess life activity in CP children.

Практическое применение Международной классификации функционирования при прохождении медико-социальной экспертизы ребёнка с церебральным параличом

О. В. Назар, О. В. Гдыря, Р. А. Моисеенко, В. Ю. Мартынюк, А. А. Владимиров

Цель работы – определение степени нарушения функций, ограничения деятельности и участия ребенка с церебральным параличом (ЦП); формирование консультативного заключения для медико-социальной экспертизы лечебно-консультативными комиссиями (ЛКК) в соответствии с принципами Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ).

Материалы и методы. Представлен клинический пример оценки степени нарушения функций, деятельности и участия ребёнка с ЦП в соответствии с принципами МКФ с использованием стандартизированных инструментов оценки функционального состояния, формирования категориального профиля ребёнка. При оценке использовали международные стандартизированные шкалы, рекомендованные международным сообществом специалистов к применению у детей с ЦП. Обследование проведено в Государственном учреждении «Украинский медицинский центр реабилитации детей с органическим поражением нервной системы Министерства здравоохранения Украины».

Результаты. В ходе комплексного обследования ребёнка с ЦП мультидисциплинарная команда специалистов определила степень нарушения основных функций организма, степень ограничения деятельности и участия ребёнка в общественной жизни, а также влияние факторов окружающей среды на уровень функционирования и социальной адаптации ребёнка. На основании этих данных составлен категориальный профиль пациента в соответствии с функциональным состоянием ребёнка, который отражает все сферы его жизнедеятельности. Родители ребёнка получили консультативное заключение для медико-социальной экспертизы ЛКК по месту жительства.

Выводы. МКФ описывает комплекс жизнедеятельности и функционирования детей с ЦП и отражает все изменения, связанные с ростом, развитием и состоянием здоровья, в отличие от классического клинического осмотра пациента. Определение степени нарушения функций и жизнедеятельности ребёнка с ЦП с применением стандартизированных инструментов оценки даст возможность специалистам из разных медицинских учреждений избежать разногласий в ходе медико-социальной экспертизы и формирования реабилитационного диагноза. Благодаря оценке жизнедеятельности ребёнка с ЦП в соответствии с принципами МКФ члены мультидисциплинарной реабилитационной команды могут вовремя выявить и корректировать нарушения функционирования, проводить раннюю профессиональную ориентацию ребёнка в соответствии с его функциональными возможностями.

Ключевые слова:
дети,
церебральный паралич, МКФ,
инструменты
оценки,
медико-социальная
экспертиза.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 132-137

Упродовж останніх років Україна провадить послідовну політику переходу від медичної до біопсихосоціальної моделі надання допомоги дітям. Рекомендовано використовувати Міжнародну класифікацію функціонування, інвалідності та здоров'я (МКФ), Міжнародну класифікацію функціонування, інвалідності та здоров'я для дітей і молоді (МКФ-ДП), які є основним інструментом для отримання повної інформації про порушення функцій і структур організму пацієнта, обмеження діяльності та участі, а також особисті потреби. МКФ концептуально забезпечує можливість участі дитини в суспільному житті через інклюзивне навчання, безбар'єрність середовища, адже саме активна участь дитини в самообслуговуванні, навчанні, соціальному житті – невіддільна складова реабілітаційного процесу [1,2].

В Україні продовжується впровадження Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я в медичних закладах. У 2016 році внесено зміни до національного Класифікатора професій у галузі «Охорона здоров'я», згідно з ними введено нові реабілітаційні професії: лікар фізичної та реабілітаційної медицини, фізичний терапевт та ерготерапевт. Це дало змогу залучити до роботи з пацієнтами фахівців із вищою неметодичною освітою та надавати мультидисциплінарну реабілітаційну допомогу за міжнародними стандартами [1–4]. Принципи МКФ мають бути підґрунтям для визначення ступеня порушення функцій та обмеження життєдіяльності, встановлення дітям категорії «дитина з інвалідністю» або «дитина з інвалідністю підгрупи А» під час медико-соціальної експертизи лікарсько-консультативними комісіями, формування індивідуальної програми реабілітації [5].

Під час обстеження та реабілітаційних утручань головну увагу приділяють саме оцінюванню рівня функціонування та обмеження діяльності, участі в певних життєвих ситуаціях дитини з інвалідністю або ризиком формування інвалідності, а також визначенню того, як можна поліпшити функціональні можливості пацієнта для максимальної соціальної адаптації [6].

Предметом дискусії залишаються питання щодо критеріїв оцінювання функціонування, життєдіяльності та здоров'я осіб з інвалідністю з наступним визначенням ступеня обмеження діяльності та участі, формуванням індивідуальної програми реабілітації, визначенням можливостей навчання, професійної орієнтації. Відсутність досконалого інструментарію призводить до того, що в Україні досі використовують застарілу медичну модель оцінювання інвалідності, за якою інвалідність визначається як ступінь втрати здоров'я і не враховують індивідуальні особливості пацієнта під час функціонування. Міжнародні експерти рекомендують оцінювати порушення функцій організму, обмеження діяльності, участі дітей із ЦП і фактори довкілля, використовуючи стандартизовані методи, інструменти, що узгоджуються з МКФ [6,7].

Застосування стандартизованих інструментів оцінювання функціонування під час комплексного обстеження дає змогу отримати об'єктивну оцінку функціональних можливостей дитини з ЦП, враховуючи супутню патологію, що впливає на реабілітаційний потенціал дитини. Вимогами до стандартизованих інструментів оцінювання функціонування (шкали, тести тощо), які застосовують у МКФ, є їхні хороші психометричні властивості – валідність і надійність [8]. До основних інструментів, що

використовують під час функціонального обстеження дитини з церебральним паралічем, належать [6,7,9,10]:

I. Оцінювання м'язового тону, рухливості суглобів при спастичності:

- модифікована шкала Ашворта;
- шкала спастичності Тард'є;
- гоніометрія.

II. Оцінювання великих моторних функцій:

– система класифікації великих моторних функцій – GMFCS;

- шкала великих моторних функцій – GMFM;
- шкала порушення рівноваги Берга;
- опитувальник дитячої неповносправності (розділ «Мобільність») – PEDI;

- оцінювання функціональної мобільності – FMS.

III. Тестування рухових функцій правої та лівої руки за стандартизованими шкалами:

- модифікований Sollerman Hand Function Test;
- модифікований Frenchay Arm Test;
- ABILHAND-Kids;
- шкала оцінювання дрібної моторики рук – MACS.

IV. Оцінювання навичок самообслуговування, соціального функціонування:

– опитувальник дитячої неповносправності – PEDI;

– канадська шкала продуктивності діяльності – COMP.

V. Оцінювання когнітивного функціонування:

- шкала Векслера.

VI. Оцінювання розвитку мовлення, оцінювання ковтання:

– система класифікації комунікативних функцій – CFCS;

– системи класифікації здатності споживати їжу та рідину (EDACS).

VII. Оцінювання нутритивного статусу:

– індекс маси тіла (BMI) залежно від віку, статі, рівня за GMFCS.

Шкали GMFCS, MACS, GMFM, ABILHAND-Kids, EDACS – адаптовані, а PEDI, COMP, FMS, CFCS та інші потребують лінгвістичної адаптації та валідації українською мовою для дозволу на використання в усіх закладах охорони здоров'я України.

Мета роботи

Оцінювання ступеня порушення функцій, обмеження діяльності та участі дитини з церебральним паралічем; формування консультативного висновку для медико-соціальної експертизи лікарсько-консультативними комісіями згідно з принципами Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я.

Матеріали і методи дослідження

Наводимо клінічний приклад оцінювання ступеня порушення функцій, діяльності та участі дитини з ЦП згідно з принципами МКФ із застосуванням стандартизованих інструментів визначення функціонального стану, формування категорійного профілю дитини. Під час оцінювання використали міжнародні стандартизовані шкали, рекомендовані міжнародною спільнотою фахівців до

застосування в дітей із ЦП. Обстеження здійснили в Державному закладі «Український медичний центр реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи Міністерства охорони здоров'я України».

Результати

Дитина, юнак К., 16 років, звернувся для обстеження, визначення ступеня порушення функцій та обмеження життєдіяльності. Скарги на час огляду: порушення ходи, швидка втомлюваність під час ходьби на великі відстані, що зумовлює необхідність постійного супроводу батьками. Порушена діяльність верхніх кінцівок: погано захоплює та утримує предмети, порушені навички самообслуговування та повсякденної діяльності, хлопцеві складно приготувати та приймати їжу самостійно, особливо гарячі напої. Також батьки скаржаться на низьку здатність до навчання дитини у зв'язку з когнітивними розладами, дизартрією, порушенням точних рухів кисті, письма, друку.

З анамнезу: дитина від I вагітності, яка перебігала на тлі вираженого багатоводдя, прееклампсії легкого ступеня, анемії I ступеня. Пологи відбулися на 40 тижні на тлі асфіксії середнього ступеня тяжкості. Отримувач лікування у відділенні реанімації новонароджених, відділенні патології новонароджених лікарні з діагнозом гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку внаслідок хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, гострої асфіксії в пологах. Уперше діагноз ЦП, дискінетична форма, встановлено в 1 рік 6 місяців, оформлена державна соціальна допомога.

Соціальний анамнез: дитина проживає з батьками та молодшою сестрою, навчається в 9 класі загальноосвітньої школи за індивідуальною формою навчання. Весь вільний час перебуває з родиною, не має друзів, йому складно налагодити контакт із ними через порушення мовлення, вторинні комунікативні порушення. Зі слів батьків, хлопець має низьку мотивацію до навчання та виконання вправ фізичної терапії, ерготерапії, домашніх обов'язків, які були рекомендовані дитині для виконання в домашніх умовах.

Дитину обстежив невролог; висновок: спастичний (пірамідно-екстрапірамідний) тетрапарез D>S, гіперкінетичний синдром, більше виражений у руках, його прояви посилюються під час виконання ручної діяльності. Висновок психолога: психічний недорозвиток легкого ступеня (за Векслером), CFCS – II рівень. Висновок логопеда: недорозвинення мовлення III рівня, дизартрія, EDACS – II рівень. Висновок психіатра: F70.1, легка розумова відсталість. Висновок ортопеда: кіфосколіотична постава, правобічна спастична кривошия, обмеження розведення стегон, екіно-вальгусна установка стоп (>D). Висновок офтальмолога: міопія слабого ступеня правого ока. Висновок педіатра: BMI – 21.

Дитину обстежили фізичний терапевт для оцінювання великих моторних функцій, реакції рівноваги та ерготерапевт для визначення функціональних можливостей рук, самообслуговування та побутової діяльності.

У результаті обстеження фізичним терапевтом встановлено: ходьба самостійна, гіперкінетична, II рівень за шкалою великих моторних функцій (GMFCS) – ходьба з обмеженнями. За шкалою великих моторних функцій (GMFM) – 204 бали (max – 264 бали), зниження показни-

ка переважно в категорії «Ходьба, біг, стрибки»; шкала порушення рівноваги Берга – 38 балів (max – 56 балів). Оцінювання м'язового тону за шкалою Ашворта: верхні кінцівки – 2 бали, нижні кінцівки – 2 бали. Гоніометрія: відведення стегна (нога пряма в нейтральному положенні): D – 35°, S – 37°; тильне згинання стопи (коліно зігнуте): D – 14°, S – 17°.

У результаті ерготерапевтичного обстеження отримали такі дані: ліва рука – всі хапання сформовані з незначною згинальною установкою променево-зап'ясткового суглоба, з фізіологічним положенням пальців кисті; права рука – функція «хапання/відпускання» достатня, хапання «долонне», радіальне, може захопити 1 і 2 пальцями, згинальна установка променево-зап'ясткового суглоба; складно утримувати предмети та маніпулювати ними через гіперкінези рук, які посилюються під час виконання ручної діяльності.

Тестування рухових функцій правої та лівої рук за стандартизованими шкалами:

- модифікований Sollerman Hand Function Test – 17 балів (max – 80);
- модифікований Frenchay Arm Test – 16 балів (max – 5);
- ABILHAND-Kids – 32 % (max – 100 %);
- класифікація функції руки MACS – III рівень.

Для оцінювання соціально-побутової діяльності використали опитувальник дитячої неповносправності (PEDI). Відповідно до нього, дитина розвивається згідно з віком, якщо стандартизовані результати знаходяться в межах від 30 до 70. Під час оцінювання соціально-побутової діяльності пацієнта встановили, що розвиток навичок самообслуговування суттєво нижчий від необхідних для віку дитини за всіма розділами: самообслуговування – 38 (норма (N) – 64 і більше), стандартизовані показники <10; мобільність – 26 балів (N – 58 і більше), стандартизовані показники <10; соціальна функціональність – 30 балів, стандартизовані показники – 13,8.

Використавши стандартизовані інструменти оцінювання функціонування, пацієнта обстежила мультидисциплінарна команда, до складу якої входили невролог дитячий, ортопед дитячий, офтальмолог, психіатр дитячий, лікар фізичної та реабілітаційної медицини, фізичний терапевт, ерготерапевт, психолог, логопед. У результаті обстеження уклали категорійний профіль МКФ дитини. За основу взяли базовий короткий набір для дитини з ЦП, розширений додатковими категоріями відповідно до скарг і порушення функціонування дитини [11, 12].

Відповідно до категорійного профілю МКФ, у дитини істотно обмежена хода та переміщення на довгі відстані, здебільшого користується автомобілем у супроводі батьків для подолання відстані більше ніж 1 км. Юнака постійно супроводжують батьки при переміщенні поза межами квартири та прибудинкової території через порушення ходи, наявність когнітивних розладів. Обстежений не пише та не друкує, що обмежує можливість навчання й альтернативного спілкування. У хлопця суттєво обмежена побутова діяльність та навички самообслуговування через гіперкінези в руках, що зумовлює необхідність у постійній допомозі батьків.

Звертаємо увагу на те, що під час класичного неврологічного огляду дитини з ЦП не діагностували істотні порушення письма, друку, порушення функціонування під час повсякденної діяльності (приготування їжі тощо),

Таблиця 1. Категорійний профіль дитини з ЦП

ICF категорії		МКФ кваліфікатор				
		Ступінь порушення				
		0	1	2	3	4
Структура та функції						
s 110	Структура головного мозку	+	+	+		
b 117	Інтелектуальні функції	+	+	+		
b 134	Сон	+	+			
b 167	Психічні функції мовлення	+	+	+		
b 210	Зорові функції	+	+			
b 280	Відчуття болю	+				
b 320	Функції артикуляції	+	+	+		
b 510	Функції приймання їжі	+	+	+		
b 710	Функції рухливості суглобів	+	+	+		
b 735	Функції м'язового тону	+	+	+		
b 760	Контроль довільних рухових функцій	+	+			
Діяльність та участь						
d 170	Письмо	+	+	+	+	
d 3601	Використання машин для письма: друкарські машини, комп'ютери	+	+	+	+	
d 415	Утримання положення тіла	+	+			
d 440	Використання точних рухів кисті руки	+	+	+	+	
d 4500	Ходьба на короткій відстані	+	+	+		
d 4501	Ходьба на довгій відстані (понад 1 км)	+	+	+	+	
d 4552	Біг	+	+	+	+	
d 4553	Стрибки	+	+	+	+	
d 4601	Переміщення в межах інших будівель	+	+	+	+	
d 4602	Самостійне переміщення поза своїм будинком та іншими будівлями	+	+	+	+	
d 510	Приймання душу та ванни	+	+	+		
d 520	Навички гігієни, догляд за частинами тіла	+	+	+		
d 530	Відвідування туалетної кімнати	+	+	+		
d 540	Одягання/роздягання, взування/зняття взуття	+	+	+		
d 550	Приймання їжі	+	+	+		
d 560	Приймання напоїв	+	+	+		
d 570	Відповідальність за здоровий спосіб життя, дотримання рекомендацій лікарів, відповідальність за здоров'я, турбота за власну безпеку	+	+	+	+	
d 620	Придбання товарів і послуг, відвідування магазинів, забезпечення повсякденних потреб	+	+	+	+	
d 630	Приготування їжі	+	+	+	+	
d 640	Виконання роботи по господарству	+	+	+		
d 710	Елементарні міжособистісні взаємодії	+	+	+		
d 760	Сімейні стосунки	+	+	+		
		Фактор полегшення				Бар'єр
		4+	3+	2+	1+	0 1 2 3 4
e 115	Продукти і технології для особистого користування в повсякденному житті			+	+	
e 125	Продукти і технології для комунікації та зв'язку				+	
e 310	Найближчі родичі			+	+	
e 320	Друзі/сім'я			+	+	+
e 460	Соціальні зв'язки				+	
e 580	Медичні послуги, система соціального захисту та страхування		+	+	+	
pf	Задоволення від участі			+	+	

навичок самообслуговування, ходьби на великі відстані, переміщення без супроводу дорослих. Оцінювання функціональних можливостей за допомогою відповідних шкал дає змогу точніше діагностувати ступінь порушення функцій, обмеження діяльності та участі, а також корегувати індивідуальну програму реабілітації та формувати навички, що необхідні для самостійно-

го навчання, соціалізації та наступної професійної діяльності.

Після комплексного обстеження встановили клінічний діагноз згідно з МКХ-10 і реабілітаційний діагноз за МКФ, який показує ступінь обмеження основних категорій життєдіяльності: дитячий церебральний параліч, дискінетична форма – G80.3; II рівень GMFCS; III рівень за MACS; F70.1; недорозвинення мовлення III рівня; дизартрія; II рівень за CFCS; II рівень за EDACS.

У результаті огляду мультидисциплінарною командою фахівців Центру з визначенням функціональних можливостей дитини за МКФ встановлено такі обмеження життєдіяльності:

1. II ступінь – здатність до самообслуговування з регулярною частковою допомогою інших осіб із використанням у разі потреби технічних засобів;
2. II ступінь – здатність до самостійного пересування з регулярною частковою допомогою інших осіб із використанням у разі потреби технічних засобів;
3. II ступінь – здатність до орієнтації з регулярною частковою допомогою інших осіб із використанням у разі потреби технічних засобів;
4. I ступінь – здатність до спілкування зі зниженням темпу й обсягу отримання та передачі інформації;
5. I ступінь – періодичне виникнення обмеження здатності контролювати власну поведінку у складних життєвих ситуаціях та (або) постійне утруднення під час виконання рольових функцій, що стосуються окремих сфер життя, з можливістю часткової самокорекції;
6. II ступінь – здатність до навчання за спеціальними програмами у навчальних закладах або вдома, у спеціальних навчальних закладах з використанням спеціальних засобів для освіти за потреби;
7. III (II) ступінь – здатність тільки до провадження елементарних видів трудової діяльності, що не потребують здобуття будь-якої освіти. Потребує повторного обстеження під час визначення наступного навчання та професійної орієнтації через 1 рік.

Після обстеження мати хлопця отримала консультативний висновок для медико-соціальної експертизи лікарсько-консультативною комісією за місцем проживання для продовження статусу «Дитина з інвалідністю».

Висновки

1. МКФ описує комплекс життєдіяльності та функціонування дітей із ЦП і показує зміни, що пов'язані з ростом, розвитком, станом здоров'я, на відміну від класичного клінічного огляду пацієнта.
2. Визначення ступеня порушення функцій та обмеження життєдіяльності дитини з ЦП із застосуванням стандартизованих інструментів оцінювання дає змогу фахівцям у різних медичних установах уникнути розбіжностей під час медико-соціальної експертизи та формування реабілітаційного діагнозу.
3. Завдяки визначенню рівня функціонування дитини з ЦП відповідно до принципів МКФ члени мультидисциплінарної реабілітаційної команди можуть вчасно виявити та корегувати порушення, здійснювати ранню професійну орієнтацію дитини відповідно до її функціональних можливостей.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.05.2021

Після доопрацювання / Revised: 01.06.2021

Прийнято до друку / Accepted: 16.06.2021

Відомості про авторів:

Назар О. В., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1807-9872](https://orcid.org/0000-0003-1807-9872)

Гди́ря О. В., канд. мед. наук, доцент каф. реабілітації і нетрадиційної медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9901-061X](https://orcid.org/0000-0001-9901-061X)

Моїсеєнко Р. О., д-р мед. наук, професор, проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи, професор каф. дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6727-8742](https://orcid.org/0000-0001-6727-8742)

Мартинюк В. Ю., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. дитячої неврології та медико-соціальної реабілітації, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-3414-4363](https://orcid.org/0000-0003-3414-4363)

Владимиров О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

Information about authors:

Nazar O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Neurology and Medical and Social Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Hdyria O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Rehabilitation and alternative Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Moiseienko R. O., MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Rector for Clinical Work, Professor of the Department of Pediatric Neurology and Medical and Social Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Martyniuk V. Yu., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Neurology and Medical and Social Rehabilitation, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Vladymyrov O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine and Sports Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Назар О. В., канд. мед. наук, доцент каф. детской неврологии и медико-социальной реабилитации, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Гды́ря О. В., канд. мед. наук., доцент каф. реабилитации и нетрадиционной медицины, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Моїсеєнко Р. А., д-р мед. наук, профессор, проректор по научно-педагогической и лечебной работе, профессор каф. детской неврологии и медико-социальной реабилитации, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Мартынюк В. Ю., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. детской неврологии и медико-социальной реабилитации, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Владимиров А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. физической и реабилитационной медицины и спортивной медицины, Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев.

Список літератури

- [1] Міжнародна класифікація функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я в управлінні реабілітацією / Т. Г. Бакалюк, А. О. Голяченко, Н. О. Стельмах, О. А. Голяченко. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2019. № 4. С. 36-39. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.4.10946>
- [2] Міжнародна класифікація функціонування як частина сучасної моделі надання медико-соціальної допомоги / А. В. Іпатов та ін. *Український вісник медико-соціальної експертизи*. 2018. № 1. С. 16-21.
- [3] Владимиров О. А., Голик В. А. Нова лікарська спеціальність в Україні – лікар фізичної і реабілітаційної медицини. *Український журнал фізичної і реабілітаційної медицини*. 2017. № 1. С. 11-20.
- [4] Осіпов В. Особливості підготовки майбутніх фізичних терапевтів до професійної діяльності в умовах реформування системи медичної реабілітації в Україні. *Наукові записки Бердянського державного педагогічного університету. Серія : Педагогічні науки*. 2019. Вип. 2. С. 241-250. <https://doi.org/10.31494/2412-9208-2019-1-2>
- [5] Деякі питання встановлення лікарсько-консультативними комісіями інвалідності дітям : постанова Кабінету Міністрів України від 21.11.2013 № 917. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/917-2013-%D0%BF#Text>
- [6] Management of Cerebral Palsy in Children: A Guide for Allied Health Professionals / Agency for Clinical Innovation. 14 March 2018. URL : https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_006.pdf
- [7] Реабилитация детей с ДЦП: обзор современных подходов в помощь реабилитационным центрам / Е. В. Семёнова и др. Москва : Лепта Книга, 2018. 584 с.
- [8] Мартинюк В. Ю., Назар О. В. Уніфікований клінічний протокол «Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями». Частина I. *Современная педиатрия*. 2016. № 3. С. 100-105. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.75.100>
- [9] Toolbox of multiple-item measures aligning with the ICF Core Sets for children and youth with cerebral palsy / V. Schiari, S. Tatla, K. Sauve, M. O'Donnell. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017. Vol. 21. Issue 2. P. 252-263. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.10.007>
- [10] Multiprofessional evaluation in clinical practice: establishing a core set of outcome measures for children with cerebral palsy / H. Mäenpää et al. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017. Vol. 59. Issue 3. P. 322-328. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13289>
- [11] International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for children and youth with cerebral palsy: a consensus meeting / V. Schiari, M. Selb, A. Cieza, M. O'Donnell. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015. Vol. 57. Issue 2. P. 149-158. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12551>
- [12] ICF Core Sets: Manual for Clinical Practice / ed. : J. Bickenbach, A. Cieza, M. Selb, G. Stucki. 2nd ed. Hogrefe Publishing, 2021. 136 p.
- [6] Agency for Clinical Innovation. (2018, March 14). *Management of Cerebral Palsy in Children: A Guide for Allied Health Professionals*. https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_006.pdf
- [7] Semenova, E. V., Klochova, E. V., Korshikova-Morozova, A. E., Trukhacheva, A. V., & Zablotskis, E. Yu. (2018). Reabilitatsiya detei s DTS P: obzor sovremennykh podkhodov v pomoshch' reabilitatsionnym tsentram [Rehabilitation of children with infantile cerebral palsy: a review of modern approaches to help rehabilitation centers]. *Lepta Kniga*. [in Russian].
- [8] Martyniuk, V. Yu., & Nazar, O. V. (2016). Unifikovanyi klinichniy protokol «Tserebralnyi paralich ta inshi orhanichni urazhennia holovnoho mozku u ditei, yaki suprovodzhuiutsia rukhovymy porushenniamy». Chastyna I [Unified Clinical Protocol «Cerebral palsy and other organic brain lesions in children, accompanied by movement disorders». Part I]. *Sovremennaya pediatriya*, (3), 100-105. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.75.100> [in Ukrainian].
- [9] Schiari, V., Tatla, S., Sauve, K., & O'Donnell, M. (2017). Toolbox of multiple-item measures aligning with the ICF Core Sets for children and youth with cerebral palsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(2), 252-263. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.10.007>
- [10] Mäenpää, H., Autti-Rämö, I., Varho, T., Forsten, W., & Haataja, L. (2017). Multiprofessional evaluation in clinical practice: establishing a core set of outcome measures for children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 59(3), 322-328. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13289>
- [11] Schiari, V., Selb, M., Cieza, A., & O'Donnell, M. (2015). International Classification of Functioning, Disability and Health Core Sets for children and youth with cerebral palsy: a consensus meeting. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57(2), 149-158. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12551>
- [12] Bickenbach, J., Cieza, A., Selb, M., & Stucki, G. (Eds.). (2021). *ICF Core Sets: Manual for Clinical Practice* (2nd ed.). Hogrefe Publishing.

References

- [1] Bakalyuk, T. G., Golyachenko, A. O., Stelmakh, H. O., & Golyachenko, O. A. (2019). Mizhnarodna klasyfikatsiia funktsionuvannia, obmezhen zhyttiedialnosti ta zdorov'ia v upravlinni reabilitatsiiei [International classification of functioning, disability and health in rehabilitation management]. *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorov'ia Ukrainy*, (4), 36-39. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.4.10946> [in Ukrainian].
- [2] Ipatov, A. V., Khaniukova, I. Ya., Panina, S. S., Sanina, N. A., & Hondulenko, N. O. (2018). Mizhnarodna klasyfikatsiia funktsionuvannia yak chastyna suchasnoi modeli nadання medyko-sotsialnoi dopomohy [International classification of functioning as a part of the modern model of medical and social care]. *Ukrainskyi visnyk medyko-sotsialnoi ekspertyzy*, (1), 16-21. [in Ukrainian].
- [3] Vladimirov, O. A., & Golyk, V. A. (2017). Nova likarska spetsialnist v Ukraini – likar fizychnoi i reabilitatsiinoi medytsyny [New medicine specialty in Ukraine – physician of physical and rehabilitation medicine]. *Ukrainskyi zhurnal fizychnoi i reabilitatsiinoi medytsyny*, (1), 11-20. [in Ukrainian].
- [4] Osipov, V. (2019). Osoblyvosti pidhotovky maibutnikh fizychnykh terapevtiv do profesiinoi diialnosti v umovakh reformuvannia systemy medychnoi reabilitatsii v Ukraini [Features of future physical therapists' training to professional activity in the conditions of medical rehabilitation system reform in Ukraine]. *Naukovi zapysky Berdianskoho derzhavnoho pedahohichnoho universytetu. Seriya: Pedahohichni nauky*, (2), 241-250. <https://doi.org/10.31494/2412-9208-2019-1-2> [in Ukrainian].
- [5] Cabinet of Ministers of Ukraine. (2013, November 21). *Deiaki pytannia vstanovlennia likarsko-konsultatyvnymy komisiiamy invalidnosti ditiim* [Some issues of establishing disability for children by medical advisory commissions (No. 917)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/917-2013-%D0%BF#Text>

Reye's-like syndrome in 13-year-old child (a case report)

O. M. Shulhai^{✉A,B,C,D}, M. I. Kinash^{A,B,E}, A.-M. A. Shulhai^{E,F}

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

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

Key words:

Reye's syndrome,
Reye's-like
syndrome,
coronavirus
infections,
antipyretics,
paracetamol.

Zaporozhye
medical journal
2022; 24 (1), 138-142

*E-mail:
shulgayom@tdmu.
edu.ua

The article reviews the literature about classical and atypical Reye's syndrome, discusses the causes that contribute to its occurrence, provides criteria for diagnosis with the presentation of a Reye's-like syndrome case in the 13-year-old child. Reye's syndrome is a dangerous pathological condition characterized by acute encephalopathy and fatty degeneration of internal organs, mainly the liver.

There are different viral and bacterial infections that precede the development of Reye's syndrome, namely influenza, acute respiratory infections, chickenpox, entero- and rotavirus infections, whooping cough, mycoplasma infection, salmonellosis. For a treatment of these infections in the presence of fever, a number of drugs to lower the temperature, such as acetylsalicylic acid, ibuprofen, acetaminophen, diclofenac sodium is usually used.

Case presentation. We observed the case of a teenage girl with Reye's-like syndrome associated with coronavirus infection and antipyretic drug intake in the clinic.

Conclusions. Given the changes in the internal organs, namely the development of hepatic steatosis, therapy of such patients should be aimed at preventing fatty degeneration. In addition to classic Reye's syndrome, there is an atypical Reye's syndrome or Reye's-like syndrome, which mainly occurs in children under 5 years old with congenital disorders of fatty acid metabolism. Dosages of prescribing antipyretic drugs should be strictly based on the child's age and weight.

Ключові слова:

синдром Рея,
Рея-подібний
синдром,
коронавірусна
інфекція,
антипіретичні
препарати,
парацетамол.

Запорізький
медичний журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 138-142

Рея-подібний синдром у дитини віком 13 років (клінічний випадок)

О. М. Шульгай, М. І. Кінаш, А.-М. А. Шульгай

Наведено огляд фахової літератури щодо класичного та атипового синдрому Рея, розглянуто причини, що зумовлюють його виникнення, описано критерії встановлення діагнозу, представлено випадок Рея-подібного захворювання в дитини віком 13 років.

Синдром Рея – небезпечний патологічний стан, якому притаманні гостра енцефалопатія та жирова дистрофія внутрішніх органів, передусім печінки. Є низка вірусних і бактеріальних інфекцій, що передують розвитку синдрому Рея: грип, гострі респіраторні інфекції, вітряна віспа, ентеро- та ротавірусні інфекції, кашлюк, мікоплазмозна інфекція, сальмонельоз. Під час лікування цих інфекцій, коли є лихоманка, зазвичай використовують низку медикаментозних засобів для зниження температури: ацетилсаліцилову кислоту, ібупрофен, ацетамінофен, диклофенак натрію.

Презентація клінічного випадку. У клініці спостерігали випадок Рея-подібного захворювання в дівчинки підліткового віку на тлі коронавірусної інфекції та приймання антипіретичного препарату.

Висновки. Враховуючи зміни у внутрішніх органах, зокрема розвиток стеатозу печінки, терапію таких пацієнтів треба спрямовувати на запобігання жировій дистрофії. Крім класичного синдрому Рея, діагностують атиповий синдром Рея, або Рея-подібне захворювання, що виникає передусім у дітей віком до 5 років із уродженими порушеннями обміну жирних кислот. Призначаючи антипіретичні препарати, треба чітко дотримуватися дози згідно з віком і масою тіла дитини.

Ключевые слова:

синдром Рея,
Рея-подобный
синдром,
коронавирусная
инфекция,
антипиретические
препараты,
парацетамол.

Запорожский
медицинский журнал.
2022. Т. 24, № 1(130).
С. 138-142

Рея-подобный синдром у ребёнка 13 лет (клинический случай)

А. М. Шульгай, М. И. Кинаш, А.-М. А. Шульгай

Представлен обзор научной литературы касательно классического и атипичного синдрома Рея, рассмотрены причины, приводящие к его возникновению, приведены критерии постановки диагноза, представлен клинический случай Рея-подобного заболевания у ребёнка в возрасте 13 лет.

Синдром Рея – опасное патологическое состояние, которому присущи острая энцефалопатия и жировая дистрофия внутренних органов, преимущественно печени. Существует ряд вирусных и бактериальных инфекций, которые предшествуют развитию синдрома Рея: грипп, острые респираторные инфекции, ветряная оспа, энтеро- и ротавирусная инфекции, коклюш, микоплазменная инфекция, сальмонеллёз. В лечении этих инфекций при наличии лихорадки обычно используют ряд медикаментозных средств для снижения температуры: ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен, ацетаминофен, диклофенак натрия.

Презентация клинического случая. В клинике наблюдали случай Рея-подобного заболевания у девочки подросткового возраста на фоне коронавирусной инфекции и приёма антипиретического препарата.

Выводы. Учитывая изменения во внутренних органах, особенно развитие стеатоза печени, терапия таких пациентов должна быть направлена на предупреждение жировой дистрофии. Кроме классического синдрома Рея, диагностируют

атипичный синдром Рея, или Рея-подобное заболевание, которое возникает преимущественно у детей в возрасте до 5 лет с врожденными нарушениями обмена жирных кислот. При назначении антипиретических препаратов необходимо чётко придерживаться дозы согласно возрасту и массе тела ребенка.

Reye's syndrome is a pathological condition manifested by acute toxic encephalopathy in combination with fatty degeneration of internal organs, mainly the liver. This pathology was first described in 1963 by Australian pathologist R. Reye and co-authors, who observed about 21 cases of influenza in children who had taken acetylsalicylic acid (aspirin), whereupon 17 children had died [1]. The World Health Organization (WHO) experts recommend not to use acetylsalicylic acid for fever in children under 12 years. Refusal from acetylsalicylic acid in case of influenza and acute viral infections in the United States and the United Kingdom has significantly reduced the number of Reye's syndrome cases from 0.9 to 0.1 per 100000 children under 18 years old. It should be noted that acetaminophen (paracetamol) and non-steroidal anti-inflammatory drugs for antipyretic use are taken by many children, but Reye's syndrome or Reye's-like syndrome occurs among only a few of them, which probably indicates that this group of children may have latent mitochondrial dysfunction which can arise in case of taking antipyretic drugs for treatment of viral infection [1–3].

Reye's syndrome or Reye's-like syndrome, in addition to influenza, can occur on the background of other acute viral diseases, measles, rubella, chickenpox, enterovirus infections, rarely bacterial infections (mycoplasmas, chlamydiae, pertussis, salmonellosis, dysentery) [1,2,4].

In recent years, in addition to acetylsalicylic acid, the list of antipyretic drugs that may cause Reye's syndrome or Reye's-like syndrome has increased significantly: non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, diphenhydramine, mefenamic acid and valproic acid. Besides these drugs, the causes of these pathological conditions are insecticides, herbicides, some paints and solvents, hepatotoxic fungi [2,5].

The literature describes genetically determined cases of Reye's syndrome, the specified age when it occurs most often, namely – children from 4 to 12 years, less often – infants and over 18 years, but sex differences in the occurrence of this pathology are absent, that is, girls and boys are equally affected. Also, the seasonal variation of Reye's syndrome is described – from December to April, which is probably associated with an increased incidence of influenza and viral infections, as well as the possibility of recurrent course [4–6].

Diagnostic criteria for Reyes syndrome were formulated in 1990 by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), in particular:

- acute non-inflammatory encephalopathy (alteration in consciousness from confusion and drowsiness to coma, lumbar puncture – 8 leukocytes/ μ l, histological changes – signs of neuronal degeneration, cerebral edema without periventricular or meningeal inflammation);

- hepatopathy confirmed by either biopsy or autopsy is considered as characteristic of Reye's syndrome, specifically mild fatty degeneration of hepatocytes, significant steatosis, dystrophy, edema and swelling of mitochondria, absence of inflammatory cell infiltrates; or a 3-fold or greater increase in the serum levels of alanine aminotransferase

(ALT), aspartate aminotransferase (AST) (without jaundice) or ammonia. However, such patients have no other explanation for cerebral and hepatic disorders [1,2,5].

Later, in 2018, the criteria for Reye's syndrome were refined: a child under 16 years old with unexplained non-inflammatory encephalopathy combined with one or more symptoms: 3-fold or greater elevation in serum ALT and AST, or ammonia levels, or fatty liver disease. These criteria are also used for the differential diagnosis of Reye's-like syndrome [1,2,6].

Case report

Here is a case of our own observation of Reye's-like syndrome. A 13-year-old girl O., a resident of Ternopil, was admitted to the Intensive Care Department of Ternopil Regional Children's Clinical Hospital with a diagnosis of "suspected acute enteral drug poisoning". It was found from the patient history that symptoms had appeared suddenly with fever (temperature rise to 38.7 °C), nausea, repeated vomiting, which had brought no relief, myalgia, severe cephalgia, and restlessness. The child being home alone without parental supervision self-administered acetaminophen tablets containing 50 mg of the drug in each for 4 hours. According to the child, the frequency of taking the drug was 1 tablet per 30–60 minutes (the girl had taken 6–7 tablets for 2 hours), as headache, muscle pain and weakness were troubling her, and she tried to relieve the condition and eliminate these symptoms (neither the child nor her mother could not clearly state exactly how many pills had been taken). After that, the child fell asleep, her body temperature decreased to subfebrile levels within 2 hours of sleep, but the girl became inactive, sleepy, complained of progressive weakness, inadequately answered questions, then she developed confusion, that is why mother called the ambulance, and the child was admitted to Ternopil Regional Children's Clinical Hospital.

On admission, the child had impaired consciousness, confusion, drowsiness, general cerebral and meningeal signs were absent, she moved herself, but there was a loss of coordination, specific odor from the mouth or body was absent. The skin and visible mucous membranes were pale pink, no rash, the throat was without redness, submandibular lymph nodes were enlarged. In the lungs – vesicular breathing, no wheezing, RR – 18 per minute. Heart sounds were rhythmic, no murmurs, HR – 68 per minute, blood pressure – 110/65 mm Hg. The abdomen was symmetrical, soft, there was no muscle defense, the liver edge was 1 cm below the right costal margin, the spleen was not palpable. There were no abnormalities of urination or defecation. Blood oxygen saturation (SpO_2) was determined in the range of <96 %. SARS-CoV-2 RNA was established by PCR from nasal and oropharynx smears.

Data from additional examinations: complete blood count – lymphocytosis and insignificant leukopenia were observed (RBC $4.0 \times 10^{12}/l$, Hb 123 g/l, MCV 88 fl, WBC $3.6 \times 10^9/L$, bands 5 %, seg. 27 %, eos. 4 %, lymph. 61 %, mon. 3 %, ESR 2 mm/hr). Biochemical blood test – elevated transaminases, urea, increase in LDH (total bilirubin 12.5

mmol/L, total protein 76 g/L, ALT 428 IU/L (N <37 IU/L), AST 242 IU/L (N <39 IU/L), LDH 418 U/L (N 140–295 U/L), CPK 128 U/L, triglycerides 1.6 mmol/L (N <1.69 mmol/L), urea 12.1 mmol/L (N 2.5–8.3 mmol/L), creatinine 56 mmol/L. The clinical urine analysis revealed no pathology. Cerebrospinal fluid was not tested (the mother did not consent to it). On ultrasound of the abdominal cavity: the liver was moderately enlarged, the contour was clear, smooth, the structure of heterogeneous echogenicity, pancreas, spleen and kidneys – without changes. No pathology was detected according to coagulation test.

Blood group typing: O (I), Rh +. Stool test – without pathology. ECG: signs of metabolic disorders in the myocardium. Chest X-ray: enhancement of the pulmonary pattern on both sides, the contour of the heart without pathology. Examination by an ophthalmologist and a neurologist – no pathology was determined. EEG: data for the presence of local, diffuse or generalized epileptiform activity at the time of examination were not detected.

The child received a final clinical diagnosis of coronavirus infection, Reye's-like syndrome, toxic hepatitis. Taking into account that there is a concern about Reye's syndrome or Reye's-like syndrome in children under the age of 18 after taking acetaminophen and other antipyretic drugs, the child was diagnosed with Reye's-like syndrome in time and prescribed appropriate treatment. The child was assigned a comprehensive therapy aimed at correcting metabolic disorders, prevention of coagulopathy, and the development of cerebral edema (gastric lavage, cleansing enema, infusion therapy, hepato- and angioprotectors, glucocorticosteroids, anticoagulants, diuretics, vitamins D, C) in the intensive care unit. The girl's condition was with positive dynamics during the observation, and then she was followed up by a gastroenterologist in the somatic department.

Discussion

Most children with coronavirus infection do not have severe symptoms and need only symptomatic treatment, which includes antipyretic drugs. Fever is a common symptom of COVID-19, therefore, over-the-counter antipyretic drugs such as ibuprofen and acetaminophen are included in guidelines to relieve discomfort, reduce fever and enhance patient wellbeing. Despite the efficacy and tolerability of these drugs, an increase in side effects has been reported in recent years after their use in children [7–11].

There are classical (aspirin-induced) Reye's syndrome and atypical Reye's syndrome or Reye's-like syndrome, which has an identical clinical picture and the same etiological factors. It occurs mainly in children under the age of 5 with congenital disorders of fatty acid oxidation as a result of hereditary carnitine deficiency or Acyl-CoA dehydrogenase deficiency, metabolism of organic acids or amino acids, metabolism of urea, or with an organic lesion of the central nervous system (CNS) of another origin [12–16].

Classical Reye's syndrome is associated with generalized damage to mitochondria in the brain, liver, pancreas, kidneys, myocardium, muscles due to impaired oxidative phosphorylation and fatty acid oxidation processes with the formation of fatty degeneration. These damages are induced by intake of drug preparations containing acetylsalicylic acid or other salicylates [6,12].

According to the pathogenic mechanisms, pathomorphological damage of the CNS by toxic metabolites in Reye's syndrome are: damage to tissues and blood vessels of the nervous system, blockade of neurotransmitters, cerebral edema, demyelination, ischemic disorders, delayed brain development [12,13].

Reye's syndrome is characterized by severe liver and brain damage and usually begins with sudden nausea and vomiting, and vomiting is repeated and does not bring relief. Neurological disorders develop a few hours later, restlessness and emotional lability change to apathy and drowsiness. An altered level of consciousness rapidly progresses from lethargy to its loss and the development of cerebral coma. A child may be in a coma from one day to several weeks [1,6,12].

Clinical diagnosis of Reye's syndrome consists of several stages:

- 1) obtundation, lethargy, drowsiness, gait disturbance, slowed responses to stimulation, vomiting;
- 2) speech difficulties, the child stop moving and contacting with others, lack of appropriate response to stimuli, reflexes are preserved;
- 3) delirium, irritability, combativeness, disorientation, hyperreflexia, hyperventilation, foot clonus, the appearance of pathological reflexes, while respiratory movements and the reaction of the pupils to light are preserved;
- 4) coma, hypoventilation, lack of spontaneous breathing and the reaction of the pupils to light, decorticate rigidity (leg extension, adduction, and arm flexion), changing in muscle hypotonia, areflexia, seizures, flaccid paralysis, and respiratory arrest [2,8,15].

Changes in biochemical parameters due to aspirin or salicylates intake are quite convincing in Reye's syndrome, namely: an increase in the level of liver enzymes, urea and ammonia from 3 to 20 times of the norm with normal or slightly increased bilirubin levels. Significant hyperammonemia and elevated transaminases indicate the development of acute liver failure in such patients according to progressive necrosis of liver cells. A number of patients also have hypoglycemia, especially young children, electrolyte imbalance and blood clotting (prolongation of prothrombin time), increased levels of lactate dehydrogenase (LDH) and creatine phosphokinase (CPK) [1,2,8,15,16].

Morphological examination in Reye's syndrome reveals a picture of acute encephalopathy: cerebral edema, neurodegeneration, lipid vacuolization around small vessels, haemorrhages, and brainstem infarction. Electron microscopy detects neuronal damage, swelling of astrocytes and myelin sheaths. Autopsy reveals the enlarged liver and microvesicular accumulation of fat in hepatocytes. Massive steatosis, which is a characteristic histological pathognomonic sign of Reye's syndrome, occurs from the first hours of this condition. Mitochondria are damaged, deformed, edematous, and the formation of polymorphic cells is revealed. Lipid inclusions are found in the cytoplasm of renal proximal tubule cells, myocardium, pancreas; acute necrosis of pancreocytes may also develop [5,16,17].

The similarity of diagnostic criteria for typical (idiopathic) Reye's syndrome and atypical (Reye's-like syndrome), the occurrence of this pathology secondary to a viral infection, symptomatic treatment with paracetamol or other drugs of a similar action (ibuprofen, acetylsalicylic acid,

metamizole sodium) contributed to their unification into one group of heterogeneous diseases according to the similar mechanisms of origin [14,16,17–20].

In our opinion, Reye's-like syndrome diagnosis in the presented patient is unquestionable, since there were CDC criteria: acute non-inflammatory encephalopathy and hepatopathy with changes in ALT and AST, paracetamol intake for the viral infection in doses significantly exceeding the therapeutic doses for the age, multiple organ lesions with involvement of kidney (increased urea), myocardium (increased LDH, AST) and the absence of jaundice, lack of typical disease stage and rapid reversible positive development of clinical and laboratory manifestations [16,18–20].

The peculiarity of this clinical case is that it was developed in an adolescent, clinical symptoms progressed quite quickly (within a day). In presence of the condition, a 50 % solution of metamizole sodium was administered to the patient according to fever in the Intensive Care Department. It was concluded that the cause of the Reye's-like syndrome was not an infection, but the intake of certain medications in an inappropriate dose with underlying probable latent mitochondrial insufficiency.

Conclusions

1. The complexity of this clinical case is the symptomatic treatment. The main purpose of treatment for such patients is to restore the function of the liver and brain, as well as to prevent the development of irreversible complications.

2. Unfortunately, the mortality rate in children with Reye's syndrome is quite high, reaching 80–95 % depending on the brain damage, and it is less than 1 % in Reye's-like syndrome.

3. It is especially important to analyze such clinical cases now, during the coronavirus pandemic, since one of the symptoms in this viral infection is fever, and acetaminophen and ibuprofen, according to the guidelines, can be used to reduce body temperature in children of all ages.

4. Dosages of prescribing antipyretic drugs should be strictly based on the child's age and weight.

Prospects of further studies. The sooner Reye's syndrome (or Reye's-like syndrome) is diagnosed and the treatment is started, the more favourable is the prognosis for a child.

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

Надійшла до редакції / Received: 09.08.2021
Після доопрацювання / Revised: 27.09.2021
Прийнято до друку / Accepted: 11.10.2021

Information about authors:

Shulhai O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-7052-8324](https://orcid.org/0000-0002-7052-8324)

Kinash M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with Pediatric Surgery, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-4380-977X](https://orcid.org/0000-0002-4380-977X)

Shulhai A.-M. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-7849-4560](https://orcid.org/0000-0002-7849-4560)

Відомості про авторів:

Шульгай О. М., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Кінаш М. І., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб з дитячою хірургією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Шульгай А.-М. А., канд. мед. наук, асистентка каф. педіатрії № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Сведения об авторах:

Шульгай А. М., канд. мед. наук, доцент каф. детских болезней с детской хирургией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины.

Кинаш М. И., канд. мед. наук, доцент каф. детских болезней с детской хирургией, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины.

Шульгай А.-М. А., канд. мед. наук, ассистент каф. педиатрии № 2, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины.

References

- [1] Koloskova, O. K., Tkachuk, R. V., Bilous, T. M., Kolyubakina, L. V., & Bogutska N. K. (2021). Kliniko-laboratorni osoblyvosti perebihu syndromu Reia v ditei: klinichniy vypadok [Clinical and laboratory features of Reye's syndrome in children: a clinical case]. *Zdorovia dytyny*, 16(4), 309-316. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.4.2021.237278> [in Ukrainian].
- [2] Postnikov, S. S., Mikhailova, S. V., Bryusov, G. P., Kostyleva, M. N., Gratsianskaya, A. N., & Ermilin, A. E. (2018). Reya-podobnyi sindrom u rebenka 3 let [Reye-like syndrome in three-year-old child]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*, 6(3), 103-110. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-103-110> [in Russian].
- [3] de Bont, E., Bohnen, J., Verhoeven, R., Dinant, G. J., & Cals, J. (2020). Childhood fever: Parental paracetamol administration after consulting out-of-hours general practice. *European Journal of General Practice*, 26(1), 21-25. <https://doi.org/10.1080/13814788.2019.1676415>
- [4] Chornomydz, I., Boyarchuk, O., & Chornomydz, A. (2017). Reye (Ray's) syndrome: a problem everyone should remember. *Georgian Medical News*, (11), 110-118.
- [5] Weiner, D. L. (2018, April 02). *Reye Syndrome*. EMedicine. <https://emedicine.medscape.com/article/803683-overview>
- [6] Royal College of Paediatrics and Child Health. (n.d.). *Reye-like syndromes*. RCPCH. <https://reyesyndrome.rcpch.ac.uk/reye-like-syndromes/>
- [7] Venturini, E., Montagnani, C., Garazzino, S., Donà, D., Pierantoni, L., Lo Vecchio, A., Nicolini, G., Bianchini, S., Krzysztofak, A., Galli, L., Villani, A., Castelli-Gattinara, G., & Italian SITIP-SIP SARS-Cov-2 pediatric infection study group. (2020). Treatment of children with COVID-19: position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Italian Journal of Pediatrics*, 46(1), Article 139. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00900-w>
- [8] Pessoa, F. S., Lacerda, E., Gonçalves, V. C., & Tanaka, B. N. (2021). Case Report: MIS-C Temporarily Associated With COVID-19 Complicated by Reye's Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, 9, Article 650697. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.650697>
- [9] Sammons, H. M., & Choonara, I. (2016). Learning Lessons from Adverse Drug Reactions in Children. *Children*, 3(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/children3010001>
- [10] Bianconi, V., Violi, F., Fallarino, F., Pignatelli, P., Sahebkar, A., & Pirro, M. (2020). Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19? *Drugs*, 80(14), 1383-1396. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01365-1>
- [11] National Institute for Health and Care. (2020, May 01). *COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173>

- [12] Uppala, R., Dudiak, B., Beck, M. E., Bharathi, S. S., Zhang, Y., Stolz, D. B., & Goetzman, E. S. (2017). Aspirin increases mitochondrial fatty acid oxidation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(2), 346-351. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.066>
- [13] Mund, M. E., Gyo, C., Brüggmann, D., Quarcoo, D., & Groneberg, D. A. (2016). Acetylsalicylic acid as a potential pediatric health hazard: legislative aspects concerning accidental intoxications in the European Union. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 11, Article 32. <https://doi.org/10.1186/s12995-016-0118-5>
- [14] Rootring, E., Sargel, C. L., & Tobias, J. D. (2021). Acute Hepatic Dysfunction Related to Chronic Acetaminophen Administration. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 26(5), 497-501. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-26.5.497>
- [15] Weatherburn, C. J., Guthrie, B., Dreischulte, T., & Morales, D. R. (2020). Impact of medicines regulatory risk communications in the UK on prescribing and clinical outcomes: Systematic review, time series analysis and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(4), 698-710. <https://doi.org/10.1111/bcp.14104>
- [16] Ferretti, S., Gatto, A., Curatola, A., Pansini, V., Graglia, B., & Chiaretti, A. (2021). Atypical Reye syndrome: three cases of a problem that pediatricians should consider and remember. *Acta Biomedica*, 92(Suppl. 1), Article e2021110. <https://doi.org/10.23750/abm.v92iS1.10205>
- [17] McCrae, J. C., Morrison, E. E., MacIntyre, I. M., Dear, J. W., & Webb, D. J. (2018). Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(10), 2218-2230. <https://doi.org/10.1111/bcp.13656>
- [18] Magrum, B. G., & Pickworth, K. K. (2020). Aspirin rechallenge in an adult patient previously diagnosed with Reye syndrome. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 77(2), 123-127. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz276>
- [19] Saragiotto, B. T., Machado, G. C., Ferreira, M. L., Pinheiro, M. B., Shaheed, C. A., & Maher, C. G. (2016). Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(6), Article CD012230. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012230>
- [20] Mund, M. E., Quarcoo, D., Gyo, C., Brüggmann, D., & Groneberg, D. A. (2015). Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 10, Article 43. <https://doi.org/10.1186/s12995-015-0084-3>