

# Запорізький медичний журнал



Том 24, № 2(131), березень – квітень 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 № 8 від 14.03.2022 р. Підписано до друку 16.03.2022 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](mailto: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)  
акад. НАМН України, проф. М.А. Андрейчин (Тернопіль)  
проф. І.Ф. Беленічев (Запоріжжя)  
проф. І.М. Бондаренко (Дніпро)  
проф. Маргус 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 Запрутко (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 (Запоріжжя)  
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)

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.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. Panasenko (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)

## Оригінальні дослідження

- 147** Використання показників ендотеліальної функції мікросудин для розрахунку функціонального віку системи мікроциркуляції  
Коркушко О. В., Шатило В. Б., Бондаренко О. В., Писарук А. В., Антонюк-Щеглова І. А., Наскалова С. С., Дужак Г. В., Бодрецька Л. А., Шаповаленко І. С.
- 152** Артеріальна гіпотензія у хворих на гіпертонічну хворобу: невирішені питання та діагностичні можливості амбулаторного моніторингу артеріального тиску  
Сиволап В. В., Жеманюк С. П., Малярченко Ю. О.
- 159** GLN27GLU поліморфізм гена  $\beta_2$ -адренорецептора у хворих на бронхіальну астму  
Качковська В. В.
- 163** Асоціація поліморфізму C4603T гена COL11A1 із ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта  
Педаченко Є. Г., Васильєва І. Г., Хижняк М. В., Галанта О. С., Чопик Н. Г., Цюбо О. І., Грязов А. Б., Нехлопочин О. С., Ксензов Т. А., Дмитренко А. Б., Макарова Т. А.
- 168** Типи гриж стравохідного отвору діафрагми та їхня рентгенологічна діагностика в пацієнтів із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою  
Никоненко А. О., Гайдаржі Є. І., Леткеман Т. В.
- 176** Лапароскопічна рукавна резекція шлунка та симультанна холецистектомія: вибір оптимальної тактики  
Тодуров І. М., Перехрестенко О. В., Калашніков О. О., Косюхно С. В.
- 181** Мікробіота кишківника в дітей з ожирінням і неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від функції жовчного міхура  
Степанов Ю. М., Завгородня Н. Ю., Татарчук О. М., Кленіна І. А., Грабовська О. І., Зигало Е. В., Петішко О. П., Вішнаревська Н. С., Долгополова В. В.
- 187** Вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексній терапії дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники цитокінового профілю  
Мирончук Ю. В., Разнатовська О. М.
- 191** COVID-19-асоційований мультисистемний запальний синдром у дітей: гастроінтестинальні прояви  
Авраменко І. Ю., Косминіна Н. С., Підвальна У. Є., Баса Н. Р.
- 197** Роль біомаркера NGAL в оцінюванні ранньої та прогнозуванні пізньої функції трансплантата при трансплантації нирки від живого рідинного донора  
Кириченко М. І.
- 205** Морфологічне, імуно- та лектиногістохімічне оцінювання лімфоїдного апарату червоподібного відростка плода людини  
Таврог М. Л., Сирцов В. К., Попович Ю. І., Григор'єва О. А., Попович Н. Р., Зідрашко Г. А.
- 212** Оцінювання ефективності застосування адгезивних скловолоконних шин для іммобілізації нижніх фронтальних зубів у пацієнтів із пародонтитом  
Слаба О. М., Січкоріз Х. А., Мінько Л. Ю., Слобода М. Т.

## Огляди

- 219** Патобіохімічні аспекти алкогольної кардіоміопатії. Роль гідроген сульфід у механізмах кардіоцитопротекції (огляд літератури)  
Волощук Н. І., Руденко К. В., Матяш О. Р., Денисюк О. М.
- 230** Сучасні підходи до діагностики та лікування спонтанної внутрішньочерепної гіпотензії (огляд літератури)  
Степанченко К. А., Марченко В. Г., Шматько Ю. В., Бондар О. Б.
- 240** Зв'язок фібриляції та тріпотіння передсердь із синдромом слабкості синусового вузла: огляд проблеми на прикладі клінічних спостережень  
Шмідт О. Ю., Волков Д. Є., Бринза М. С., Уварова К. Г., Павлова Д. Ю.
- 248** Артеріальна гіпертензія у дітей і підлітків: сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Частина 1  
Шлімкевич І. В., Лембрик І. С., Цицора О. О., Алексєєва Ю. І., Жилияк О. В.

## Клінічний випадок

- 254** Ідіопатичний гранулематозний мастит: клінічний випадок та огляд літератури  
Шуліга-Недайхлебова О. В., Ковальова А. В., Кузик П. В., Саламаха О. О., Зохнюк Н. М., Шуль О. М., Юзків Р. П.
- 263** Діагностика хронічної кропив'янки, індукованої фізичним навантаженням, у дитини (клінічний випадок)  
Ярцева Д. О., Недельська С. М.

## Original research

- 147** The use of microvascular endothelial function indicators to calculate functional age of the microcirculation system  
Korkushko O. V., Shatylo V. B., Bondarenko O. V., Pysaruk A. V., Antoniuk-Shcheghlova I. A., Naskalova S. S., Duzhak H. V., Bodretska L. A., Shapovalenko I. S.
- 152** Arterial hypotension in patients with essential hypertension II–III: unresolved issues and ambulatory blood pressure monitoring diagnostic criteria  
Syvolap V. V., Zhemanyuk S. P., Maliarenko Yu. O.
- 159** GLN27GLU polymorphism in the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma  
Kachkovska V. V.
- 163** Association of COL11A1 C4603T polymorphism with the risk of cervical and lumbar disc herniation  
Pedachenko Ye. H., Vasylieva I. H., Khyzhnyak M. V., Halanta O. S., Chopyk N. H., Tsiubko O. I., Hriazov A. B., Nekhlopochyn O. S., Ksenzov T. A., Dmytrenko A. B., Makarova T. A.
- 168** Hiatal hernia types and their radiological diagnostics in patients with gastroesophageal reflux disease  
Nykonenko A. O., Haidarzi Ye. I., Letkeman T. V.
- 176** Laparoscopic sleeve gastrectomy and simultaneous cholecystectomy: a choice of optimal tactics  
Todurov I. M., Perekhrestenko O. V., Kalashnikov O. O., Kosiukhno S. V.
- 181** Intestinal microbiota in obese children with non-alcoholic fatty liver disease depending on the gallbladder function  
Stepanov Yu. M., Zavhorodnia N. Yu., Tatarчук O. M., Klenina I. A., Hrabovska O. I., Zyhala E. V., Petishko O. P., Vishnarevska N. S., Dolhopolova V. V.
- 187** The effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in a complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis  
Myronchuk Yu. V., Raznatovska O. M.
- 191** Gastrointestinal manifestations of COVID-19-associated multisystem inflammatory response syndrome in children  
Avramenko I. Yu., Kosmylnina N. S., Pidvalna U. Ye., Basa N. R.
- 197** The role of the NGAL biomarker in the assessment of early and prediction of late graft function in kidney transplantation from a living related donor  
Kyrychenko M. I.
- 205** Morphological, immuno- and lectinohistochemical evaluation of the lymphoid apparatus of the human fetal appendix  
Tavroh M. L., Syrtsov V. K., Popovych Yu. I., Hryhorieva O. A., Popovych N. R., Zidrashko H. A.
- 211** Evaluation of fibre-reinforced composite splints for lower front teeth immobilization in patients with periodontitis  
Slaba O. M., Sichkoriz Kh. A., Minko L. Yu., Sloboda M. T.

## Review

- 219** Pathobiochemical aspects of alcoholic cardiomyopathy. The role of hydrogen sulfide in the mechanism of cardiocytoprotection (a review)  
Voloshchuk N. I., Rudenko K. V., Matiash O. R., Denysiuk O. M.
- 230** Modern approaches to the diagnosis and treatment of spontaneous intracranial hypotension (a literature review)  
Stepanchenko K. A., Marchenko V. H., Shmatko Yu. V., Bondar O. B.
- 240** Association of atrial fibrillation and atrial flutter with sick sinus syndrome: a review of the issue based on examples of clinical observations  
Shmidt O. Yu., Volkov D. Ye., Brynza M. S., Uvarova K. H., Pavlova D. Yu.
- 248** Arterial hypertension in children and adolescents: a modern view at the problem (a literature review). Part 1  
Shlimkevych I. V., Lembryk I. S., Tsytsiura O. O., Alekseieva Yu. I., Zhyliak O. V.

## Case report

- 254** Idiopathic granulomatous mastitis: a clinical case and a review of the literature  
Shuliha-Nedaikhliebova O. V., Kovalova A. V., Kuzyk P. V., Salamakha O. O., Zokhniuk N. M., Shul O. M., Yuzkiv R. P.
- 263** Diagnostics of chronic exercise-induced urticaria in a child (a case report)  
Yartseva D. O., Nedelska S. M.

## Використання показників ендотеліальної функції мікросудин для розрахунку функціонального віку системи мікроциркуляції

О. В. Коркушко<sup>id A,F</sup>, В. Б. Шатило<sup>id A,C,E,F</sup>, О. В. Бондаренко<sup>id \*B-E</sup>,  
А. В. Писарук<sup>id A-E</sup>, І. А. Антонюк-Щеглова<sup>id A-E</sup>, С. С. Наскалова<sup>id B,C,E</sup>,  
Г. В. Дужак<sup>id B,C</sup>, Л. А. Бодрецька<sup>id B,C</sup>, І. С. Шаповаленко<sup>id B,C</sup>

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова 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** – з'ясувати можливість використання показників функціонального стану ендотелію мікросудин для визначення біологічного віку (БВ) людини.

**Матеріали та методи.** Обстежили 390 осіб, яких поділили на групи залежно від віку: 20–29 (n = 31), 30–39 (n = 22), 40–49 (n = 45), 50–59 (n = 72), 60–69 (n = 129) та 70–79 (n = 91) років. Функціональний стан ендотелію мікросудин оцінювали методом лазерної доплерівської флоуметрії на апараті BLF-21D («Transonic Systems Inc», США) в ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя.

Агрегаційну активність тромбоцитів визначали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 23 LA (Биола, РФ) турбидиметричним методом, в'язкість крові – за допомогою ротаційного віскозиметра АКР-2 (РФ) при швидкостях зміщення 10–200 с<sup>-1</sup> з розрахунком індексу деформування та індексу агрегації еритроцитів.

**Результати.** Виявили статистично значуще зменшення об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК) в стані спокою та на піку постоклюзійної реактивної гіперемії, зменшення часу відновлення ОШШК до початкових значень вже з віку 50–59 років, що свідчить про порушення функції ендотелію під час старіння. В осіб віком понад 60 років відбувається посилення ендотеліальної дисфункції, що супроводжується погіршенням показників гемостазу: підвищенням в'язкості крові, збільшенням спонтанної та індукованої агрегаційної активності тромбоцитів.

Починаючи з віку 40 років, статистично значуще зростає в'язкість крові. Отримали формулу розрахунку БВ із використанням показників функціонального стану ендотелію мікросудин, агрегаційної здатності тромбоцитів та антропометричних показників.

**Висновки.** Розробили формулу розрахунку БВ людини, що передбачає використання показників функціонального стану ендотелію мікросудин, агрегаційної здатності тромбоцитів та антропометричних показників. Виявили доволі високу точність визначення функціонального віку системи мікроциркуляції за методикою, що розробили.

**Ключові слова:**  
біологічний вік,  
функціональний стан ендотелію,  
агрегація тромбоцитів.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 147-151

\*E-mail:  
elena\_bondarenko@ukr.net

## The use of microvascular endothelial function indicators to calculate functional age of the microcirculation system

O. V. Korkushko, V. B. Shatylo, O. V. Bondarenko, A. V. Pysaruk, I. A. Antoniuk-Shcheglova,  
S. S. Naskalova, H. V. Duzhak, L. A. Bodretska, I. S. Shapovalenko

**Aim.** To find out the possibility of using microvascular endothelial function indicators to determine the biological age (BA) of a person.

**Materials and methods.** 390 patients aged 20–29 years (n = 31), 30–39 (n = 22), 40–49 (n = 45), 50–59 years (n = 72), 60–69 years (n = 129) and 70–79 years (n = 91) were examined. The functional state of the microvascular endothelium was analyzed by laser Doppler flowmetry on a BLF-21D (Transonic Systems Inc, USA) at the internal surface of the middle third of the forearm.

Platelet aggregation activity was measured on a two-channel laser platelet aggregation analyzer 23 LA (Biola, Russia) by turbidimetric method, blood viscosity – using a rotational viscometer AKR-2 (Russia) at a shear rate of 10–200 s<sup>-1</sup> with the deformation index and erythrocyte aggregation index calculation.

**Results.** There was a statistically significant decrease in the volumetric rate of the skin blood flow (SBF) at rest and at the peak of post-occlusion reactive hyperemia, a reduced recovery time of SBF to baseline values from the age of 50–59 years, indicating endothelial dysfunction with aging. A progression of endothelial dysfunction in persons older than 60 years was accompanied by hemostatic parameters deterioration: increased blood viscosity, increased both spontaneous and induced platelet aggregation activity.

Blood viscosity was statistically significantly increased from the age of 40. The formula for calculating BA using indicators of the microvascular endothelium functional state, platelet aggregation capacity and anthropometric indicators was obtained.

**Conclusions.** The formula for calculating human BA using indicators of the microvascular endothelium functional state, platelet aggregation capacity and anthropometric indicators has been developed. Sufficiently high accuracy determination of the microcirculation system functional age based on the developed method has been shown.

**Key words:**  
biological age,  
endothelium,  
platelet aggregation.

Zaporozhye  
medical journal  
2022; 24 (2), 147-151

Швидке зростання темпів старіння населення у світі та розвиток залежної від віку патології спонукає науковців до розроблення нових діагностичних, профілактичних і лікувальних підходів для підвищення якості життя, зниження темпу старіння, збільшення тривалості активного здорового періоду життя людини.

За сучасними уявленнями, старіння – процес зниження з віком функцій організму внаслідок збільшення ступеня «зношення» біологічних структур, завершення програм росту і розвитку, що призводить до зменшення життєздатності організму та зниження його адаптаційних можливостей, до підвищення ризику захворювань і смерті з різних причин [1].

Чимало показників організму людини істотно змінюються з віком, і ці зміни можуть відбуватися і за фізіологічним, і за патологічним, пришвидшеним сценарієм. Фізіологічне старіння – передумова активного довіголіття, а пришвидшене старіння є поширеним варіантом, який створює передумови для розвитку патологічних станів і захворювань. Саме тому дослідження темпу старіння на підставі визначення співвідношення між біологічним (БВ) і календарним (КВ) віком – важливе завдання геронтології [1].

Біологічний вік – показник ступеня «зношення» структури та функції окремих органів, систем чи організму загалом, що виражається в одиницях часу шляхом зіставлення індивідуальних біомаркерів старіння із середньостатистичними віковими стандартами. У разі пришвидшеного старіння БВ людини перевищує його КВ. При фізіологічному старінні індивідуума його БВ і КВ збігаються або БВ менший, ніж КВ. Різниця між показниками БВ і КВ дає змогу визначити ступінь постаріння організму. Профілактика пришвидшеного старіння найбільш ефективна на ранній стадії його розвитку, для її діагностики визначають різні біомаркери старіння [1].

Але не кожен показник функціонального стану організму і систем можна використовувати як біомаркер для визначення БВ. Для розрахунку БВ можна застосовувати тільки ті показники, що суттєво змінюються з віком [2].

Нині одним із найважливіших ендогенних чинників старіння вважають вікові зміни судин [3,4]. Як маркери для визначення БВ судин використовують показники швидкості поширення пульсової хвилі, центрального тиску в аорті, товщини комплексу інтима-медіа [4].

Відомо, що порушення функцій ендотелію з віком відіграють важливу роль у процесах старіння судин і призводять до розвитку різних захворювань [5,6].

## Мета роботи

З'ясувати можливість використання показників функціонального стану ендотелію мікросудин для визначення біологічного віку людини.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 390 осіб, яких поділили на групи залежно від віку: 20–29 (n = 31), 30–39 (n = 22), 40–49 (n = 45), 50–59 (n = 72), 60–69 (n = 129) і 70–79 (n = 91) років. У дослідження не включали пацієнтів, які мали загострення чи декомпенсовані стани хронічних захворювань серце-

во-судинної, травної, дихальної систем організму, з цукровим діабетом 1, 2 типів, з онкологічними патологіями.

Для оцінювання стану мікроциркуляції та вазомоторної функції ендотелію застосовували методику лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ).

В основі методу ЛДФ – вимірювання доплерівської компоненти в спектрі відображеного лазерного сигналу, який розсіюється на формених елементах крові (еритроцитах) у мікросудинах. Сигнал ЛДФ кількісно характеризує кровотік у мікросудинах (артеріолах, капілярах, венулах). Як основний показник визначали об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) за допомогою двоканального лазерного доплерівського флоуметра BLF-21D («Transonic Systems Inc», США). Функціональний стан ендотелію мікросудин визначали за методикою О. В. Коркушка та В. Ю. Лішневської [7]. Спочатку вимірювали об'ємну швидкість шкірного кровотоку у вихідному стані (ОШШК<sub>вих.</sub>). Потім проводили функціональну пробу з реактивною гіперемією; для цього судини плеча протягом 3 хв перетискали манжетом, тиск в якій на 50 мм рт. ст. перевищував систолічний артеріальний тиск (АТ) пацієнта. Після відновлення кровотоку (припинення перетиснення) відбувається зростання кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації, зумовленої виділенням оксиду азоту ендотелієм мікросудин. У цей період визначали показники максимальної об'ємної швидкості шкірного кровотоку (ОШШК<sub>макс.</sub>) і тривалість періоду відновлення ОШШК до початкових значень (t<sub>відн.</sub>). Чим вищі обидва показники, тим кращий функціональний стан ендотелію мікросудин.

Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали на двоканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів 23 LA (Біола, РФ) турбідиметричним методом. Кров для дослідження брали в силіконову пробірку з 3,8 % розчином цитрату натрію в об'ємному співвідношенні 1:9 (кінцева концентрація цитрату у пробірці – 0,38 %). Використовували плазму, багату на тромбоцити. Оцінювали рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів за кривими світлопропускання. Як індуктори використовували АДФ («НПО РЕНАМ», РФ) у кінцевій концентрації 5 мкмоль/л та адреналін (ПРАТ Дарниця, м. Київ, Україна) в кінцевій концентрації 1 мкмоль/л.

В'язкість крові визначали за допомогою ротаційного віскозиметра АКР-2 (РФ) при швидкостях зсуву 10–200 с<sup>-1</sup> з розрахунком індексу деформування (ІДЕ) та індексу агрегації еритроцитів (ІАЕ). ІАЕ розраховували як співвідношення показника в'язкості крові при швидкості зсуву 20 с<sup>-1</sup> та в'язкості крові при швидкості зсуву 100 с<sup>-1</sup>. ІДЕ – співвідношення показника в'язкості крові при швидкості зсуву 100 с<sup>-1</sup> і при швидкості зсуву 200 с<sup>-1</sup> [8].

Антропометричні вимірювання передбачали визначення маси тіла (кг), зросту (см), індексу маси тіла (ІМТ, кг/м<sup>2</sup>), обводу талії (ОТ, см), обводу стегон (ОС, см), співвідношення ОТ/ОС. Масу тіла визначали як стаціонарну вагу з точністю до 0,1 кг в осіб у легкому одязі без взуття. Зріст вимірювали з точністю до 0,5 см в осіб без взуття. Індекс маси тіла обраховували як відношення маси тіла (кг) до зросту (м<sup>2</sup>). Керувалися рекомендаціями NHYLB1: знижена маса тіла – ІМТ менше ніж 18,5 кг/м<sup>2</sup>, нормальна – 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>, надмірна – 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння 1 ступеня – 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, 2 ступеня – 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>, 3 ступеня – понад 40,0 кг/м<sup>2</sup>.

**Таблиця 1.** Показники об'ємної швидкості шкірного кровотоку при пробі з реактивною гіперемією в осіб різного віку ( $M \pm m$ )

Показник, одиниці вимірювання	20–29 років (n = 31)	30–39 років (n = 22)	40–49 років (n = 45)	50–59 років (n = 72)	60–69 років (n = 129)	70–79 років (n = 91)
ОШШК у спокої, мл/(хв × 100 г тканини)	1,29 ± 0,05	1,13 ± 0,07	1,09 ± 0,06	1,03 ± 0,04*	0,97 ± 0,03*	1,02 ± 0,03*
Максимальна ОШШК на висоті реактивної гіперемії, мл/(хв × 100 г тканини)	6,74 ± 0,39	6,12 ± 0,37	6,33 ± 0,52	5,87 ± 0,17*	5,65 ± 0,29*	5,8 ± 0,29*
Час відновлення ОШШК до початкового рівня, с	140,7 ± 10,0	124,9 ± 12,1	128,3 ± 7,0	104,7 ± 4,4*	105,3 ± 4,2*	104,8 ± 4,9*

\*: статистична значущість порівняно з показниками групи осіб віком 20–29 років –  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2.** Показники в'язкості крові, індексу агрегації та індексу деформованості еритроцитів в осіб різного віку ( $M \pm m$ )

Показники, одиниці вимірювання	20–29 років (n = 31)	30–39 років (n = 22)	40–49 років (n = 45)	50–59 років (n = 72)	60–69 років (n = 129)	70–79 років (n = 91)	
В'язкість крові, сПз при швидкостях зсуву	200 с <sup>-1</sup>	3,36 ± 0,07	3,54 ± 0,08	3,63 ± 0,09*	3,78 ± 0,06*	3,79 ± 0,05*	3,79 ± 0,04*
	100 с <sup>-1</sup>	3,57 ± 0,07	3,74 ± 0,09	3,81 ± 0,09*	3,95 ± 0,06*	3,93 ± 0,06*	3,95 ± 0,04*
	50 с <sup>-1</sup>	3,78 ± 0,07	3,99 ± 0,01	4,05 ± 0,09*	4,20 ± 0,06*	4,17 ± 0,06*	4,18 ± 0,05*
	20 с <sup>-1</sup>	4,02 ± 0,08	4,26 ± 0,11	4,30 ± 0,10*	4,47 ± 0,06*	4,45 ± 0,06*	4,46 ± 0,05*
	10 с <sup>-1</sup>	4,16 ± 0,08	4,39 ± 0,12	4,50 ± 0,10*	4,66 ± 0,07*	4,64 ± 0,07*	4,63 ± 0,05*
IAE, ум. од.	1,19 ± 0,01	1,19 ± 0,01	1,24 ± 0,03*	1,26 ± 0,01*	1,27 ± 0,05**	1,27 ± 0,05**	
IDE, ум. од.	1,16 ± 0,01	1,16 ± 0,01	1,11 ± 0,02*	1,11 ± 0,00*	1,10 ± 0,01**	1,10 ± 0,01**	

\*: статистична значущість порівняно з показниками групи осіб віком 20–29 років –  $p < 0,05$ .

**Таблиця 3.** Показники агрегаційної здатності тромбоцитів у людей різного віку

Показник, одиниці вимірювання	20–29 років (n = 31)	30–39 років (n = 22)	40–49 років (n = 45)	50–59 років (n = 72)	60–69 років (n = 129)	70–79 років (n = 91)
Спонтанна агрегація, % о. щ.	2,73 ± 0,38	3,00 ± 0,59	2,73 ± 0,40	3,40 ± 0,50	4,09 ± 0,40*	4,45 ± 0,50*
Адреналін-індукована агрегація, % о. щ.	39,50 ± 3,80	49,20 ± 8,10	57,00 ± 9,30	54,51 ± 4,40*	59,77 ± 4,50*	55,90 ± 4,30*
АДФ-індукована агрегація, % о. щ.	40,30 ± 4,60	52,10 ± 6,90	60,23 ± 8,80*	65,60 ± 6,30*	72,00 ± 6,10*	68,50 ± 6,80*

\*: статистична значущість порівняно з показниками групи осіб віком 20–29 років –  $p < 0,05$ .

В обстежених ОТ вимірювали сантиметровою стрічкою в положенні стоячи, без одягу на талії після звичайного видиху посередині між задньою частиною бічної реберної дуги та гребенем клубової кістки (стандарт ВООЗ). Обвід стегон вимірювали на рівні великого вертлюга стегнової кістки. Обраховували індекс ОТ/ОС. Співвідношення ОТ/ОС для чоловіків  $>1,0$ , для жінок  $>0,85$  свідчить про абдомінальний тип ожиріння [9].

Дані опрацювали із застосуванням програми Statistica 7.0, здійснили варіаційний, кореляційний і регресійний аналіз. Розраховували середні значення показників та їхні похибки ( $M \pm m$ ). Вірогідність відмінностей середніх величин показників у різних вікових групах оцінювали за відношенням до показників групи молодих людей, використали критерій Стьюдента. Відмінності середніх величин вважали вірогідними при  $p < 0,05$ . Для побудови рівняння залежності віку від показників мікроциркуляції використовували покрокову множинну регресію з включенням і виключенням змінних.

## Результати

Показник ОШШК у стані спокою (ОШШК<sub>спок</sub>) характеризує загальний стан перфузії тканин на рівні мікроциркуляторного русла. У віці 50–59 років відбувається статистично значуще зменшення ОШШК<sub>спок</sub>, яке стає вираженим після 60 років (табл. 1).

Під час проби зі створенням постоклюзійної реактивної гіперемії виявили: в цей віковий період також відбувається вірогідне зниження ОШШК на піку постоклюзійної реактивної гіперемії.

З віком зменшується тривалість періоду відновлення кровотоку до початкового рівня. Враховуючи відомості фахової літератури [10,11], результати дослідження свідчать про порушення ендотеліозалежної вазодилатації, зумовленої, ймовірно, зниженням синтезу оксиду азоту ендотелієм.

При едотеліальній дисфункції, як відомо, погіршуються показники гемостазу: підвищується в'язкість крові, збільшується спонтанна й індукована агрегаційна активність тромбоцитів. Унаслідок цих змін зростає частота розвитку серцево-судинної патології в осіб похилого віку [3,12].

Під час дослідження виявили статистично значуще збільшення в'язкості крові у групах осіб віком понад 40 років при різних швидкостях зсуву (табл. 2).

Вікові зміни в'язкості крові під час старіння зумовлені впливом плазменних і клітинних факторів. З-поміж плазменних факторів у старших вікових групах має значення збільшення концентрації загального холестерину та зменшення концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). З-поміж клітинних факторів – вікові зміни фізико-хімічних властивостей еритроцитів. Так, із віком підвищується агрегаційна здатність еритроцитів (табл. 2), про це свідчить зростання IAE. Інший фактор, що впливає на в'язкість крові, – зменшення деформованості еритроцитів і підвищення їхньої жорсткості.

Важлива роль у залежному від віку підвищенні в'язкості крові належить змінам функціонального стану тромбоцитів. В осіб похилого віку статистично значуще зростає спонтанна агрегаційна активність тромбоцитів (табл. 3). В умовах дії індукторів (адреналіну, АДФ) агрегаційна здатність тромбоцитів зростає вже в віковій групі 40–49 років.

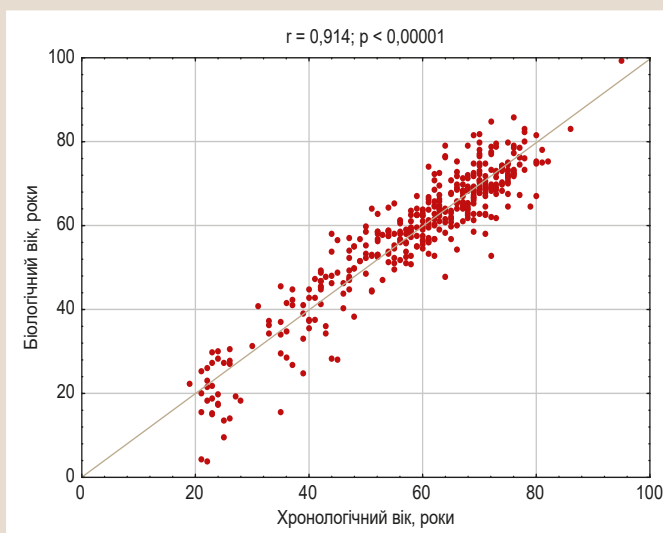


Рис. 1. Співвідношення хронологічного та біологічного віку обстежених (після корекції).

Отже, визначили найбільш інформативні показники та отримали формулу розрахунку БВ за допомогою методу покрокової множинної регресії ( $R = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ):

$$Y = 0,69 X1 + 50,58 X2 - 0,25 X3 - 0,072 X4 + 0,75 X5 + 0,696,$$

де  $Y$  – розрахунковий вік, роки;

$X1$  – індекс маси тіла,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ;

$X2$  – обвід талії/обвід стегон;

$X3$  – об'ємна швидкість кровотоку шкіри на піку реакції,  $\text{мл}/\text{хв}/100 \text{ г}$ ;

$X4$  – час відновлення кровотоку після проби з перетисненням, с;

$X5$  – спонтанна агрегація тромбоцитів, % о. щ.

Систематичну помилку розрахунку віку, пов'язану з особливостями побудови рівняння множинної регресії [13], визначають за формулою:

$$\text{ERR} = 48,15 - 0,82 \text{XB}.$$

БВ розраховують як різницю розрахункового віку та помилки його розрахунку:  $\text{БВ} = Y - \text{ERR}$ . Результати розрахунку БВ обстежених та їхнє зіставлення з хронологічним віком наведено на рис. 1. Середня абсолютна величина помилки розрахунку БВ – 4,8 року.

## Обговорення

Отже, результати дослідження підтверджують дані фахової літератури та свідчать про порушення вазомоторної функції ендотелію в осіб віком понад 50 років, що, на наш погляд, пов'язане з залежним від віку погіршенням вироблення вазоділататорних речовин ендотелієм.

Відомо, що в осіб похилого віку зменшується активність ендотеліальної NO-синтази, в результаті вірогідно знижується рівень ендотеліального релаксуючого фактора – оксиду азоту (NO) і простагліну. Поряд із тим спостерігали підвищення рівня вазоконстрикторів – ендотеліну-1 та тромбоксану  $A_2$ . Важливе значення в дисрегуляції синтетичної функції ендотелію під час

старіння можуть мати зміни морфології ендотеліальних клітин, порушення енергообміну та репаративних процесів у них. Зміна збалансованого синтезу ендотелієм вазоактивних факторів – важлива причина порушення його захисних властивостей і дестабілізації тромбоцитарного гомеостазу, призводить до посилення атерогенезу [4,8].

Результати дослідження та відомості фахової літератури свідчать про розвиток ендотеліальної дисфункції під час старіння, що не тільки призводить до зміни вазомоторної функції ендотелію, але і негативно впливає на її антиагрегаційні, антиадгезивні й антитромботичні властивості. Все це змінює судинну реактивність і може стати причиною розвитку судинної патології в осіб старших вікових груп.

Саме тому розроблення скринінгових методів оцінювання БВ судин – одне з найважливіших завдань сучасної геронтології. Застосування відомих маркерів визначення БВ судин іноді доволі складне та не завжди можливе на практиці [3].

Спосіб оцінювання вікових змін системи мікроциркуляції, який розробили, має високу точність. Тому його можна використовувати для визначення ризику розвитку залежної від віку патології, насамперед серцево-судинної системи. Для застосування цього методу необхідні тільки прості антропометричні показники та результати лабораторних тестів, що виконують у клінічних лабораторіях. Упровадження цього методу дасть змогу не тільки виявляти людей із ризиком розвитку патології, але й оцінювати ефективність лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

## Висновки

1. Дисфункцію ендотелію виявляють в осіб, починаючи з 50-річного віку. Вона призводить до порушення мікроциркуляції, підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, зростання в'язкості крові, збільшуючи ризик розвитку тромботичних ускладнень у похилому віці.

2. Визначили найбільш інформативні показники вікових змін системи мікроциркуляції та одержали формулу, що дає змогу доволі точно оцінити функціональний вік системи мікроциркуляції.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 23.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 21.01.2022

## Відомості про авторів:

Коркушко О. В., академік НАМН України, д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ. ORCID ID: [0000-0002-3126-6421](https://orcid.org/0000-0002-3126-6421)

Шатило В. Б., д-р мед. наук, професор, зав. відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ. ORCID ID: [0000-0001-6420-000X](https://orcid.org/0000-0001-6420-000X)

Бондаренко О. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8270-5316](https://orcid.org/0000-0002-8270-5316)



Писарук А. В., д-р мед. наук, зав. відділу математичного моделювання процесів старіння, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6832-8614](https://orcid.org/0000-0002-6832-8614)

Антонюк-Щеглова І. А., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-2606-6975](https://orcid.org/0000-0003-2606-6975)

Наскалова С. С., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-9518-2633](https://orcid.org/0000-0001-9518-2633)

Дужак Г. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0320-4263](https://orcid.org/0000-0003-0320-4263)

Бодрецька Л. А., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-2154-9655](https://orcid.org/0000-0002-2154-9655)

Шаповаленко І. С., канд. мед. наук, науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-4872-2021](https://orcid.org/0000-0003-4872-2021)

#### Information about authors:

Korkushko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the NAMS of Ukraine, Chief Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Shatylo V. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, Deputy Director, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Bondarenko O. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Pysaruk A. V., MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory for Mathematical Modeling of Aging Processes, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Antonjuk-Shehlova I. A., MD, PhD, DSc, Chief Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Naskalova S. S., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Duzhak H. V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Bodretska L. A., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

Shapovalenko I. S., MD, PhD, Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine, Kyiv.

#### Список літератури

- [1] Jylhävä J., Pedersen N. L., Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine*. 2017. Vol. 21. P. 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.046>
- [2] Molecular and phenotypic biomarkers of aging [version 1; peer review: 3 approved] / X. Xia, W. Chen, J. McDermott, J. J. Han. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. P. 860. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10692.1>
- [3] Коркушко О. В., Дужак Г. В. Возрастные изменения реологических свойств крови и состояния эндотелиальной функции микроциркуля-

торного сосудистого русла. *Проблемы старения и долголетия*. 2011. Т. 20. № 1. С. 35-52.

- [4] Targeting vascular (endothelial) dysfunction / A. Daiber et al. *British Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 174. Issue 12. P. 1591-1619. <https://doi.org/10.1111/bph.13517>
- [5] Diabetes mellitus: endotheldiszfunkció és haemostasiselváltozások / B. Babik et al. *Orvosi Hetilap*. 2018. Vol. 159. Issue 33. P. 1335-1345. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31130>
- [6] Changes in the vasoactive effects of nitric oxide, hydrogen sulfide and the structure of the rat thoracic aorta: the role of age and essential hypertension / A. Berenyiova et al. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018. Vol. 69. Issue 4. <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.05>
- [7] Коркушко О. В., Лишневская В. Ю., Дужак Г. В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов. *Кровообіг та гемостаз*. 2007. № 4. С. 5-11.
- [8] Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Тромбоциты: физиология, морфология, возрастные и патологические особенности, антитромбоцитарная терапия. Киев: Медкнига, 2011. 239 с.
- [9] Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Clinical Practice Guidelines of the Obesity Clinic, Wellness Cluster Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia / D. Pumamasari et al. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*. 2011. Vol. 26. Issue 2. P. 117-121. <https://doi.org/10.15605/jafes.026.02.06>
- [10] Functional State of Endothelium in Aging / V. Yu. Zharinova et al. *Gerontology & Geriatrics Studies*. 2018. Vol. 2. Issue 5. P. 191-194. <https://doi.org/10.31031/ggs.2018.02.000548>
- [11] Seals D. R., Jablonski K. L., Donato A. J. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clinical Science*. 2011. Vol. 120. Issue 9. P. 357-375. <https://doi.org/10.1042/CS20100476>
- [12] Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives / M. Wang et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018. Vol. 38. Issue 6. P. e90-e95. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310367>
- [13] Pysaruk A. A simple method for correction of the systematic error in calculating biological age by the multiple regression equation. *Ageing & Longevity*. 2021. Vol. 2. Issue 1. P. 26-31. <https://doi.org/10.47855/jal9020-2021-1-2>

#### References

- [1] Jylhävä J., Pedersen, N. L., & Hägg, S. (2017). Biological Age Predictors. *EBioMedicine*, 21, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.046>
- [2] Xia, X., Chen, W., McDermott, J., & Han, J. J. (2017). Molecular and phenotypic biomarkers of aging [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research*, 6, Article 860. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10692.1>
- [3] Korkushko, O. V., & Duzhak, G. V. (2011). Vozrastnye izmeneniya reologicheskikh svoystv krovi i sostoyaniya endotelial'noi funktsii mikrotsirkulyatornogo sosudistogo rusla [Age peculiarities of rheological properties of blood and of the state of endothelial function of the microvessels]. *Problemy stareniya i dolgoletiya*, 20(1), 35-52. [in Russian].
- [4] Daiber, A., Steven, S., Weber, A., Shuvaev, V. V., Muzykantov, V. R., Lamer, I., Li, H., Lamas, S., & Münzel, T. (2017). Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *British Journal of Pharmacology*, 174(12), 1591-1619. <https://doi.org/10.1111/bph.13517>
- [5] Babik, B., Peták, F., Agócs, S., Blaskovics, I., Alács, E., Bodó, K., & Südy, R. (2018). Diabetes mellitus: endotheldiszfunkció és haemostasiselváltozások. *Orvosi Hetilap*, 159(33), 1335-1345. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31130>
- [6] Berenyiova, A., Drobna, M., Cebova, M., Kristek, F., & Cacanyiova, S. (2018). Changes in the vasoactive effects of nitric oxide, hydrogen sulfide and the structure of the rat thoracic aorta: the role of age and essential hypertension. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 69(4). <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.4.05>
- [7] Korkushko, O. V., Lishnevskaya, V. Yu., & Duzhak, G. V. (2007). Vozrastnye osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya endotel'iyi mikrososudov [Microvessel endothelial function: Age peculiarities]. *Krovoobih ta hemostaz*, (4), 5-11. [in Russian].
- [8] Korkushko, O. V., & Lishnevskaya, V. Yu. (2011). *Trombotsity: fiziologiya, morfologiya, vozrastnye i patologicheskie osobennosti, antitrombotsitarnaya terapiya [Platelets: physiology, morphology, age-related and pathological features, antiplatelet therapy]*. Medkniha. [in Russian].
- [9] Pumamasari, D., Badarsono, S., Moersadik, N., Sukardji, K., & Tahapary, D. (2011). Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Clinical Practice Guidelines of the Obesity Clinic, Wellness Cluster Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, 26(2), 117-121. <https://doi.org/10.15605/jafes.026.02.06>
- [10] Zharinova, V. Yu., Bodretskaya, L., Duzhak, G., Samot, S. I., Shapovalenko, I., & Voinarovskaya, G. (2018). Functional State of Endothelium in Aging. *Gerontology & Geriatrics Studies*, 2(5), 191-194. <https://doi.org/10.31031/ggs.2018.02.000548>
- [11] Seals, D. R., Jablonski, K. L., & Donato, A. J. (2011). Aging and vascular endothelial function in humans. *Clinical Science*, 120(9), 357-375. <https://doi.org/10.1042/CS20100476>
- [12] Wang, M., Hao, H., Leeper, N. J., Zhu, L., & Early Career Committee. (2018). Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(6), e90-e95. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.310367>
- [13] Pysaruk, A. (2021). A simple method for correction of the systematic error in calculating biological age by the multiple regression equation. *Ageing & Longevity*, 2(1), 26-31. <https://doi.org/10.47855/jal9020-2021-1-2>

# Артеріальна гіпотензія у хворих на гіпертонічну хворобу: невирішені питання та діагностичні можливості амбулаторного моніторингу артеріального тиску

В. В. Сиволап <sup>1,A,E,F</sup>, С. П. Жеманюк <sup>\*1,B,C,D</sup>, Ю. О. Маляренко <sup>2,D,E</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Національний університет «Запорізька політехніка», 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:

гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпотензія, цільовий артеріальний тиск, амбулаторне моніторування артеріального тиску.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 152-158

\*E-mail: [zhemanyuk.s@gmail.com](mailto:zhemanyuk.s@gmail.com)

**Мета роботи** – дослідити поширеність епізодів стійкої артеріальної гіпотензії в пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II–III стадій високого кардіоваскулярного ризику на тлі антигіпертензивної терапії та фактори, з якими вона асоціюється.

**Матеріали та методи.** Хворим на ГХ II–III стадій із синусовим ритмом (n = 179, середній вік – 61 (95 % ДІ: 59,6–62,5) рік, 57,0 % – чоловіки) здійснили амбулаторне моніторування артеріального тиску (АМАТ). Оцінювали артеріальну гіпотензію за результатами офісного вимірювання артеріального тиску (АТ) (<110/70 мм рт. ст.) та АМАТ добових (< 100/60 мм рт. ст.), денних (<105/65 мм рт. ст.), нічних (<90/50 мм рт. ст.) годин. Для визначення коваріант, з якими асоціювалися епізоди стійкої артеріальної гіпотензії, побудували моделі з використанням бінарного логістичного регресійного аналізу.

**Результати.** Епізоди артеріальної гіпотензії реєстрували втричі частіше під час АМАТ (6,2 %, 11/179), ніж офісного вимірювання АТ (2,2 %, 4/179). Поширеність маскованої артеріальної гіпотензії – на рівні 63,6 %. Більшість епізодів стійкої артеріальної гіпотензії (n = 22), що зафіксовані в 11 хворих, визначали вдень (13/22). Гіпотензія представлена ізольованим зниженням діастолічного тиску (81,8 %) і систолічним і діастолічним зниженням АТ (18,2 %). Фактори, що асоційовані з епізодами стійкої артеріальної гіпотензії: досягнення цільового рівня АТ (за жорсткішими критеріями), середньогемодинамічний АТ (низький рівень середніх величин добового, денного, нічного аналізу та *extreme dipping* патерн циркадного ритму), жіноча стать.

**Висновки.** АМАТ має переваги над офісним вимірюванням АТ у виявленні епізодів стійкої артеріальної гіпотензії. Ризик виникнення гіпотензії зростає в разі більш жорсткого контролю АТ. Епізоди стійкої артеріальної гіпотензії асоціюються з низькими величинами середньогемодинамічного АТ та його *extreme dipping* добовим профілем, жіночою статтю.

## Key words:

essential hypertension, arterial hypotension, blood pressure control, ambulatory blood pressure monitoring.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (2), 152-158

## Arterial hypotension in patients with essential hypertension II–III: unresolved issues and ambulatory blood pressure monitoring diagnostic criteria

V. V. Syvolap, S. P. Zhemanyuk, Yu. O. Maliarenko

**The aim** was to study the prevalence of sustained arterial hypotension in high cardiovascular risk patients with II–III stage essential hypertension and associated factors.

**Materials and methods.** Patients with II–III stage essential hypertension and sinus rhythm (n = 179, mean age 61 (95 % CI: 59.6–62.5) years, 57.0 % were males) underwent ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Arterial hypotension episodes were evaluated according to the blood pressure (BP) office measurement (<110/70 mm Hg) and ABPM over 24 hours (<100/60 mm Hg), daytime (<105/65 mm Hg) and nighttime (<90/50 mm Hg). To determine the covariates associated with the probability of arterial hypotension, models were constructed using binary logistic regression analysis.

**Results.** There was an almost threefold increase in the prevalence of arterial hypotension according to ABPM (6.2 %, 11/179), compared with the results of office measurement (2.2 %, 4/179). The prevalence of masked arterial hypotension was 63.6 %. Hypotension episodes (n = 22) were detected in 11 patients mainly during the daytime (13/22). Hypotension was represented by a significant percentage of people with isolated diastolic (81.8 %) and lower – with systo-diastolic fall in BP (18.2 %). Hypotension associated risk factors were reaching the target level of intensive BP control, lower mean arterial pressure (24-hour time, daytime, nighttime analysis), its *extreme dipping* pattern, and female sex.

**Conclusions.** The method of ABPM has advantages over office BP measurement in detecting episodes of sustained arterial hypotension. The risk of developing hypotension is increased in intensive BP control. The sustained hypotension is associated with lower mean arterial pressure values, its *extreme dipping* pattern and female sex.

Поширеність гіпертонічної хвороби (ГХ) в Україні визначається на високому рівні, зростає з віком, асоціюється з найбільш небезпечними кардіоваскулярними ускладненнями (інсульт, інфаркт міокарда) через незадовільний контроль артеріального тиску (АТ) [1]. У хворих на артеріальну гіпертензію з віком спостерігають збільшення кількості випадків артеріальної гіпотензії. Найбільшу увагу приділяють епізодичній, а саме ортостатичній гіпотензії, що пов'язано з розвитком

синкопальних станів, травматичних подій і кардіоваскулярних ускладнень, які особливо небезпечні в осіб із коморбідними станами [2].

Оскільки лікування гіпертензивних хворих потребує систематичного безперервного приймання антигіпертензивних засобів, зростає ризик виникнення тривалих епізодів зниження АТ, що можуть погіршувати якість життя хворого [3]. Згідно з оновленими міжнародними рекомендаціями, АТ має здебільшого бути нижче ніж

140/90 мм рт. ст., а нижня межа встановлена лише для окремих когорт пацієнтів, зокрема для осіб із серцевою недостатністю, і тільки для офісного вимірювання АТ [4].

Відомо, що з віком знижується критичність до власного стану здоров'я, а скарги хворих на гіпотензію, як-от слабкість, можуть бути помилково розцінені як прояв захворювання серцево-судинної системи або супутніх коморбідних станів. Але не визначено роль стійкої артеріальної гіпотензії в клінічній практиці; про це свідчать клінічні настанови, які не передбачають скринінг пацієнтів для діагностики гіпотензії [4,5]. Небезпечність низьких показників АТ підтверджена в дослідженні D. J. Ryan et al. [6], де показано асоційоване з гіпотензією підвищення ризику розвитку інсульту. Тому актуальним і доцільним є оцінювання імовірних ризиків тривалої артеріальної гіпотензії у дорослих пацієнтів із ГХ.

Амбулаторне моніторування АТ (АМАТ) – сучасний метод верифікації артеріальної гіпертензії [7]. Окремі дослідники визначають його як метод виявлення епізодів стійкої артеріальної гіпотензії на відміну від ортостатичної, для якої обов'язковим діагностичним критерієм є гіпотензія, що виникає під час активних чи пасивних проб за даними офісного вимірювання АТ [5]. Доведені також прогностичні можливості окремих показників АМАТ щодо передбачення несприятливих подій, асоційованих з епізодами тривалої артеріальної гіпотензії. Показано, що знижені величини систолічного компонента АТ асоціюються з серцевою недостатністю та серцево-судинною смертністю, а низькі показники діастолічного тиску пов'язують із розвитком інфаркту міокарда та серцево-судинною смертністю [8].

Отже, і підвищення, і стале зниження АТ призводить до несприятливих кардіоваскулярних наслідків. Питання стійкої артеріальної гіпотензії (на відміну від артеріальної гіпертензії) остаточно не вирішене, нез'ясованими залишаються також фактори ризику розвитку гіпотензії в когорті гіпертензивних пацієнтів.

## Мета роботи

Дослідити поширеність епізодів стійкої артеріальної гіпотензії в пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II–III стадій високого кардіоваскулярного ризику на тлі антигіпертензивної терапії та фактори, з якими вона асоціюється.

## Матеріали і методи дослідження

Аналіз базується на результатах обстеження пацієнтів із ГХ II–III стадій із синусовим ритмом на тлі антигіпертензивної терапії. Дослідження здійснили на кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії Запорізького державного медичного університету. Протокол, що відповідає Гельсінській декларації прав пацієнтів і затверджений Етичним комітетом Запорізького державного медичного університету, передбачав клініко-лабораторне обстеження осіб, амбулаторне моніторування АТ («Кардіотехніка-04», «Инкарт», Санкт-Петербург, РФ) з дотриманням методичних вимог [9] й обраним фіксованим денно-нічним періодом аналізу результатів [10].

Аналізували показники АМАТ добового, денного і нічного періодів: систолічний (САТ<sub>доба</sub>, САТ<sub>день</sub>, САТ<sub>ніч</sub>), діастолічний (ДАТ<sub>доба</sub>, ДАТ<sub>день</sub>, ДАТ<sub>ніч</sub>), пульсовий (ПАТ<sub>доба</sub>, ПАТ<sub>день</sub>, ПАТ<sub>ніч</sub>), середньогемодинамічний АТ, розрахований за емпіричною формулою (СрАТ<sub>доба</sub><sup>1</sup>, СрАТ<sub>день</sub><sup>1</sup>, СрАТ<sub>ніч</sub><sup>1</sup>) й Wezler–Bögerг алгоритмом (СрАТ<sub>доба</sub><sup>2</sup>, СрАТ<sub>день</sub><sup>2</sup>, СрАТ<sub>ніч</sub><sup>2</sup>), амбулаторний індекс жорсткості артеріальної стінки (ААSI<sub>доба</sub><sup>1</sup>, ААSI<sub>день</sub><sup>1</sup>, ААSI<sub>ніч</sub><sup>1</sup>). Визначали циркадний індекс САТ, ДАТ, СрАТ<sup>1</sup> та СрАТ<sup>2</sup>, ПАТ із наступною категоризацією на *dipping* (10–20 %), *mild dipping* (0–10 %), *extreme dipping* (≥20 %), *rising/absence of dipping* (<0 %) патерни.

Вивчали результати обстеження 179 хворих на ГХ II–III стадій. Діагноз ГХ верифікували відповідно до національних стандартів діагностики та лікування артеріальної гіпертензії, враховуючи останні міжнародні рекомендації [4]. Критерії артеріальної гіпотензії визначили за показниками АМАТ: САТ і ДАТ добових (<100/60 мм рт. ст.), денних (<105/65 мм рт. ст.), нічних (<90/50 мм рт. ст.) годин, показниками офісного вимірювання АТ (<110/70 мм рт. ст.) [11]. Оцінювали дві стратегії досягнення цільового рівня АТ, що базувалися на даних АМАТ: «жорсткого» зниження АТ добових, денних, нічних годин (<125/75 мм рт. ст., 130/80 мм рт. ст., 110/65 мм рт. ст. відповідно) та «м'якого» (<130/80 мм рт. ст., 135/85 мм рт. ст., 120/70 мм рт. ст. відповідно), враховуючи показники офісного вимірювання АТ [4,7].

Антигіпертензивну терапію здійснювали препаратами першої (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), діуретики та діуретикоподібні сполуки, β-адреноблокатори (ББ), антагоністи кальцію (АК)) та другої (агоністи імідазолінових рецепторів, центральні альфа-адреноміметики, блокатори периферійних альфа-рецепторів) лінії.

Статистичний аналіз виконано за допомогою програм Stata 15 (Stats Corp LLC, TX, США, № 301506315475), MedCalc Statistical Software version 19.6.1 (Medcalc Software Ltd, Ostend, Belgium), Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США; ліцензія № JРZ8041382130ARCN10-J). Кількісні величини наведено як середнє арифметичне та 95 % довірчий інтервал (ДІ) (M [95 % CI]), медіана і міжквартильний розмах (Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]); якісні показники – як абсолютну й відносну частоти (n (%)). Різницю у групах за кількісними показниками визначали методом непараметричної статистики, використовуючи критерій Mann–Whitney U test; за якісними величинами – критерій χ<sup>2</sup> з корекцією Yates. Методом аналізу кривих операційних характеристик для окремих кількісних параметрів розраховували точку розподілу. Методом бінарного логістичного регресійного аналізу (фактором оцінювання вважали випадки артеріальної гіпотензії за АМАТ) визначали асоціацію величин, розраховували відношення шансів (ВШ) і 95 % ДІ шляхом покрового введення показників. Вірогідність відмінностей – на рівні p < 0,05.

## Результати

Клінічну характеристику пацієнтів із ГХ, результати порівняння параметрів у групах осіб з епізодами стійкої артеріальної гіпотензії (n = 11) та хворих, які не мали

Таблиця 1. Клінічна характеристика осіб

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на гіпертонічну хворобу (загалом, n = 179)	Хворі без епізодів гіпотензії (n = 168), група 1	Хворі з епізодами гіпотензії (n = 11), група 2	p
Вік, роки	61,0 [59,6–62,5]	60 (54; 68)	62 (52; 74)	0,443
<50 років, n (%)	24 (13,4)	23 (13,7)	1 (9,1)	
50–59 років, n (%)	61 (34,1)	58 (34,5)	3 (27,3)	
60–69 років, n (%)	55 (30,7)	52 (31,0)	3 (27,3)	
70–79 років, n (%)	31 (17,3)	28 (16,7)	3 (27,3)	
≥80 років, n (%)	8 (4,5)	7 (4,2)	1 (9,1)	
Стать (чоловіки, %)	77 (57,0)	69 (41,1)	8 (72,7)	0,557
Цукровий діабет, n (%)	17 (9,5)	16 (9,5)	1 (9,1)	0,629
<b>Показники офісного вимірювання артеріального тиску</b>				
САТ, мм рт. ст.	151 [147–154]	150 (133; 165)	130 (110; 142)	0,002
ДАТ, мм рт. ст.	95 [86–103]	100 (80; 100)	80 (70; 84)	<0,001
<b>Показники амбулаторного моніторування артеріального тиску</b>				
САТ <sub>доба</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	142 [139–145]	139 (129; 154)	114 (102; 140)	<0,001
САТ <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	144 [141–147]	142 (131; 156)	118 (105; 135)	<0,001
САТ <sub>ніч</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	133 [130–137]	129 (118; 145)	107 (97; 136)	0,015
ДАТ <sub>доба</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	79 [78–81]	79 (73; 87)	60 (57; 62)	<0,001
ДАТ <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	82 [80–83]	82 (75; 90)	61 (59; 63)	<0,001
ДАТ <sub>ніч</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	73 [71–75]	72 (66; 81)	55 (50; 59)	0,001
СрАТ <sub>доба</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	100 [98–102]	100 (91; 107)	79 (75; 96)	<0,001
СрАТ <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	99 [96–101]	100 (92; 108)	80 (75; 85)	<0,001
СрАТ <sub>ніч</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	99 [96–101]	92 (84; 102)	75 (66; 88)	<0,001
СрАТ <sub>доба</sub> <sup>2</sup> , мм рт. ст.	105 [103–108]	104 (97; 113)	84 (80; 102)	0,003
СрАТ <sub>день</sub> <sup>2</sup> , мм рт. ст.	104 [102–107]	105 (97; 113)	84 (80; 92)	<0,001
СрАТ <sub>ніч</sub> <sup>2</sup> , мм рт. ст.	99 [96–101]	97 (88; 108)	81 (70; 95)	<0,001
ПАТ <sub>доба</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	63 [61–65]	59 (53; 70)	68 (51; 79)	0,333
ПАТ <sub>день</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	63 [61–66]	59 (53; 71)	68 (52; 78)	0,421
ПАТ <sub>ніч</sub> <sup>1</sup> , мм рт. ст.	61 [58–63]	60 (50; 69)	58 (42; 79)	0,951
AAS <sub>доба</sub> <sup>1</sup>	0,46 [0,43–0,49]	0,46 (0,35; 0,58)	0,49 (0,34; 0,60)	0,676
AAS <sub>день</sub> <sup>1</sup>	0,48 [0,45–0,50]	0,50 (0,36; 0,60)	0,51 (0,37; 0,73)	0,610
AAS <sub>ніч</sub> <sup>1</sup>	0,47 [0,42–0,52]	0,47 (0,26; 0,62)	0,50 (0,20; 0,78)	0,558
<b>Антигіпертензивні препарати</b>				
<b>Кількість:</b>				
0, n (%)	36 (20,1)	34 (20,2)	2 (18,1)	0,823
1, n (%)	40 (22,4)	37 (22,0)	3 (27,3)	0,975
2, n (%)	48 (26,8)	45 (26,8)	3 (27,3)	0,752
3, n (%)	45 (25,1)	42 (25,0)	3 (27,3)	0,849
≥4, n (%)	10 (5,6)	10 (6,0)	0 (0)	0,877
<b>Клас:</b>				
ІАПФ, %	92 (51,4)	89 (53,0)	3 (27,3)	0,180
БРА, %	29 (16,2)	27 (16,1)	2 (18,2)	0,812
ББ, %	61 (34,1)	55 (32,8)	6 (54,6)	0,250
АК, %	51 (28,5)	49 (29,2)	2 (18,2)	0,662
Діуретики, %	79 (44,1)	74 (44,1)	5 (45,6)	0,824
<b>Контроль артеріального тиску</b>				
«М'який» контроль, n (%)	32 (17,9)	26 (15,5)	7 (63,6)	<0,001
«Жорсткий» контроль, n (%)	13 (7,3)	8 (4,8)	6 (54,6)	<0,001

епізодів артеріальної гіпотензії за результатами АМАТ (n = 168), наведено в таблиці 1.

Результати показують краще виявлення артеріальної гіпотензії за даними АМАТ, порівнюючи з аналізом офісного вимірювання АТ. Так, виявили дворазове переважання питомої ваги хворих на ГХ, які мали артеріальну гіпотензію, за результатами АМАТ, враховуючи САТ і ДАТ добового, денного, нічного аналізу, над величинами офісного вимірювання: 6,2 % (11/179) проти 2,2 % (4/179) відповідно, тобто 63,6 % випадків припадає на масковану гіпотензію.

Поширеність артеріальної гіпотензії, за даними добових показників АМАТ, – на рівні 6,2 %, результатами денних вимірювань – 6,1 %, нічних – 1,1 %. Епізоди (n = 22) стійкої артеріальної гіпотензії визначили в 11 хворих переважно вдень внаслідок зниження систолічного та діастолічного тиску (2/11), ізольованого зниження тільки діастолічного компонента АТ (9/11). Аналіз щоденників пацієнтів, котрі мали епізоди стійкої артеріальної гіпотензії за АМАТ, не виявив активних скарг на погіршення самопочуття, випадків синкопальних станів, що підтверджує інформацію інших авторів про відсутність клінічних проявів гіпотензії у переважної більшості хворих протягом моніторування [11, 12].

У хворих, які мали епізоди артеріальної гіпотензії, виявили вірогідно нижчі показники САТ, ДАТ і СрАТ і за результатами офісного вимірювання тиску, й АМАТ. Проте групи не розрізнялися за показниками, що асоціювалися з жорсткістю судинної стінки, як-от ПАТ та ААS.

Аналіз денно-нічного періоду АМАТ показав: пацієнтам з артеріальною гіпотензією притаманна зміна циркадного індексу внаслідок підвищення питомої ваги *extreme dipping* профілю СрАТ<sup>1</sup> та СрАТ<sup>2</sup> проти осіб без епізодів гіпотензії (27,3 % vs 5,9 %, p = 0,028 та 27,3 % vs 5,4 %, p = 0,041 відповідно) (рис. 1). Але не виявили вірогідні зміни за іншими патернами АМАТ: САТ, ДАТ і ПАТ. Показано збільшення питомої ваги хворих з *extreme dipping* профілем СрАТ на 81,5 % у групі пацієнтів з епізодами артеріальної гіпотензії порівняно з відповідним показником осіб без епізодів гіпотензії.

Для з'ясування чинників, що асоціюються з епізодами артеріальної гіпотензії у хворих, здійснили логістичний регресійний аналіз. За результатами розрахунку ВШ встановили: ризик розвитку гіпотензії підвищувався з досягненням цільового рівня САТ і ДАТ добових, денних і нічних годин (табл. 2).

Привертає увагу підвищення ризику розвитку епізодів артеріальної гіпотензії у хворих з більш жорстким контролем АТ майже у 30 разів порівняно з групою хворих з менш істотним зниженням АТ, де ризик гіпотензії також підвищувався, але лише вдєсятеро. За результатами нашого дослідження, кожен п'ятий хворий (21,9 %, 7/32), який добре контролював АТ за менш жорстким алгоритмом, мав епізоди стійкої артеріальної гіпотензії. Водночас епізоди гіпотензії спостерігали майже у половини групи пацієнтів із більш жорстким контролем АТ (46,2 %, 6/13). Особливо слід підкреслити асоціацію СрАТ з епізодами стійкої артеріальної гіпотензії. Так, найвище ВШ виявили за показниками денного й нічного спостереження, а також з *extreme dipping* патерном зміни СрАТ.

Під час побудови мультіваріантних моделей встановили, що жіноча стать має вірогідний асоціативний зв'язок з епізодами артеріальної гіпотензії: ВШ було на рівні 4 в моделі, скорегованій за наявністю серцево-судинних захворювань (табл. 3).

Отже, при встановленні як критеріїв контролю АТ нижчих показників АМАТ ризик розвитку артеріальної гіпотензії збільшується вдвічі порівняно з менш жорсткими критеріями. Хворим з епізодами гіпотензії на тлі антигіпертензивної терапії притаманна зміна циркадного ритму внаслідок зниження денного рівня СрАТ, а

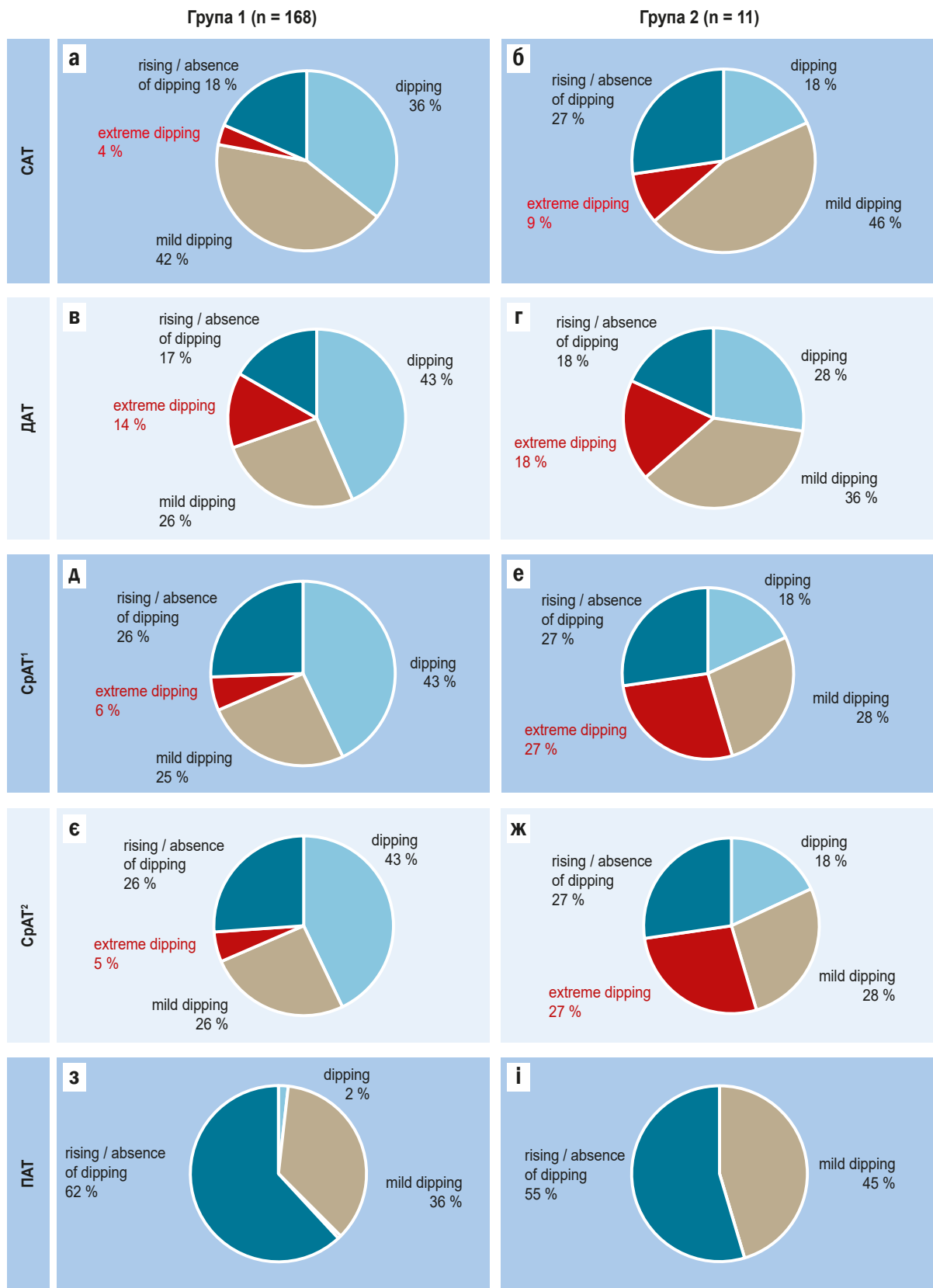


Рис. 1. Денно-нічний розподіл змін систолічного тиску в осіб без епізодів артеріальної гіпотензії (група 1) (а), в осіб з епізодами артеріальної гіпотензії (група 2) (б); діастолічного тиску у групі 1 (в) та у групі 2 (г); середньогомодинамічного тиску за емпіричною формулою у групі 1 (д) та у групі 2 (е); середньогомодинамічного тиску за алгоритмом Wezler-Böggert у групі 1 (є) та у групі 2 (ж); пульсового тиску: у групі 1 (з) та у групі 2 (и).

**Таблиця 2.** Уніваріантні моделі, асоційовані з артеріальною гіпотензією у хворих на гіпертонічну хворобу

Фактори	Уніваріантна модель		
	ВШ	95 % ДІ	p
Вік, роки	1,03	0,97–1,10	0,299
Стать (жінки), «так» vs «ні»	3,82	0,98–14,94	0,053
«М'який» контроль артеріального тиску, «так» vs «ні»	10,01	2,73–36,73	0,001
«Жорсткий» контроль артеріального тиску, «так» vs «ні»	27,60	6,76–112,77	<0,001
Кількість антигіпертензивних препаратів	0,93	0,56–1,54	0,763
ІАПФ, «так» vs «ні»	0,33	0,85–1,30	0,113
БРА, «так» vs «ні»	1,16	0,24–5,67	0,854
ББ, «так» vs «ні»	2,47	0,72–8,43	0,150
АК, «так» vs «ні»	0,54	0,11–2,59	0,441
Діуретики, «так» vs «ні»	1,06	0,31–3,61	0,927
СрАТ <sup>1</sup> <sub>доба</sub> (≤88,0658)	16,69	4,13–67,57	<0,001
СрАТ <sup>1</sup> <sub>день</sub> (≤87,0794)	51,85	6,37–421,95	<0,001
СрАТ <sup>1</sup> <sub>ніч</sub> (≤76,3158)	46,82	10,58–207,14	<0,001
СрАТ <sup>2</sup> <sub>доба</sub> (≤93,8474)	15,89	3,94–64,15	<0,001
СрАТ <sup>2</sup> <sub>день</sub> (≤93,7548)	43,87	5,41–355,51	<0,001
СрАТ <sup>2</sup> <sub>ніч</sub> (≤81,8488)	34,44	8,07–147,0	<0,001
СрАТ <sup>1</sup> <i>extreme dipping</i> , «так» vs «ні»	5,89	1,35–25,68	0,018
СрАТ <sup>2</sup> <i>extreme dipping</i> , «так» vs «ні»	6,60	1,49–29,13	0,013

**Таблиця 3.** Мультиваріантна модель, асоційована з артеріальною гіпотензією у хворих на гіпертонічну хворобу

Показник, одиниці вимірювання	Уніваріантна модель			Мультиваріантна модель (скорегована за наявністю серцево-судинних захворювань)		
	ВШ	95 % ДІ	p	ВШ	95 % ДІ	p
Стать (жінки), «так» vs «ні»	3,82	0,98–14,94	0,053	3,97	1,01–15,61	0,048

також САТ і ДАТ, збільшення питомої ваги патологічних патернів циркадного ритму за СрАТ, а саме *extreme dipping*.

### Обговорення

Аналіз результатів дослідження, метою якого було визначення поширення епізодів стійкої артеріальної гіпотензії у гіпертензивних хворих на тлі терапії, показав доволі високу частоту їхньої реєстрації переважно в денні години через діастолічний компонент. Епізоди стійкої гіпотензії мали безсимптомний (відсутність будь-яких скарг), маскований характер, оскільки лише в 36,4 % випадків визначали збіг гіпотензії АМАТ з офісним вимірюванням АТ.

Здійснили пошук чинників, з якими були пов'язані епізоди стійкої артеріальної гіпотензії, зокрема серед показників АМАТ. Доведено, що епізоди стійкої артеріальної гіпотензії асоціюються з жорстким контролем АТ. Крім того, при визначенні критичних значеннях (cut-off value) лише низькі величини середніх добових, денних, нічних величин СрАТ мали вірогідний зв'язок з епізодами стійкої артеріальної гіпотензії на відміну від ПАТ. Зміна циркадного профілю СрАТ також пов'язана з епізодами стійкої артеріальної гіпотензії; це додатково підтверджує вплив порушень циркадної варіабельності в патогенезі гіпотензії. Проте не виявили суттєві зміни денно-нічного зниження САТ, ДАТ і ПАТ.

Наведені результати спираються на результати клінічного дослідження 179 хворих на ГХ II–III стадії

високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику на підставі аналізу амбулаторного моніторингу АТ.

Незважаючи на жваву дискусію щодо менеджменту хворих на артеріальну гіпертензію, питання моніторингу знижених показників АТ на тлі антигіпертензивного лікування залишається невирішеним. Так, масковану артеріальну гіпотензію взагалі не розглядають у сучасних клінічних протоколах лікування хворих на артеріальну гіпертензію. Втім, як встановлено в дослідженні J. A. Divisón-Garrote et al. [11] із залученням понад 5000 осіб, один із трьох літніх хворих на артеріальну гіпертензію на тлі антигіпертензивної терапії мав потенційний ризик розвитку гіпотензії в денні години за даними АМАТ.

Результати нашого дослідження виявили високий відсоток осіб з епізодами денного зниження АТ, що зіставний з даними J. A. Divisón-Garrote et al. (6,1 % vs 12,2 % відповідно) [11]. Імовірно причиною розбіжності може бути молодший вік осіб, які взяли участь у нашому дослідженні, а також методичні відмінності, як-от визначення денно-нічного періоду тощо. Рівень «маскованої» артеріальної гіпотензії також виявився майже однаковим (68,8 % vs 63,6 % відповідно).

Зазвичай причини й механізм розвитку гіпотензивних епізодів у хворих на ГХ залишаються нез'ясованими. Привертає увагу зв'язок артеріальної гіпотензії з ураженням органів-мішеней і розвитком ускладнень гіпертензії, як-от інфаркт міокарда та інсульт. Прогностична роль епізодів артеріальної гіпотензії та підвищеної варіабельності АТ доведена, наприклад, для інсульту й транзиторної ішемічної атаки [6]. За результатами популяційних досліджень, зниження ДАТ, імовірно, пов'язано з віком пацієнтів. Встановлено, що у гіпертензивних хворих середнього віку підвищення ДАТ відбувається паралельно зі зростанням САТ, а в пацієнтів похилого віку навпаки – зростання САТ з одночасним зниженням ДАТ. В осіб віком понад 70 років визначають поступове зниження ДАТ, особливо в жінок [13]. У зв'язку з такою трансформацією виявляють чималий відсоток хворих на ізольовану артеріальну гіпертензію.

Досі не уніфіковано низку методичних аспектів щодо низьких показників АТ: термінологію, метод, діагностичні маркери, критерії тощо. У нашому дослідженні періоди сталого зниження АТ, що виходили за межі референтних значень середніх показників САТ і ДАТ за даними АМАТ, описали як епізоди стійкої артеріальної гіпотензії. При цьому провели аналогію з «sustained hypertension», що характеризує тривалий стан підвищених показників АТ і підтверджується результатами одноразового АМАТ. Нагадаємо також про поняття епізодичної артеріальної гіпотензії, коли зниження показників АТ пов'язане з певним чинником: зміною положення тіла (ортостатична гіпотензія), прийманням їжі (постпрандіальна) тощо, яка виявляється під час офісного вимірювання. Доведено, що ортостатична гіпотензія – незалежний фактор ризику розвитку інсульту [14].

Нині не узгоджено критерії гіпотензії за показниками офісного й АМАТ вимірювань, що, ймовірно, мають бути персоналізованими. Відкритим є і питання щодо вибору найбільш інформативних показників АМАТ для діагностики й прогнозування підвищеного ризику

виникнення епізодів стійкої гіпотензії на тлі терапії у хворих на артеріальну гіпертензію. Низка величин АМАТ має незалежний прогностичний характер, але статистична потужність передбачення несприятливих подій має різну доказову базу для гіпо- й гіпертензивних станів. На відміну від гіпертензії, для котрої уніфіковані критерії діагностики за рівнем САТ і ДАТ, артеріальна гіпотензія не має чітких узгоджених величин встановлення діагнозу та факторів ризику прогнозування несприятливого перебігу. Результати клінічних досліджень доводять, що СрАТ – коректніший показник для оцінювання критичної гіпотензії порівняно, наприклад, із САТ [15]. Проте у практичних настановах СрАТ за результатами АМАТ взагалі не розглядають як діагностичний маркер гіпотензії. Але рівень менше за 65 мм рт. ст. може бути прогностично небезпечним маркером смертності принаймні у хворих на гострий коронарний синдром [16]. У нашій роботі виявили щільний асоціативний зв'язок артеріальної гіпотензії із СрАТ і змінами його циркадного ритму. Останній, за даними клінічних робіт, асоціюється з ураженням органів-мішеней у гіпертензивних хворих із неускладненим перебігом захворювання; це можна враховувати під час оцінювання ризику [17].

Відкритим є питання щодо знижених показників АТ, що фіксують методом АМАТ, у гіпертензивних хворих, зокрема під впливом антигіпертензивного лікування або коли є супутня коморбідна патологія. Остаточо не узгоджена стратегія лікування гіпертензивних пацієнтів із низьким ДАТ, особливо хворих на ізольовану гіпертензію, оскільки, за *post hoc* аналізом дослідження SPRINT, у них спостерігають підвищений ризик розвитку несприятливих кардіоваскулярних подій [18]. Імовірно, контроль ефективності медикаментозного лікування має базуватися на вищих показниках САТ, як це пропонують експерти [19]. Одним із напрямів покращення контролю АТ і зниження ризику гіпотензії вдень може бути хронометричний підхід – призначення антигіпертензивних засобів в пізні години [20]. Особливу увагу слід приділяти особам зі старечою астенією, котрі, за геронтологічними настановами, повинні мати суттєво вищий рівень цільового АТ [21].

Отже, вважаємо необхідним здійснення АМАТ у гіпертензивних хворих на тлі антигіпертензивного лікування для виявлення епізодів стійкої гіпотензії. Безумовно, застосування АМАТ дасть змогу не тільки верифікувати діагноз артеріальної гіпертензії, визначити її справжній характер [7], але й виявляти епізоди стійкої артеріальної гіпотензії у хворих, які отримують антигіпертензивні засоби. У роботі J. A. División-Garrote et al. [11] показано: скринінг доречно здійснювати літнім пацієнтам, особливо жінкам, хворим із низькою масою тіла або серцево-судинними захворюваннями.

На наш погляд, доцільно також зосередити увагу на особах з епізодами стійкої гіпотензії за даними АМАТ для зниження ризику розвитку травматичних і синкопальних подій. Їм обов'язково треба здійснювати обстеження з активними або пасивними пробами для виявлення епізодичної артеріальної гіпотензії. Результати нашої роботи свідчать, що у групу ризику необхідно включити і хворих, які досягли цільового рівня АТ незалежно від режиму контролю тиску.

## Висновки

1. АМАТ має переваги над офісним вимірюванням АТ щодо виявлення епізодів стійкої артеріальної гіпотензії.
2. Ризик виникнення гіпотензії зростає при більш жорсткому контролі АТ.
3. Епізоди стійкої артеріальної гіпотензії асоціюються з низькими величинами СрАТ та його *extreme dipping* добовим профілем, жіночою статтю.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчити зв'язок епізодів стійкої артеріальної гіпотензії (за даними АМАТ) у гіпертензивних хворих на тлі антигіпертензивної терапії з епізодичною (ортостатичною та/або постпрандіальною) гіпотензією. Дослідити асоціацію артеріальної гіпотензії з проявами старечої астенії, враховуючи індивідуальний менеджмент артеріальної гіпертензії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.11.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.11.2021

Прийнято до друку / Accepted: 06.12.2021

## Відомості про авторів:

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

Жеманюк С. П., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3575-3454](https://orcid.org/0000-0002-3575-3454)

Маляренко Ю. О., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет «Запорізька політехніка», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9572-5324](https://orcid.org/0000-0002-9572-5324)

## Information about authors:

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

Zhemanyuk S. P., PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostics and Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Maliarenko Yu. O., PhD, Associated Professor of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, "Zaporizhzhia Polytechnic" National University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова / Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України ; Асоціація кардіологів України. 2017. URL : [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_arteriopert.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_arteriopert.pdf)
- [2] 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / W. K. Shen et al. *Circulation*. 2017. Vol. 136. Issue 5. P. e25-e59. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000498>
- [3] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [4] 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines / T. Unger et al. *Hypertension*. 2020. Vol. 75. Issue 6. P. 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- [5] 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope / M. Brignole et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 21. P. 1883-1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>

- [6] Ischaemic stroke or TIA in older subjects associated with impaired dynamic blood pressure control in the absence of severe large artery stenosis / D. J. Ryan et al. *Age and Ageing*. 2015. Vol. 44. Issue 4. P. 655-661. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv011>
- [7] 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement / G. S. Stergiou et al. *Journal of Hypertension*. 2021. Vol. 39. Issue 7. P. 1293-1302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>
- [8] Low Diastolic Ambulatory Blood Pressure Is Associated with Greater All-Cause Mortality in Older Patients with Hypertension / A. Ungar et al. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009. Vol. 57. Issue 2. P. 291-296. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02123.x>
- [9] European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring / G. Parati et al. *Journal of Hypertension*. 2014. Vol. 32. Issue 7. P. 1359-1366. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000221>
- [10] Kazuomi Kario. Essential Manual of 24 Hour Blood Pressure Management: From Morning to Nocturnal Hypertension. Wiley-Blackwell, 2015. 152 p.
- [11] Magnitude of Hypotension Based on Office and Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Results From a Cohort of 5066 Treated Hypertensive Patients Aged 80 Years and Older / J. A. División-Garrote et al. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017. Vol. 18. Issue 5. P. 452. e1-452.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.01.015>
- [12] Saedon N. I., Pin Tan M., Frith J. The Prevalence of Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020. Vol. 75. Issue 1. P. 117-122. <https://doi.org/10.1093/geronol/gly188>
- [13] Coca A. Hypertension and Brain Damage. Part of: Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection. 1st ed. Springer, 2016. 211 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-32074-8>
- [14] Kim H. A., Lee H. Orthostatic hypotension in acute cerebellar infarction. *Journal of Neurology*. 2016. Vol. 263. Issue 1. P. 120-126. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7945-7>
- [15] Mean arterial pressure (MAP): An alternative and preferable measurement to systolic blood pressure (SBP) in patients for hypotension detection during hemapheresis / J. B. Henry, M. C. Miller, K. C. Kelly, D. Champney. *Journal of Clinical Apheresis*. 2002. Vol. 17. Issue 2. P. 55-64. <https://doi.org/10.1002/jca.10022>
- [16] Association between mean arterial pressure during the first 24 hours and hospital mortality in patients with cardiogenic shock / B. Burstein et al. *Critical Care*. 2020. Vol. 24. Issue 1. P. 513. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03217-6>
- [17] Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension / Y. Chen et al. *Journal of Investigative Medicine*. 2018. Vol. 66. Issue 2. P. 319-324. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000513>
- [18] Blood pressure reduction and anti-hypertensive treatment choice: A post-hoc analysis of the SPRINT trial / J. P. Ferreira et al. *Clinical Cardiology*. 2021. Vol. 44. Issue 5. P. 665-674. <https://doi.org/10.1002/clc.23591>
- [19] Treatment of systolic hypertension and low diastolic blood pressure in older adults: How low is too low? / A. Tsimploulis et al. *International Journal of Cardiology*. 2017. Vol. 242. P. 21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.096>
- [20] Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial / R. C. Hermida et al. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. Issue 48. P. 4565-4576. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>
- [21] Benetos A., Petrovic M., Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circulation Research*. 2019. Vol. 124. Issue 7. P. 1045-1060. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236>
- Reed, M. J., Rice, C. P., Sutton, R., Ungar, A., van Dijk, J. G., & ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*, 39(21), 1883-1948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
- [6] Ryan, D. J., Kenny, R. A., Christensen, S., Meaney, J. F., Fagan, A. J., & Harbison, J. (2015). Ischaemic stroke or TIA in older subjects associated with impaired dynamic blood pressure control in the absence of severe large artery stenosis. *Age and Ageing*, 44(4), 655-661. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv011>
- [7] Stergiou, G. S., Palatini, P., Parati, G., O'Brien, E., Januszewicz, A., Lurbe, E., Persu, A., Mancia, G., Kreutz, R., & European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. (2021). 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*, 39(7), 1293-1302. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>
- [8] Ungar, A., Pepe, G., Lambertucci, L., Fedeli, A., Monami, M., Mannucci, E., Gabbani, L., Masotti, G., Marchionni, N., & Di Bari, M. (2009). Low Diastolic Ambulatory Blood Pressure Is Associated with Greater All-Cause Mortality in Older Patients with Hypertension. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(2), 291-296. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02123.x>
- [9] Parati, G., Stergiou, G., O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Bilo, G., Clement, D., de la Sierra, A., de Leeuw, P., Dolan, E., Fagard, R., Graves, J., Head, G. A., Imai, Y., Kario, K., Lurbe, E., Mallion, J. M., Mancia, G., Mengden, T., Myers, M., ... European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. (2014). European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension*, 32(7), 1359-1366. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000221>
- [10] Kazuomi Kario. (2015). *Essential Manual of 24 Hour Blood Pressure Management: From Morning to Nocturnal Hypertension*. Wiley-Blackwell.
- [11] División-Garrote, J. A., Ruilope, L. M., de la Sierra, A., de la Cruz, J. J., Vinyoles, E., Gorostidi, M., Escobar-Cervantes, C., Vellilla-Zancada, S. M., Segura, J., & Banegas, J. R. (2017). Magnitude of Hypertension Based on Office and Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Results From a Cohort of 5066 Treated Hypertensive Patients Aged 80 Years and Older. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(5), 452.e1-452.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.01.015>
- [12] Saedon, N. I., Pin Tan, M., & Frith, J. (2020). The Prevalence of Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(1), 117-122. <https://doi.org/10.1093/geronol/gly188>
- [13] Coca, A. (2016). *Hypertension and Brain Damage* (1st ed). Part of: Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-32074-8>
- [14] Kim, H. A., & Lee, H. (2016). Orthostatic hypotension in acute cerebellar infarction. *Journal of Neurology*, 263(1), 120-126. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7945-7>
- [15] Henry, J. B., Miller, M. C., Kelly, K. C., & Champney, D. (2002). Mean arterial pressure (MAP): An alternative and preferable measurement to systolic blood pressure (SBP) in patients for hypotension detection during hemapheresis. *Journal of Clinical Apheresis*, 17(2), 55-64. <https://doi.org/10.1002/jca.10022>
- [16] Burstein, B., Tabi, M., Barsness, G. W., Bell, M. R., Kashani, K., & Jentzer, J. C. (2020). Association between mean arterial pressure during the first 24 hours and hospital mortality in patients with cardiogenic shock. *Critical Care*, 24(1), Article 513. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03217-6>
- [17] Chen, Y., Liu, J. H., Zhen, Z., Zuo, Y., Lin, Q., Liu, M., Zhao, C., Wu, M., Cao, G., Wang, R., Tse, H. F., & Yiu, K. H. (2018). Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension. *Journal of Investigative Medicine*, 66(2), 319-324. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000513>
- [18] Ferreira, J. P., Gregson, J., Böhm, M., Rossignol, P., Zannad, F., & Poock, S. J. (2021). Blood pressure reduction and anti-hypertensive treatment choice: A post-hoc analysis of the SPRINT trial. *Clinical Cardiology*, 44(5), 665-674. <https://doi.org/10.1002/clc.23591>
- [19] Tsimploulis, A., Sheriff, H. M., Anker, M. S., Deedwania, P., Fletcher, R. D., Aronow, W. S., Anker, S. D., & Ahmed, A. (2017). Treatment of systolic hypertension and low diastolic blood pressure in older adults: How low is too low? *International Journal of Cardiology*, 242, 21. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.096>
- [20] Hermida, R. C., Crespo, J. J., Dominguez-Sardiña, M., Otero, A., Moyá, A., Ríos, M. T., Sineiro, E., Castiñeira, M. C., Callejas, P. A., Pousa, L., Salgado, J. L., Durán, C., Sánchez, J. J., Fernández, J. R., Mojón, A., Ayala, D. E., & Hygia Project Investigators. (2020). Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *European Heart Journal*, 41(48), 4565-4576. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>
- [21] Benetos, A., Petrovic, M., & Strandberg, T. (2019). Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circulation Research*, 124(7), 1045-1060. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236>

## References

- [1] State Expert Center of Ministry of Health of Ukraine. (2017). *Arterialna hipertenzia. Klinichna nastanova [Hypertension. Clinical guidelines]*. [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_artergipert.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf) [in Ukrainian].
- [2] Shen, W. K., Sheldon, R. S., Benditt, D. G., Cohen, M. I., Forman, D. E., Goldberger, Z. D., Grubb, B. P., Hamdan, M. H., Krahn, A. D., Link, M. S., Olshansky, B., Raj, S. R., Sandhu, R. K., Sorajja, D., Sun, B. C., & Yan- cy, C. W. (2017). 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 136(5), e25-e59. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000498>
- [3] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [4] Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION-AHA.120.15026>
- [5] Brignole, M., Moya, A., de Lange, F. J., Deharo, J. C., Elliott, P. M., Fanciulli, A., Fedorowski, A., Furlan, R., Kenny, R. A., Martin, A., Probst, V.,



## GLN27GLU polymorphism in the $\beta_2$ -adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma

V. V. Kachkovska \*

Sumy State University, Ukraine

**The aim of the study** was to analyze the frequency of the polymorphism in the  $\beta_2$ -adrenoceptor (Gln27Glu) gene in patients with bronchial asthma (BA) and to assess the association of the polymorphism with disease risks.

**Materials and methods.** A total of 553 patients with BA and 95 apparently healthy individuals were examined. The Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene (rs1042714) was determined using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. Statistical analysis of the results was performed using SPSS-17 program.

**Results.** The allele and genotype distribution of the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene in apparently healthy individuals and BA patients was consistent with Hardy–Weinberg equilibrium ( $P > 0.05$ ). The analysis revealed that heterozygotes for the Gln27Glu polymorphic variant in the  $\beta_2$ -AR gene were more frequent among BA patients vs. apparently healthy individuals ( $P = 0.018$ ). The minor allele homozygotes (Glu/Glu) were 1.5 times more frequent among BA patients vs. the controls only in terms of trends without statistical significance. There was no statistically significant difference in the genotype distribution of the studied polymorphic variant between men and women in the control group and BA patient group ( $P = 0.55$ ;  $P = 0.47$ ). The analysis of BA risk showed a statistically significant association within the dominant ( $P = 0.01$ ), super-dominant ( $P = 0.02$ ), and additive ( $P = 0.01$ ) models. The minor allele carriers Glu (predominantly heterozygotes) had 1.9 times higher risk of BA in the dominant model and 1.6 times higher risk of BA in the additive model vs. the major allele homozygotes.

**Conclusions.** The statistically significant difference in the distribution of the homozygous and heterozygous genotypes of the  $\beta_2$ -AR gene (Gln27Glu) polymorphism was found between asthma patients and apparently healthy individuals regardless of sex. The minor allele carriers (Gln/Glu genotypes) had the higher risk of BA vs. the major allele homozygotes.

### Key words:

bronchial asthma, Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -adrenoceptor gene, polymorphism genetic.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (2), 159-162

\*E-mail:  
vlady\_dytko@ukr.net

## GLN27GLU поліморфізм гена $\beta_2$ -адренорецептора у хворих на бронхіальну астму

В. В. Качковська

**Мета роботи** – вивчення частоти поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренорецептора (Gln27Glu) у хворих на бронхіальну астму (БА) та взаємозв'язку визначених генотипів із ризиком розвитку захворювання.

**Матеріали та методи.** Обстежили 553 хворих на БА та 95 практично здорових пацієнтів. Визначення Gln27Glu поліморфізму гена  $\beta_2$ -АР (rs1042714) здійснили за допомогою полімерно-ланцюгової реакції з наступним аналізом рестрикційних фрагментів. Статистичний аналіз виконали за допомогою програми SPSS-17.

**Результати.** Розподіл алелів і генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена  $\beta_2$ -АР у практично здорових осіб і хворих на БА відповідав теоретично очікуваній рівновазі Харді–Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Результати аналізу частоти Gln27Glu поліморфного варіанта гена  $\beta_2$ -АР у хворих на БА та у практично здорових осіб показали, що гетерозиготи частіше виявляли у хворих на БА порівняно з практично здоровими особами ( $p = 0,018$ ). Носіїв гомозигот за міноним алелем Glu/Glu виявляли в 1,5 раза частіше серед хворих на БА порівняно з контролем (тільки на рівні тенденції), але вірогідні відмінності не реєстрували. Розподіл генотипів за цим поліморфним варіантом в жінок і чоловіків групи контролю та хворих на БА статистично значущо не відрізнявся ( $p = 0,55$ ;  $p = 0,47$ ). Аналіз ризику розвитку БА показав статистично значущий зв'язок у рамках домінантної ( $p = 0,01$ ), наддомінантної ( $p = 0,02$ ) та адитивної ( $p = 0,01$ ) моделей успадкування. Ризик розвитку БА в носіїв міноного алеля (переважно через гетерозиготи) зростає у 1,9 раза в домінантній, в 1,6 раза – в адитивній моделі успадкування порівняно з гомозиготами за основним алелем.

**Висновки.** Встановили статистично значущу відмінність у розподілі гомозиготних і гетерозиготних генотипів за поліморфізмом гена  $\beta_2$ -АР (Gln27Glu) у хворих на БА та практично здорових осіб незалежно від статі. Носійство міноного алеля у складі гетерозиготного генотипу (Gln/Glu) підвищує ризик розвитку БА порівняно з гомозиготами за основним алелем.

### Ключові слова:

бронхіальна астма, Gln27Glu поліморфізм гена  $\beta_2$ -адренорецептора, поліморфізм генетичний.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 159-162

Bronchial asthma is known to have a multifactorial nature and to develop due to the interaction of environmental factors, epigenetic changes, and hereditary predisposition. The study on molecular and genetic grounds of asthma revealed the important role of polymorphisms in many genes, in particular, in the  $\beta_2$ -adrenergic receptor ( $\beta_2$ -AR) gene, which plays a key role in airway contractility and is a target for  $\beta_2$ -agonists. The most extensively studied and common polymorphic variants of the  $\beta_2$ -AR gene are Gln27Glu, Arg16Glu, and Thr164Ile, which determine the functional features of the receptor associated with asthma phenotypes and the effectiveness of  $\beta_2$ -agonist treatment [1–3].

At present, the  $\beta_2$ -AR gene polymorphisms are associated with individual predisposition to airway hyperreactivity and asthma, variability in response to  $\beta_2$ -agonists, and the development of resistance to their bronchodilator effect. The link between the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene and the risk of asthma, which was proven in numerous studies, still relates to contradictory and sometimes opposite results in other studies [4–6].

Some papers, especially concerning pediatric asthma, also demonstrated that the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene was not associated with a higher risk of asthma in different ethnic groups within general population

[4,6,7]. Given the ambiguous and sometimes discordant results as for the role of the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene in asthma occurrence and the effectiveness of its treatment and considering that only isolated studies involving small populations were conducted in Ukraine, this problem needs further study.

## Aim

The aim of the work was to study the frequency of Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma (BA) and to assess the association of the polymorphism with BA risk.

## Materials and methods

A total of 553 patients with BA were examined. All of them had previously signed an informed consent form. A control group consisted of 95 apparently healthy individuals. Among the BA patients, there were 360 (65.1 %) women and 193 (34.9 %) men; the control group consisted of 45 (47.4 %) men and 50 (52.6 %) women. The mean age of BA patients was  $42.3 \pm 0.71$  years, and the mean age of the controls was  $44.1 \pm 1.53$  years.

The study was approved by the Bioethics Committee of Medical Institute of Sumy State University. Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene (rs1042713) was determined using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. Statistical analysis of obtained results was performed using SPSS-17 program.

## Results

The analysis of the allele and genotype frequency of the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene in apparently healthy individuals (from the Sumy region) was consistent with the data of European authors [1,8,9]. The distribution of alleles and genotypes of the studied polymorphism in apparently healthy individuals and BA patients corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium ( $P > 0.05$ ). The analysis of the Gln27Glu polymorphic variant frequency in the  $\beta_2$ -AR gene (rs 1042714) in apparently healthy individuals and BA patients is presented in *Tables 1, 2*.

The frequency of the Glu allele was significantly higher among BA patients, at the same time, we found 1.69 times ( $P = 0.007$ ) increased asthma risk among minor allele carriers.

The heterozygotes and minor allele homozygotes were found to be more frequent among BA patients than those among apparently healthy individuals ( $P = 0.018$ ). Also, a significantly 1.8 times increased risk of BA was revealed among heterozygous patients.

The analysis of the Gln27Glu genetic polymorphism distribution in the  $\beta_2$ -AR gene in the control group and in BA patients stratified by sex is given in *Table 3*.

There was no statistically significant difference in the distribution of the major allele homozygotes, heterozygotes, and minor allele homozygotes for the studied polymorphic variant between men and women in the control group and BA patients ( $P = 0.55$ ;  $P = 0.47$ ). Thus, we identified no sex-related differences in the allele and genotype

distribution of the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene between the control group and BA patients.

*Table 4* presents the analysis results of the association between genetic Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene and BA risk using binary logistic regression in four models of inheritance.

The relative risk estimation showed a statistically significant association within the dominant ( $P = 0.01$ ), super-dominant ( $P = 0.02$ ), and additive ( $P = 0.01$ ) models. The minor allele carriers (Gln/Glu and Glu/Glu genotypes) had 1.9 times higher risk of BA in the dominant model and 1.6 times higher risk of BA in the additive model vs. the major allele homozygotes. The obtained data indicated that the minor allele carriers (homozygotes and heterozygotes) had the higher risk of BA.

## Discussion

Sufficient data were obtained indicating that a plenty of genes are involved in the pathogenesis of asthma, and each of them individually makes a certain contribution to the realization of this mechanism. This confirms that asthma development involves a genetic mechanism. Along with genetic factors, which determine the Th2-type of inflammation and directly define predisposition to atopy, the most significant role in the development of asthma belongs to the genes that control the degree of bronchial reactivity. The key place regarding bronchial contractility is dominated by the  $\beta_2$ -AR, which determines the contractile capacity of the bronchi and is a target for the most widely used bronchodilators –  $\beta_2$ -agonists [10,11]. Numerous studies have demonstrated that the risk of asthma, clinical course of the disease, variability of the response to  $\beta_2$ -agonist depend on polymorphisms in the  $\beta_2$ -AR gene [3,12]. Therefore, our study was aimed to identify the allele and genotype distribution of the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene in BA patients and apparently healthy individuals, as well as to analyze possible association between this polymorphic variant and BA risk.

Our study has revealed the statistically significant difference in the distribution of Gln27Glu genetic polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene between the BA patients and apparently healthy individuals ( $\chi^2 = 7.99$ ;  $P = 0.018$ ). The major allele homozygotes (Gln/Gln) were observed more frequently among apparently healthy individuals, while the minor allele homozygotes (Glu/Glu) were 1.5 times more frequent among BA patients (9.4 %) vs. the controls (6.3 %). The findings were consistent with our previous data obtained for a small population of BA patients ( $n = 195$ ) [9] and with the data of M. S. Ponomariv et al., who found a 3 times higher frequency of the Glu/Glu genotype of the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene in the BA patients in Russia vs. apparently healthy subjects. Apart from higher frequency of the minor allele carriers and Glu/Glu homozygotes among BA patients vs. the controls, we have found that the minor allele carriers (Gln/Glu and Glu/Glu genotypes) had 1.9 times higher risk of BA in the dominant model and 1.6 times higher risk of BA in the additive model vs. the major allele homozygotes. Trofimov et al. reported that there was an association between this polymorphic variant in the  $\beta_2$ -AR gene and a severe resistance to BA therapy. Thus, the Glu-27Glu genotype carriage was associated with a higher risk

**Table 1.** The allele frequency among apparently healthy individuals and BA patients

Allele	BA patients, n = 553		Apparently healthy subjects, n = 95		P	$\chi^2$	OR	
							OR <sub>obs</sub>	95 % CI
Gln	71.7 %		81.1 %		0.007	7.21	0.59	0.40–0.87
Glu	28.3 %		18.9 %				1.69	1.15–2.48

**Table 2.** The Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene in apparently healthy individuals and BA patients

rs 1042714	BA patients, n = 553		Apparently healthy subjects, n = 95		P	$\chi^2$	OR	
	Genotype	n	%	n			%	OR <sub>obs</sub>
Gln/Gln	292	52.8	65	68.4	0.018	7.99	0.52	0.32–0.82
Gln/Glu	209	37.8	24	25.3			1.80	1.10–2.94
Glu/Glu	52	9.4	6	6.3			1.54	0.64–3.69

**Table 3.** Genotype and allele distribution of the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene depending on sex

rs 1042714	Apparently healthy subjects, n = 95				BA patients, n = 553			
	Men, n = 45		Women, n = 50		Men, n = 193		Women, n = 360	
Genotype	n	%	n	%	n	%	n	%
Gln/Gln	31	68.9	34	68.0	95	49.2	197	54.7
Gln/Glu	10	22.2	14	28.0	78	40.4	131	36.4
Glu/Glu	4	8.9	2	4.0	20	10.4	32	8.9
Allele	$\chi^2 = 1.21$ ; P = 0.55				$\chi^2 = 1.4$ ; P = 0.47			
Gln	80.0		82.0		69.4		72.9	
Glu	20.0		18.0		30.6		27.1	

**Table 4.** Association between the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene and BA risk

Model	Genotypes	BA patients, n = 553	Apparently healthy subjects, n = 95	OR <sub>obs</sub>	(95 % CI)	P <sub>obs</sub>	AIC
Dominant	Gln/Gln	292	65	1.9	(1.23–3.11)	0.01	18.28
	Gln/Glu+Glu/Glu	261	30				
Recessive	Gln/Gln+ Gln/Glu	501	89	1.5	(0.69–4.1)	0.33	25.45
	Glu/Glu	52	6				
Super-dominant	Gln/Gln+ Glu/Glu	344	71	1.8	(1.11–3.0)	0.02	20.7
	Gln/Glu	209	24				
Additive	Gln/Gln	292	65	1.6	(1.13–2.4)	0.01	19.38
	2Glu/Glu+ Gln/Glu	–	–				

of therapy-resistant BA vs. therapy-responsive BA (OR 3.35; 95 % CI 1.16–9.66) Gln27Gln + Gln27Glu vs. Glu27 allele (Glu27Glu + Gln27Glu vs. Gln27Gln) – with a 7.2 times higher risk (OR 7.2; 95 % CI 1.19–43.48). These results have confirmed the role of the Glu27 allele as a marker associated with severe and therapy-resistant BA, which could be related to impaired  $\beta_2$ -AR function.

In contrast to previous findings, there are a number of studies that found no association between the studied polymorphism and the occurrence of asthma, disease severity, spirometric parameters, demographic and clinical variables, baseline respiratory function, number of exacerbations and hospitalizations, exercise tolerance, serum IgE, or the quality of patients' life [2,6,13]. Nevertheless, there was a study suggesting an association between polymorphic variants in the  $\beta_2$ -AR gene and a lower BA risk in children and adults [4,14]. The inconsistency of findings on the role of the Gln27Glu polymorphism in the  $\beta_2$ -AR gene in the asthma development and course can be explained by the clinical heterogeneity of this disease, different age of onset, and pathogenetic differences between different phenotypes of the disease. Identification of clinical pheno-

types of asthma in recent studies demonstrated the genetic heterogeneity of the disease, seeing as their pathogenesis involves different genetic factors and, accordingly, different pathogenetic mechanisms that determine a particular disease phenotype [8,15]. Therefore, it is important to study gene polymorphisms in combination with clinical parameters specifying the disease phenotype.

## Conclusions

1. The statistically significant difference in the distribution of the homozygous and heterozygous genotypes of the  $\beta_2$ -AR gene (Gln27Glu) polymorphism was found between asthma patients and apparently healthy individuals, whereas no sex-related statistically significant difference was observed. The minor allele homozygotes (Glu/Glu) were 1.5 times more frequent among BA patients vs. apparently healthy individuals.

2. The minor allele carriers (Gln/Glu and Glu/Glu genotypes) had 1.9 times higher risk of BA in the dominant model and 1.6 times higher risk of BA in the additive model vs. the major allele homozygotes.

**Prospects for future research.** The study of  $\beta_2$ -AR polymorphisms considering the disease phenotypes will allow developing phenotype-specific criteria for predicting the occurrence of asthma.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.  
**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 31.08.2021

Після доопрацювання / Revised: 22.11.2021

Прийнято до друку / Accepted: 24.11.2021

#### Information about author:

Kachkovska V. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine with the Center of Respiratory Medicine, Sumy State University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9563-5425](https://orcid.org/0000-0002-9563-5425)

#### Відомості про автора:

Качковська В. В., канд. мед. наук, асистентка каф. внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, Сумський державний університет, Україна.

#### References

- [1] Katsarou, M. S., Karathanasopoulou, A., Andrianopoulou, A., Desiniotis, V., Tzinis, E., Dimitrakis, E., Lagiou, M., Charmandari, E., Aschner, M., Tsatsakis, A. M., Chrousos, G. P., & Drakoulis, N. (2018). Beta 1, Beta 2 and Beta 3 Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms in a Southeastern European Population. *Frontiers in Genetics*, 9, Article 560. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00560>
- [2] Toraih, E. A., Hussein, M. H., Ibrahim, A., AbdAllah, N. B., Mohammad, E., Kishk, A. M., & Fawzy, M. S. (2019). Beta2-adrenergic receptor variants in children and adolescents with bronchial asthma. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*, 11(1), 61-78. <https://doi.org/10.2741/E846>
- [3] de Paiva, A. C., Marson, F. A., Ribeiro, J. D., & Bertuzzo, C. S. (2014). Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 10(1), Article 8. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-8>
- [4] Zhao, S., Zhang, W., & Nie, X. (2019). Association of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 19(1), Article 202. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>
- [5] Guo, X., Zheng, H., Mao, C., Guan, E., & Si, H. (2016). An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 34(1), 11-20. <https://doi.org/10.12932/AP0597.34.1.2016>
- [6] Liang, S. Q., Chen, X. L., Deng, J. M., Wei, X., Gong, C., Chen, Z. R., & Wang, Z. B. (2014). Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *PLOS ONE*, 9(8), Article e104488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104488>
- [7] Yu, X., Wang, L. W., He, Q., Khan, K., Chen, X. Y., & Li, J. (2019). Correlation study on  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms and asthma susceptibility: evidence based on 57 case-control studies. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(9), 3908-3925. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201905\\_17820](https://doi.org/10.26355/eurrev_201905_17820)
- [8] Yates, A. D., Achuthan, P., Akanni, W., Allen, J., Allen, J., Alvarez-Jarreta, J., Amode, M. R., Armean, I. M., Azov, A. G., Bennett, R., Bhai, J., Billis, K., Boddu, S., Marugán, J. C., Cummins, C., Davidson, C., Dodiya, K., Fatima, R., Gall, A., Giron, C. G., ... Flicek, P. (2020). Ensembl 2020. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D682-D688. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz966>
- [9] Bondarkova, A. N., Prystupa, L. N., Kartava, Y. A., & Teteruyk, A. V. (2017). Riven kontroliu bronkhialnoi astmy zalezno vid Gln27Glu-polimorfizmu hena  $\beta_2$ -adrenoretseptora [The control level of bronchial asthma according to Gln27Glu polymorphism  $\beta_2$ -adrenoceptor gene]. *Astma ta alerhiia*, (1), 39-43. [in Ukrainian].
- [10] Slob, E., Vijverberg, S., Palmer, C., Zazuli, Z., Farzan, N., Oliveri, N., Pijnenburg, M. W., Koppelman, G. H., & Maitland-van der Zee, A. H. (2018). Pharmacogenetics of inhaled long-acting beta2-agonists in asthma: A systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(7), 705-714. <https://doi.org/10.1111/pai.12956>
- [11] Hikino, K., Kobayashi, S., Ota, E., Mushiroda, T., & Kobayashi, T. (2019). The Influence of Beta-2 Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms on Albuterol Therapy for Patients With Asthma: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Research Protocols*, 8(9), Article e14759. <https://doi.org/10.2196/14759>
- [12] Almomani, B. A., Al-Eitan, L. N., Al-Sawalha, N. A., Samrah, S. M., & Al-Quasbi, M. N. (2019). Association of genetic variants with level of asthma control in the Arab population. *Journal of Asthma and Allergy*, 12, 35-42. <https://doi.org/10.2147/JAA.S186252>
- [13] Zhang, Y. Q., & Zhu, K. R. (2019). The C79G Polymorphism of the  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor Gene, ADRB2, and Susceptibility to Pediatric Asthma: Meta-Analysis from Review of the Literature. *Medical Science Monitor*, 25, 4005-4013. <https://doi.org/10.12659/MSM.913780>
- [14] Thakkinstian, A., McEvoy, M., Minelli, C., Gibson, P., Hancox, B., Duffy, D., Thompson, J., Hall, I., Kaufman, J., Leung, T. F., Helms, P. J., Hakonarson, H., Halpi, E., Navon, R., & Attia, J. (2005). Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between  $\beta_2$ -Adrenoceptor Polymorphisms and Asthma: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*, 162(3), 201-211. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi184>
- [15] Ferreira, M., Mathur, R., Vonk, J. M., Szwajda, A., Brumpton, B., Granel, R., Brew, B. K., Ulleamar, V., Lu, Y., Jiang, Y., 23andMe Research Team, eQTLGen Consortium, BIOS Consortium, Magnusson, P., Karlsson, R., Hinds, D. A., Paternoster, L., Koppelman, G. H., & Almqvist, C. (2019). Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *American Journal of Human Genetics*, 104(4), 665-684. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.022>

## Асоціація поліморфізму С4603Т гена COL11A1 із ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта

Є. Г. Педаченко <sup>1,A,F</sup>, І. Г. Васильєва <sup>1,A,E</sup>, М. В. Хижняк <sup>1,B,E</sup>, О. С. Галанта <sup>1,C,D</sup>,  
Н. Г. Чопик <sup>1,C</sup>, О. І. Цюбко <sup>1,B</sup>, А. Б. Грязов <sup>1,B</sup>, О. С. Нехлопочин <sup>1,B</sup>,  
Т. А. Ксензов <sup>2,E</sup>, А. Б. Дмитренко <sup>1,B</sup>, Т. А. Макарова <sup>1,B</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ, <sup>2</sup>КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, 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** – оцінити асоціацію поліморфізму С4603Т гена COL11A1 із ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта в етнічних українців.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 97 (48 жінок і 49 чоловіків) осіб, які перебували на лікуванні з приводу грижі шийного або поперекового відділу хребта. Група порівняння – 60 (30 чоловіків і 30 жінок) осіб, які не мали в анамнезі больового синдрому у спині. Вік пацієнтів становив  $34,49 \pm 6,75$  року, осіб групи порівняння –  $35,00 \pm 6,51$  року. Всім учасникам дослідження виконали магнітно-резонансну томографію в Т2-зваженому режимі. Однонуклеотидний поліморфізм С4603Т (rs1676486) гена COL11A1 типували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. У роботі використовували набір Tag Man Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США) та Tag Man SNP Genotyping Assays для визначення поліморфізмів (Applied Biosystems, США).

**Результати.** Виявили вірогідну асоціацію поліморфізму С4603Т (rs1676486) гена COL11A1 із ризиком утворення грижі L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> поперекового відділу хребта в домінантній (OR = 3,20; 95 % CI (1,34–7,50); p < 0,008) і мультиплікативній (OR = 2,82; 95 % CI (1,34–5,93); p < 0,006) моделях обрахунку. Для утворення грижі L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> вірогідної асоціації не виявили. Ризик утворення грижі шийного відділу в носіїв алелю 4603Т був вірогідно збільшений учетверо при домінантній моделі обрахунку (OR = 4,00; 95 % CI (1,37–11,79); p < 0,01), втричі – при мультиплікативній моделі обрахунку (OR = 3,12; 95 % CI (1,26–7,69); p < 0,05).

**Висновки.** Дослідження показало, що поліморфізм С4603Т гена COL11A1 асоціюється з ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта серед етнічних українців. Наявність алелю 4603Т має бути врахована під час планування спортивної кар'єри або вибору професії, що пов'язана з надмірним навантаженням на шийний або поперековий відділи хребта.

### Ключові слова:

поліморфізм, колаген XI типу, грижа, міжхребцевий диск.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 163-167

\*E-mail: lenagalanta@gmail.com

### Association of COL11A1 C4603T polymorphism with the risk of cervical and lumbar disc herniation

Ye. H. Pedachenko, I. H. Vasylijeva, M. V. Khyzhnyak, O. S. Halanta, N. H. Chopyk, O. I. Tsiubko, A. B. Hriazov, O. S. Nekhlopochyn, T. A. Ksenzov, A. B. Dmytrenko, T. A. Makarova

**Aim.** To evaluate the association of COL11A1 gene C4603T polymorphism with the risk of cervical and lumbar disc herniation among Ukrainian people.

**Materials and methods.** In total, 97 patients (48 women and 49 men with a mean age of  $34.49 \pm 6.75$  years) with lumbar and cervical disc herniation and 60 (30 women and 30 men with a mean of  $35.00 \pm 6.51$  years) control subjects were included in the study. All participants underwent T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI). Single nucleotide polymorphism C4603T (rs1676486) of COL11A1 gene was detected by real-time polymerase chain reaction using Tag Man Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, USA) and Tag Man SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, USA).

**Results.** The study revealed the association of the COL11A1 gene C4603T polymorphism with a risk of lumbar L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> herniation in the dominant (OR = 3.20; 95 % CI (1.34–7.50); P < 0.008) and multiplicative models (OR = 2.82; 95 % CI (1.34–5.93); P < 0.006). A statistical association of the polymorphism with lumbar L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> herniation was not found. Carriers of the 4603T allele had a four-fold higher risk of cervical herniation in the dominant model (OR = 4.00; 95 % CI (1.37–11.79); P < 0.01), and three-fold higher – in the multiplicative model (OR = 3.12; 95 % CI (1.26–7.69); P < 0.05).

**Conclusions.** The study has shown the statistically significant association of the COL11A1 C4603T polymorphism with cervical and lumbar disc herniation among Ukrainian people. The 4603T allele presence should be considered when a sports career planning or occupational choice related to a heavy load on the cervical or lumbar spine.

### Key words:

gene polymorphism, collagen type XI, hernia, intervertebral disc.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (2), 163-167

Одна з найпоширеніших причин виникнення болю у спині – дегенеративні процеси, що відбуваються в міжхребцевих дисках (МХД). Утворення грижі МХД може призвести до втрати працездатності та виникнення соціальних проблем. За відсутності позитивної динаміки після консервативного лікування виникає необхідність

оперативного втручання та постопераційної реабілітації. Через багатофакторність цього захворювання доцільним є запобігання його розвитку. Для розв'язання цього завдання передусім потрібно окреслити певні генетичні чинники, варіанти яких можуть бути підґрунтям для розвитку дегенерації тканини міжхребцевих дисків. Так

можна визначити групу ризику та здійснювати генетичне тестування осіб, котрі планують спортивну кар'єру або обиратимуть професію, що пов'язана з важкою фізичною працею.

Міжхребцеві диски – амортизатори осевого навантаження тіла людини, забезпечують рухомість хребта. Здатність виконувати свої функції вони реалізують шляхом двох структурних компонентів – пульпозного ядра та фіброзного кільця. Обидва компоненти складаються з основних (колаген I, II типів) і мінерних колагенів різних типів. Колаген XI типу є мінерним колагеном, який утворений трьома альфа ланцюгами, що кодуються генами *COL11A1*, *COL11A2* і *COL11A3*. Відомо, він відіграє певну роль у морфогенезі скелета, дозріванні хондроцитів і мінералізації кісток [1]. Регулює формування та організацію колагенових фібрил, їхній діаметр, а також відповідає за взаємодію протеогліканів та колагенів [2]. Нині відомо про зв'язок між наявністю поліморфізмів цих генів і ризиком розвитку дегенеративних уражень хрящових тканин у певних етнічних групах [3]. Однак немає інформації про асоціацію будь-яких алельних варіантів генів ланцюгів одинадцятого колагену з дегенерацією міжхребцевих дисків і, особливо, з грижоутворенням у населення України.

Внаслідок певного біомеханічного навантаження на хребет утворення грижі найчастіше відбувається в шийному та поперековому відділах. Серед поліморфізмів генів, що кодують ланцюги одинадцятого колагену, найкращим кандидатом для дослідження є поліморфізм C4603T (rs1676486) гена *COL11A1*, бо наявність алелю T призводить до зниження стабільності мРНК транскрипту [4].

## Мета роботи

Оцінити асоціацію поліморфізму C4603T гена *COL11A1* із ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта в етнічних українців.

## Матеріали і методи дослідження

У дослідження залучили 97 (48 жінок і 49 чоловіків) осіб, які перебували на лікуванні з приводу грижі шийного або поперекового відділу хребта у відділенні малоінвазивної та лазерної спінальної нейрохірургії та відділенні спінальної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України».

Група порівняння – 60 (30 чоловіків і 30 жінок) осіб, які в анамнезі не мали больового синдрому у спині. Вік пацієнтів становив  $34,49 \pm 6,75$  року, осіб групи порівняння –  $35,00 \pm 6,51$  року ( $M \pm \sigma$ ). Усі обстежені проживали на території України та належали до етнічної групи Caucasian.

Усім учасникам дослідження виконали МРТ. Для кожного міжхребцевого диска шийного та поперекового відділів хребта осіб із групи порівняння визначили ступінь його дегенеративних змін за класифікацією Pfirrmann, що базується на оцінюванні інтенсивності T2-зваженого сигналу, визначенні меж між пульпозним ядром і фіброзним кільцем, висоти диску [5].

Дослідження здійснене з дотриманням етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної

асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH-GCP).

Дизайн погоджений із комісією з питань біоетики ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України».

Критерії залучення у групу випадків: наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні, вік до 50 років, підтверджена за допомогою магнітно-резонансної томографії грижа міжхребцевого диска шийного та поперекового відділів, для лікування якої показане хірургічне втручання.

Молекулярні дослідження виконали у ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», відділі нейробіохімії (сертифікат визнання вимірвальних можливостей № ПТ-322/21 від 28.07.2020 р. до 28.07.2022 р.).

Геному ДНК виділяли зі зразків крові сорбентним методом, використовуючи набір «ДНК-сорб-Б» (AmpliSens, РФ). Однонуклеотидний поліморфізм C4603T (rs1676486) типували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі. В роботі використовували набір Tag Man Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США) та Tag Man SNP Genotyping Assays для визначення поліморфізмів (Applied Biosystems, США). Застосували систему проведення ПЛР із флуоресцентною детекцією в реальному часі CFX96 (BioRad, США).

Частоти розподілу генотипів у групах перевірили на відхилення від рівноваги Харді–Вайнберга за допомогою електронного ресурсу WpCalc Equilibrium Hardy–Weinberg [<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg>].

Аналіз асоціації генотипів із розвитком захворювання оцінювали за значенням співвідношення шансів (Odds Ratio) із 95 % довірчим інтервалом (CI-confidence interval) за допомогою електронного ресурсу Odds Ratio calculator [[https://www.medcalc.net/statisticaltests/odds\\_ratio.php](https://www.medcalc.net/statisticaltests/odds_ratio.php)].

Статистичну значущість оцінювали за критерієм  $\chi^2$  Пірсона [<https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare/default2.aspx>].

## Результати

Аналіз МРТ томограм у T2-зваженому режимі осіб групи порівняння показав різні ступені дегенерації міжхребцевих дисків шийного та поперекового відділів. Тому для об'єктивізації відбору осіб у цю групу для генетичного дослідження обрахували сумарний показник ступеня дегенерації всіх МХД окремого відділу. У групу порівняння включили осіб із загальним показником ступенів дегенерації менше ніж 9 для кожного відділу (рис. 1).

Визначення генотипів поліморфного локусу rs1676486 (ген *COL11A1*) здійснили методом алельної дискримінації за величиною RFU (відносних одиниць флуоресценції). Зонд із флуоресцентним барвником FAM відповідає алелю C, а зонд із флуоресцентним барвником VIC – алелю T. Результати проаналізували за допомогою програмного забезпечення CFX96 Real Time PCR Detection System. Розподіл хмар генотипів наведений на рис. 2.

Дані свідчать, що кластеризація генотипів дала можливість чітко їх ідентифікувати та досліджувати розподіл у групах. Розподіл генотипів поліморфізму С4603Т (rs1676486) гена *COL11A1* вірогідно відповідав очікуваному за законом про рівновагу популяції Харді-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

Для оцінювання генетичного ризику утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта обрали ко-домінантну та мультиплікативну моделі обрахунку (табл. 1).

Результати аналізу виявили сильний зв'язок між наявністю алелю 4603Т поліморфізму С4603Т гена *COL11A1* і ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів. Статистично вірогідним ( $p < 0,05$ ) цей зв'язок є для шийного відділу та поперекового сегмента L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>.

## Обговорення

Генетична складова серед факторів, які вважають причиною дегенеративних змін у міжхребцевих дисках (механічні пошкодження, вік, ожиріння, зріст тощо), посідає одне з провідних місць [6]. Багато авторів показали, що спадковість пояснює від 29 % до 75 % випадків дегенерації [7].

На початку досліджень генами-кандидатами переважно обирали поліморфізми основних колагенів. Але генетичні перебудови в послідовності генів мінорних колагенів є не менш вагомими. Так, мутація гена *COL11A1* може бути навіть несумісна з життям, як було показано на гомозиготних за мутацією *cho/cho* мишах із хондродисплазією, які помирили після народження [8]. Останнім часом й інші однонуклеотидні поліморфізми цього гена визначають як потенційні кандидати широкого спектра захворювань, що пов'язані зі структурними змінами у хрящовій тканині дисків [9,10].

Утворення грижі – форма дегенерації міжхребцевого диска, коли частина пульпозного ядра або ціле ядро проникає у фіброзне кільце та навіть за його межі. За результатами дослідження, найбільше порушень, пов'язаних із генетичною заміною в послідовності гена, зазнають міжхребцеві диски шийного відділу. Подібний зв'язок виявили японські вчені, вивчаючи дегенерації міжхребцевих дисків у спортсменів із вільної боротьби та гімнастики. Вони отримали статистично вірогідний зв'язок поліморфізму С4603Т із дегенеративним ураженням шийного відділу хребта борців у ко-домінантній (OR = 2.28; 95 % CI: 1.13–4.59) та домінантній генетичній моделі (OR = 11.71; 95 % CI: 1.36–101.06) [11]. Однак для поперекового відділу в цьому дослідженні такого зв'язку не виявили. Втім ті самі автори визначили зв'язок між дегенеративними змінами міжхребцевих дисків, замикальної пластинки хребців поперекового відділу та наявністю алелю ризику в гімнасток [12]. За нашими даними, в носіїв 4603Т алелю імовірність утворення грижі в поперековому сегменті L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> збільшується втричі. Нижній шийний і нижній поперековий відділи хребта зазнають найбільшого фізичного навантаження. Шийний відділ більш рухомий і має менші за розміром хребці, але навантаження на 1 см<sup>2</sup> диска шийного відділу більше, ніж на 1 см<sup>2</sup> поперекового відділу. Це пояснює отриману нами вищу ймовірність утворення грижі в шийному відділі хребта для носіїв алелю 4603Т порівняно з поперековим відділом.

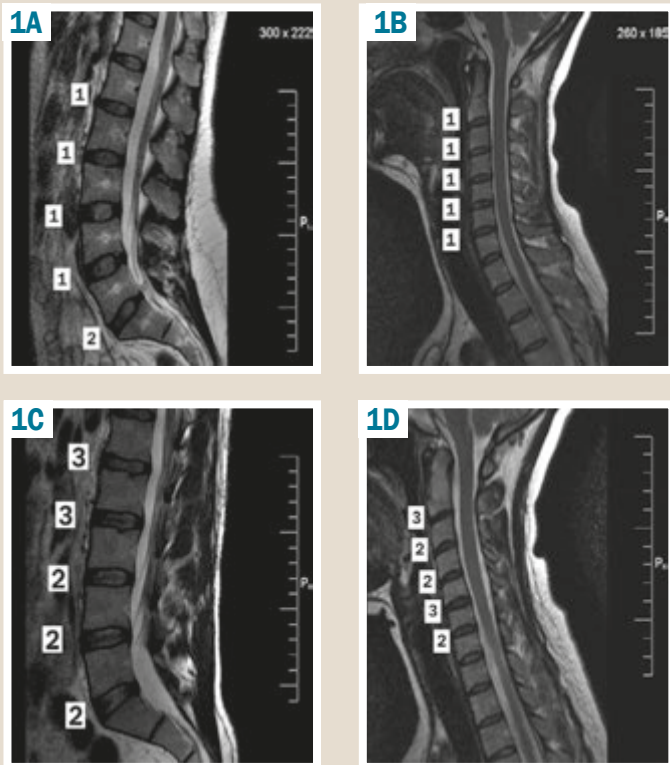


Рис. 1. МРТ томограми в Т2-зваженому режимі осіб групи порівняння. Показано обрахунок загального ступеня дегенерації міжхребцевих дисків шийного та поперекового відділів за Rfitmann. А: група порівняння, поперековий відділ, загальний рахунок 6; В: група порівняння, шийний відділ, загальний рахунок 5; С: група порівняння, поперековий відділ, загальний рахунок 12; D: група порівняння, шийний відділ, загальний рахунок 12.

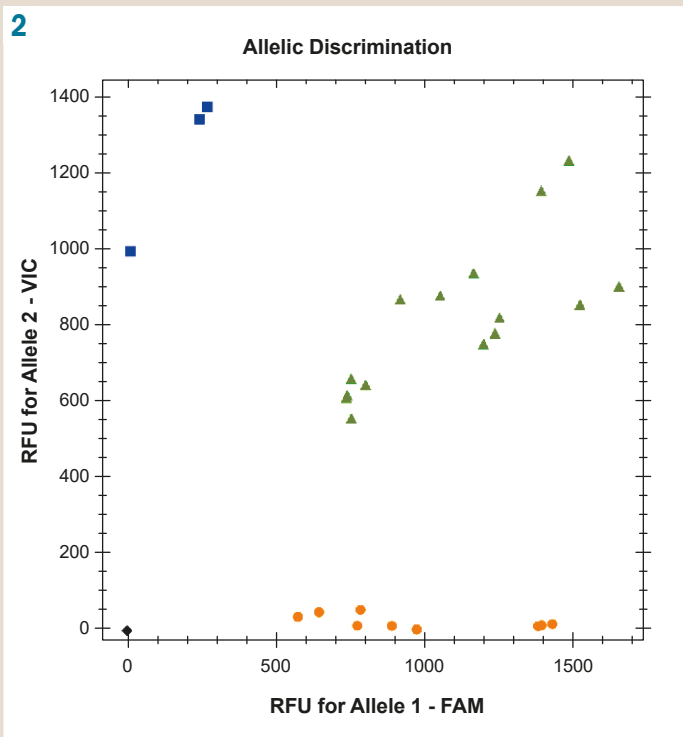


Рис. 2. Трикластерний графік аельної дискримінації для SNP типування rs1676486 (ген *COL11A1*).

◆ – негативний контроль; ■ – гомозиготи ТТ; ● – гомозиготи СС; ▲ – гетерозиготи СТ.

**Таблиця 1.** Аналіз асоціації поліморфізму С4603Т гена *COL11A1* із ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта за відношенням шансів (OR)

Група	Генотип N			Домінантна модель СС/СТ+ТТ			Мультиплікативна модель С/Т		
	СС	СТ	ТТ	OR (95 % CI)	$\chi^2$	p	OR (95 % CI)	$\chi^2$	p
L <sub>4</sub> -L <sub>5</sub>	24	7	1	1,30 (0,48–3,698)	0,30	0,580	1,34 (0,54–3,34)	0,24	0,625
L <sub>5</sub> -S <sub>1</sub>	25	17	3	3,20 (1,34–7,50)	7,25	0,008**	2,82 (1,34–5,93)	7,84	0,006**
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>	10	9	1	4,00 (1,37–11,79)	6,79	0,010**	3,12 (1,26–7,69)	6,53	0,011*
Загалом	59	33	5	2,57 (1,21–5,46)	6,28	0,013*	2,34 (1,20–4,57)	6,49	0,011*
Контроль	48	11	1	–	–	–	–	–	–

\*: рівень вірогідності <0,05 для відмінності між пацієнтами та групою порівняння, що обрхований за критерієм  $\chi^2$  Пірсона; \*\*: рівень вірогідності <0,01 для відмінності між пацієнтами та групою порівняння, що обрхований за критерієм  $\chi^2$  Пірсона.

Більший ризик утворення грижі диска L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>, ніж L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> для носіїв поліморфного алелю 4603Т можна пояснити анатомо-фізіологічними особливостями будови відповідних хребцево-рухових сегментів та їхнім біомеханічним навантаженням. Неповна відповідність передньо-заднього розміру хребців L<sub>5</sub> і S<sub>1</sub> разом із максимальним статичним і динамічним навантаженням на ці хребці збільшує травматизацію диска L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub>. У разі порушення архітекtonіки колагенового матриксу через зменшену експресію гена *COL11A1* і синтез білка в носіїв алелю ризику [13], імовірно, знижується його амортизаційна здатність. Зміщення центру ротації в сегменті L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> далі щодо центру диска порівняно з L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> переносить навантаження на ділянку з меншим вмістом колагену другого типу та протеогліканів, зв'язок з якими забезпечує колаген 11 [14]. Це робить сегмент L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> більш вразливим до вертикального навантаження.

У нашому дослідженні тільки 25 % хворих мали істотне фізичне навантаження, і це могло стати однією з причин дегенерації міжхребцевих дисків; 13 % хворих вказали на гіподинамію та рухову одноманітність як на особливості способу життя. Це розширює коло осіб, для яких наявність алелю 4603Т гена *COL11A1* є фактором ризику, додаючи в нього водіїв, працівників ІТ-сфери, робота яких пов'язана з тривалою іммобілізацією в положенні сидіння.

Краще розуміння внеску генетичної складової у розвиток дегенерації міжхребцевих дисків і вчасне виявлення алелю ризику дасть змогу запобігти незворотним наслідкам захворювання, уникнути тривалого лікування або вчасно вжити профілактичних заходів.

## Висновки

1. Поліморфізм С4603Т (rs1676486) гена *COL11A1* асоціюється з ризиком утворення грижі шийного та поперекового відділів хребта етнічних українців, збільшуючи його вдвічі (p < 0,05).

2. Поліморфізм С4603Т (rs1676486) гена *COL11A1* вірогідно асоціюється з ризиком утворення грижі L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> поперекового відділу хребта в домінантній (OR = 3,20; 95 % CI (1,34–7,50); p < 0,008) та мультиплікативній (OR = 2,82; 95 % CI (1,34–5,93); p < 0,006) моделях обрахунку.

3. Ризик утворення грижі шийного відділу в носіїв алелю 4603Т вірогідно збільшений учетверо при домінантній моделі обрахунку (OR = 4,00; 95 % CI (1,37–11,79); p < 0,01), втричі – при мультиплікативній моделі (OR = 3,12; 95 % CI (1,26–7,69); p < 0,05).

**Перспективи подальших досліджень.** Збільшення кількості досліджень дасть змогу виявити вікові та

гендерні особливості асоціації поліморфізму С4603Т гена *COL11A1* із дегенерацією міжхребцевих дисків шийного та поперекового відділів хребта та грижоутворенням в українців. Крім того, не досліджено асоціацію цього поліморфізму з грижоутворенням грудного відділу. Також необхідно здійснити аналіз міжгенної взаємодії для поліморфізмів генів *COL1A1*, *COL2A1* і *COL11A1*.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України»: «Дослідити поліморфізми генів колагенів та рецептору вітаміну D серед осіб із дегенеративними захворюваннями міжхребцевих дисків», № держреєстрації 0119U103927.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 11.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 25.01.2022

## Відомості про авторів:

Педаченко Є. Г., д-р мед. наук, професор, академік Національної академії медичних наук України, лікар-нейрохірург, науковий керівник відділення малоінвазивної і лазерної спінальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-4759-6019](https://orcid.org/0000-0003-4759-6019)

Васильєва І. Г., канд. біол. наук, начальник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-4321-5354](https://orcid.org/0000-0003-4321-5354)

Хижняк М. В., д-р мед. наук, професор, лікар-нейрохірург, зав. відділення малоінвазивної і лазерної спінальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-6632-4206](https://orcid.org/0000-0002-6632-4206)

Галанта О. С., науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9902-9916](https://orcid.org/0000-0002-9902-9916)

Чопик Н. Г., канд. біол. наук, провідний науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1024-1556](https://orcid.org/0000-0003-1024-1556)

Цюбко О. І., науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0138-4643](https://orcid.org/0000-0003-0138-4643)

Грязов А. Б., д-р мед. наук, зав. відділення радіонейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-1785-6705](https://orcid.org/0000-0003-1785-6705)



Нехлопочин О. С., PhD, науковий співробітник відділення спінальної нейрохірургії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1180-6881](https://orcid.org/0000-0002-1180-6881)

Ксензов Т. А., лікар-нейрохірург відділення нейрохірургії КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна. ORCID ID: [0000-0001-8305-8563](https://orcid.org/0000-0001-8305-8563)

Дмитренко А. Б., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-0141-3697](https://orcid.org/0000-0002-0141-3697)

Макарова Т. А., молодший науковий співробітник відділу нейробіохімії, ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5203-450X](https://orcid.org/0000-0001-5203-450X)

### Information about authors:

Pedachenko Ye. H., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, neurosurgeon, Research Supervisor of the Department of Miniinvasive and Laser Spinal Neurosurgery, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Vasylieva I. H., PhD, Head of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv. Khyzhnyak M. V., MD, PhD, DSc, Professor, neurosurgeon, Head of the Department of Miniinvasive and Laser Spinal Neurosurgery, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Halanta O. S., Researcher of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv. Chopyk N. H., PhD, Leading Researcher of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Tsiubko O. I., Researcher of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Hriazov A. B., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Radiology, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Nekhlopychyn O. S., PhD, Researcher of the Department of Spinal Neurosurgery, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Ksenzov T. A., MD, neurosurgeon of the Department of Neurosurgery, Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Zaporizhzhia, Ukraine.

Dmytrenko A. B., Junior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Makarova T. A., Junior Researcher of the Department of Neurobiochemistry, SI "Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

### Список літератури

- [1] Col11a1 Regulates Bone Microarchitecture during Embryonic Development / A. Hafez et al. *Journal of Developmental Biology*. 2015. Vol. 3. Issue 4. P. 158-176. <https://doi.org/10.3390/jdb3040158>
- [2] Feng Y., Egan B., Wang J. Genetic factors in intervertebral disc degeneration. *Genes & Diseases*. 2016. Vol. 3. Issue 3. P. 178-185. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.04.005>
- [3] The Role of Polymorphisms in Collagen-Encoding Genes in Intervertebral Disc Degeneration / V. V. Trefilova et al. *Biomolecules*. 2021. Vol. 11. Issue 9. P. 1279. <https://doi.org/10.3390/biom11091279>
- [4] A genetic variant in COL11A1 is functionally associated with lumbar disc herniation in Chinese population / W. Liu et al. *Journal of Genetics*. 2017. Vol. 96. Issue 6. P. 867-872. <https://doi.org/10.1007/s12041-017-0874-8>
- [5] Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration / C. W. Pfirrmann et al. *Spine*. 2001. Vol. 26. Issue 17. P. 1873-1878. <https://doi.org/10.1097/00007632-200109010-00011>
- [6] The role of polymorphisms of genes encoding collagen IX and XI in lumbar disc disease / Ł. Janeczko, M. Janeczko, R. Chrzanowski, G. Zieliński. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2014. Vol. 48. Issue 1. P. 60-62. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2013.04.001>
- [7] Risk Factors of Intervertebral Disc Pathology – A Point of View Formerly and Today – A Review / N. Zielinska et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10. Issue 3. P. 409. <https://doi.org/10.3390/jcm10030409>

- [8] Nallanthighal S., Heiserman J. P., Cheon D. J. Collagen Type XI Alpha 1 (COL11A1): A Novel Biomarker and a Key Player in Cancer. *Cancers*. 2021. Vol. 13. Issue 5. P. 935. <https://doi.org/10.3390/cancers13050935>
- [9] Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing / T. Videman et al. *Arthritis & Rheumatism*. 2009. Vol. 60. Issue 2. P. 470-481. <https://doi.org/10.1002/art.24268>
- [10] Genetic Alterations in Intervertebral Disc Disease / N. L. Martirosyan et al. *Frontiers in Surgery*. 2016. Vol. 3. P. 59. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00059>
- [11] Association of COL11A1 4603C/T polymorphism with cervical disc degeneration in collegiate wrestlers / K. Koyama et al. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2018. Vol. 58. Issue 11. P. 1695-1700. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07724-6>
- [12] COL11A1 Gene is Associated with Limbus Vertebra in Gymnasts / K. Koyama et al. *International Journal of Sports Medicine*. 2012. Vol. 33. Issue 7. P. 586-590. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299752>
- [13] Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis / G. Xie, C. Liang, H. Yu, Q. Zhang. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2021. Vol. 16. Issue 1. P. 616. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02724-8>
- [14] Ohnishi T., Novais E. J., Risbud M. V. Alterations in ECM signature underscore multiple sub-phenotypes of intervertebral disc degeneration. *Matrix Biology Plus*. 2020. Vol. 6-7. P. 100036. <https://doi.org/10.1016/j.mbps.2020.100036>

### References

- [1] Hafez, A., Squires, R., Pedracini, A., Joshi, A., Seegmiller, R. E., & Oxford, J. T. (2015). Col11a1 Regulates Bone Microarchitecture during Embryonic Development. *Journal of Developmental Biology*, 3(4), 158-176. <https://doi.org/10.3390/jdb3040158>
- [2] Feng, Y., Egan, B., & Wang, J. (2016). Genetic factors in intervertebral disc degeneration. *Genes & Diseases*, 3(3), 178-185. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2016.04.005>
- [3] Trefilova, V. V., Shnyder, N. A., Petrova, M. M., Kaskaeva, D. S., Tutynina, O. V., Petrov, K. V., Popova, T. E., Balberova, O. V., Medvedev, G. V., & Nasyrova, R. F. (2021). The Role of Polymorphisms in Collagen-Encoding Genes in Intervertebral Disc Degeneration. *Biomolecules*, 11(9), Article 1279. <https://doi.org/10.3390/biom11091279>
- [4] Liu, W., Sun, G., Guo, L., Wang, L., Fan, W., Lang, M., Chen, D., & Yi, X. (2017). A genetic variant in COL11A1 is functionally associated with lumbar disc herniation in Chinese population. *Journal of Genetics*, 96(6), 867-872. <https://doi.org/10.1007/s12041-017-0874-8>
- [5] Pfirrmann, C. W., Metzdorf, A., Zanetti, M., Hodler, J., & Boos, N. (2001). Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine*, 26(17), 1873-1878. <https://doi.org/10.1097/00007632-200109010-00011>
- [6] Janeczko, Ł., Janeczko, M., Chrzanowski, R., & Zieliński, G. (2014). The role of polymorphisms of genes encoding collagen IX and XI in lumbar disc disease. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 48(1), 60-62. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2013.04.001>
- [7] Zielinska, N., Podgórski, M., Haładaj, R., Polguy, M., & Olewnik, Ł. (2021). Risk Factors of Intervertebral Disc Pathology – A Point of View Formerly and Today – A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(3), Article 409. <https://doi.org/10.3390/jcm10030409>
- [8] Nallanthighal, S., Heiserman, J. P., & Cheon, D. J. (2021). Collagen Type XI Alpha 1 (COL11A1): A Novel Biomarker and a Key Player in Cancer. *Cancers*, 13(5), Article 935. <https://doi.org/10.3390/cancers13050935>
- [9] Videman, T., Saarela, J., Kaprio, J., Näkki, A., Levälähti, E., Gilli, K., Peltonen, L., & Battié, M. C. (2009). Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis & Rheumatism*, 60(2), 470-481. <https://doi.org/10.1002/art.24268>
- [10] Martirosyan, N. L., Patel, A. A., Carotenuto, A., Kalani, M. Y., Belykh, E., Walker, C. T., Preul, M. C., & Theodore, N. (2016). Genetic Alterations in Intervertebral Disc Disease. *Frontiers in Surgery*, 3, Article 59. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00059>
- [11] Koyama, K., Nakazato, K., Maeda, S., Kikuchi, N., Matsumoto, S., & Hiranuma, K. (2018). Association of COL11A1 4603C/T polymorphism with cervical disc degeneration in collegiate wrestlers. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 58(11), 1695-1700. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07724-6>
- [12] Koyama, K., Nakazato, K., Min, S., Gushiken, K., Hatakeda, Y., Seo, K., & Hiranuma, K. (2012). COL11A1 Gene is Associated with Limbus Vertebra in Gymnasts. *International Journal of Sports Medicine*, 33(7), 586-590. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299752>
- [13] Xie, G., Liang, C., Yu, H., & Zhang, Q. (2021). Association between polymorphisms of collagen genes and susceptibility to intervertebral disc degeneration: a meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16(1), Article 616. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02724-8>
- [14] Ohnishi, T., Novais, E. J., & Risbud, M. V. (2020). Alterations in ECM signature underscore multiple sub-phenotypes of intervertebral disc degeneration. *Matrix Biology Plus*, 6-7, Article 100036. <https://doi.org/10.1016/j.mbps.2020.100036>

# Hiatal hernia types and their radiological diagnostics in patients with gastroesophageal reflux disease

A. O. Nykonenko<sup>1,E,F</sup>, Ye. I. Haidarzhii<sup>1,A-F</sup>, T. V. Letkeman<sup>2,C</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, <sup>2</sup>Communal Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council, 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:**  
gastroesophageal  
reflux disease,  
hiatal hernia,  
radiological  
diagnostics.

Zaporozhye  
medical journal  
2022; 24 (2), 168-175

\*E-mail:  
eig1981@yahoo.com

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common gastrointestinal pathology. In more than 80–90 % of patients, GERD is caused by the presence of hiatal hernia, leading to the failure of the lower esophageal sphincter. Therefore, experts increasingly agree that GERD can be effectively treated surgically in this case with a detailed diagnosis and assessment of hiatal hernia types. One of the most common methods for diagnosing hiatal hernia is radiological. But the results of the data interpretation obtained during preparation for surgical treatment are contradictory. This situation requires work continuation in this direction.

**The aim of the study** was to improve radiological diagnosis and conduct a detailed analysis of the hiatal hernia types in GERD patients.

**Materials and methods.** The examination results of 120 patients with GERD were analyzed. The mean age was  $55.1 \pm 10.7$ , there were 34 (28.3 %) men, 73 (71.7 %) women. In all patients, polypositional radiological examination ("Opera T 90сех", "General Medical Merate S.p.A.", Italy) of the esophagus, stomach with a water-soluble contrast agent (barium), photographic fixation, video recording and video analysis was performed. An internationally accepted classification was used to assess the hiatal hernia types. All patients were candidates for surgical treatment by laparoscopic crurography and Nissen or Toupet fundoplication. The results of the preoperative examination were specified intraoperatively. Statistical processing of the obtained results was performed using the Statistica for Windows 13.0 software package (StatSoft Inc., USA).

**Results.** In all patients, hiatal hernias were diagnosed. Type I hernias – in 94 (78.3 %) patients, type II hernias – in 3 (2.5 %), type III hernias – in 15 (12.5 %), type IV was detected in 8 (6.7 %) patients. The features of radiological diagnostic of hiatal hernia types were analyzed in detail, and steps to improve it were proposed. The issues of large and giant hernias diagnosis and definition were addressed. All results were illustrated with our own photographic material. A quantitative and qualitative assessment of the obtained results was carried out.

**Conclusions.** The leading role of various hiatal hernia types in the development of GERD has been suggested. Type I hiatal hernia has been presented as the most common among such patients. Detailed X-ray diagnostics with the use of photographic fixation, video recording and video analysis has been shown to be the important and effective method for determining the anatomical features of hiatal hernia types as the main factors of the esophagogastric junction disruption and, consequently, the development of GERD.

**Ключові слова:**  
гастроєзофагеальна  
рефлюксна  
хвороба, грижа  
стравохідного  
отвору діафрагми,  
рентгенологічна  
діагностика.

Запорізький  
медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 168-175

## Типи гриж стравохідного отвору діафрагми та їхня рентгенологічна діагностика в пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

А. О. Никоненко, Є. І. Гайдаржі, Т. В. Леткеман

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – одне з найпоширеніших гастроентерологічних захворювань. У більш ніж 80–90 % пацієнтів ГЕРХ зумовлена наявністю грижі стравохідного отвору діафрагми, що призводить до неспроможності нижнього стравохідного сфінктера. Тому все більше фахівців вважають, що ГЕРХ можна ефективно лікувати оперативним шляхом за умови детальної діагностики типів гриж стравохідного отвору. Один із найпоширеніших методів діагностики грижі стравохідного отвору діафрагми – рентгенологічний. Але результати інтерпретації рентгенологічних даних при підготовці до хірургічного лікування є суперечливими, а отже необхідне продовження досліджень у цьому напрямі.

**Мета роботи** – покращити рентгенологічну діагностику та здійснити детальний аналіз типів гриж стравохідного отвору діафрагми в пацієнтів із ГЕРХ.

**Матеріали та методи.** Проаналізували результати обстеження 120 хворих на ГЕРХ. Вік пацієнтів –  $55,1 \pm 10,7$  року, 34 (28,3 %) чоловіки, 73 (71,7 %) жінки. Усім хворим виконали поліпозиційне рентгенологічне дослідження стравоходу та шлунка з водорозчинною контрастною речовиною (барієм). Здійснили фотофіксацію, відеозапис і відеоаналіз, використали сучасне рентгенологічне обладнання «Opera T 90сех» («General Medical Merate S.p.A.», Italy). Для оцінювання типів гриж стравохідного отвору діафрагми використовували міжнародну загальноприйнятну класифікацію. Всі пацієнти були претендентами на хірургічне лікування в обсязі лапароскопічної круорографії та фундоплекції в модифікації Nissen або Toupet. Результати доопераційного обстеження підтверджували інтраопераційно. Статистично результати опрацювали, використавши пакет прикладних програм Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США).

**Результати.** У всіх пацієнтів діагностували грижі стравохідного отвору діафрагми різних типів. Грижі I типу виявили в 94 (78,3 %) осіб, II типу – у 3 (2,5 %), III типу – в 15 (12,5 %), IV типу – у 8 (6,7 %) хворих. Здійснили детальний аналіз особливостей рентгенологічної діагностики типів гриж стравохідного отвору діафрагми, запропонували кроки щодо її поліпшення. порушено питання діагностики, визначення великих і гігантських гриж. Усі результати ілюстрували власним фотоматеріалом. Здійснили кількісне та якісне оцінювання результатів.

**Висновки.** Припустили, що провідну роль у розвитку ГЕРХ відіграють грижі стравохідного отвору діафрагми різних типів. Показано, що найбільш поширеним у таких пацієнтів є I тип. Детальна рентгенологічна діагностика з застосуванням фотофіксації, відеозапису та відеоаналізу – важливий та ефективний метод визначення анатомічних особливостей типів гриж стравохідного отвору діафрагми як провідного чинника порушення анатомії ділянки езофагогастрального з'єднання та, як наслідок, розвитку ГЕРХ.

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common gastroenterological diseases [1–4]. The number of detected GERD cases is steadily and rapidly increasing [2–6]. The issues of GERD pathophysiology and treatment have engendered progressively greater interest from specialists [2–4,7–11].

Today, the opinions of leading experts in the field of gastroenterology and surgery concentrated to the definition of GERD as a polyetiological disease with various predisposing factors. However, many authors report that the main pathogenetic factor in the development of GERD is anatomical disruptions of the gastroesophageal junction. In particular, the presence of a hiatal hernia leads to the lower esophageal sphincter failure [8–10,12–15].

Most scientists have assumed the hiatal hernia occurrence in more than 80–90 % of GERD patients as one of the main etiopathogenetic factors of its development [2–4,10,12,14,16–18]. In view of this, experts increasingly agree that GERD can be effectively treated surgically in this case [2,4,17–20].

At the same time, according to specialist, during preparation for surgical treatment, an objective assessment of the gastroesophageal junction state and visualization of the hiatal hernia features, associated with the development of GERD, are an important condition for the successful treatment of reflux disease [12,14,18,21]. At first glance, one of the most simple and common method for diagnosing GERD and hiatal hernias today is the radiological method with an obligatory contrast barium swallow examination [2,4,22,23].

However, in many guidelines for the diagnosis and treatment of GERD combined with a hiatal hernia, the specificities of this method use are not addressed in greater detail, without a clear description of illustrative materials and thorough radiological analysis of hernia types [2,4,7,10,12,14,18,20,24–26].

This results in diagnostic inaccuracies and misinterpretation of the obtained data in clinical practice and hence incorrect identification of indications for surgical treatment and poor postoperative outcomes.

Therefore, improvements to the targeted radiological analysis of the hiatal hernia types, causing the development of GERD, are relevant, and a more detailed study of their radiological features would contribute to effective differential diagnosis and clarification of indications for surgical treatment.

## Aim

The aim of this study was to improve radiological diagnosis and conduct a detailed analysis of the hiatal hernia types in GERD patients.

## Materials and methods

We performed a detailed analysis of various hiatal hernia types based on radiological data of 120 patients with GERD

who were admitted to the clinic for surgical treatment. The inclusion criteria were as follows: presence of GERD, consent to surgical treatment, absence of general contraindications to surgical treatment. The exclusion criteria were exacerbation of other chronic gastroenterological diseases such as pancreatitis, cholecystitis, hepatitis, gastritis, colitis, acute surgical pathology. The mean age was  $55.1 \pm 10.7$ , there were 34 men (28.3 %) and 73 (71.7 %) women.

To confirm the diagnosis of GERD, a questionnaire was completed using valid diagnostic and rating scales, esophagogastrosopy (“Evis Exera III, scope HQ 190”, “Olympus”, Japan), daily intraesophageal impedance-pH monitoring (“Acidogastrograph AG, Registrar 4pH-7Z-M”, “Start”, Ukraine), computed tomography (“Activion 16”, “Toshiba”, Japan) and the mandatory polypositional radiological examinations of the esophagus, stomach using a water-soluble contrast agent (barium) with photographic fixation, video recording and subsequent video analysis were performed for further detailed study of radiological features (“Opera T 90cex”, “General Medical Merate S.p.A”, Italy).

The radiological examination was carried out polypositionally in frontal, lateral and oblique anterior and posterior projections in the vertical position and in the Trendelenburg prone position followed by an examination in the initial vertical position with normal breathing, deep inspiration, and Valsalva maneuver. Radiological control to assess the contrast evacuation from the stomach was repeated after 30–60 minutes [23]. We paid attention to the contours of the esophagus, the thickness and wall elasticity, assessed the motor-evacuation function: tone, active movements, peristalsis, primary swallowing complex, the mucosal layer surface.

To determine the hiatal hernia types, we used the generally accepted classification dividing hiatal hernias into 4 types [2,4,12,14]. Type I (sliding) hernia is characterized by the gastroesophageal junction displacement proximally through the esophageal hiatus and localization above the diaphragm. The stomach is in its usual position alongside the longitudinal axis with the esophagus, while the fundus of the stomach remains below the diaphragm (Fig. 1).

Type II (rolling) hernia is pure paraesophageal in which the gastroesophageal junction and cardia remain in the normal anatomical position, and a part of the stomach (fundus or body) herniates through the dilated esophageal hiatus, alongside the esophageal wall (Fig. 2).

Type III hernia (“mixed”) combines signs of both types I and II, where the gastroesophageal junction and a part of the stomach (fundus, body) herniate through the hiatus into the mediastinum. But the gastroesophageal junction is displaced alongside the longitudinal axis as in type I, and the most proximal part of the stomach, herniated into the mediastinum, is located above the gastroesophageal junction (Fig. 3).

Type IV is characterized by a herniation not only of a part of the stomach, but also of other abdominal organs

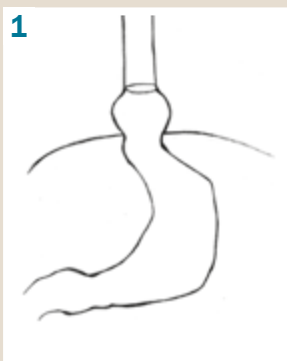


Fig. 1. Type I hiatal hernia.

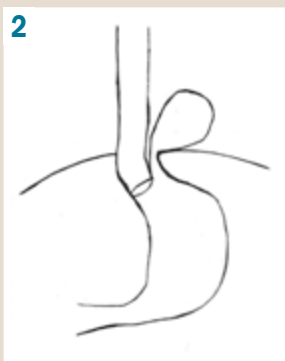


Fig. 2. Type II hiatal hernia.

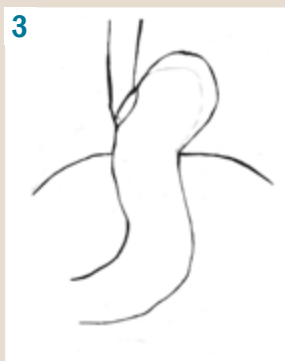


Fig. 3. Type III hiatal hernia.

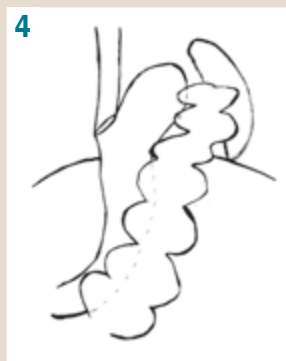


Fig. 4. Type IV hiatal hernia.



Fig. 5. Type I hiatal hernia:  
a: lateral position,  
b: frontal position.

Fig. 6. Type II hiatal hernia.



through the esophageal hiatus into the mediastinum, which can include the greater omentum, small and large intestine, spleen, and even the pancreas (Fig. 4).

All patients underwent planned surgical treatment of GERD to the extent of laparoscopic cruroraphy and Nissen or Toupet fundoplication. The results of the preoperative examination were mandatory specified intraoperatively.

Statistical processing of the obtained results was performed using Statistica for Windows 13.0 software package (StatSoft Inc., USA; license No. JPZ804I382130ARCN10-J).

### Results

As a result of the radiological examination and a detailed analysis of the obtained photo and video data, four types of hiatal hernia were diagnosed in all examined patients (100 %) with confirmed GERD. At the same time, type I hiatal hernia was diagnosed in the overwhelming majority – 94 (78.3 %) patients. Fig. 5 shows a radiograph of type I hiatal hernia.

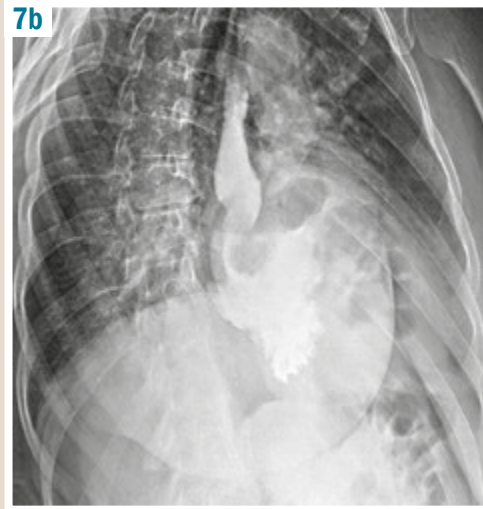
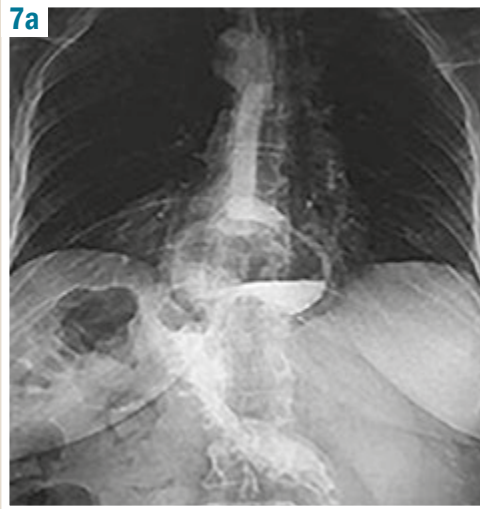
In both frontal and lateral positions, the placement of the esophagogastric junction is visualized above the diaphragm in the mediastinum. In this case, the stomach is located lower along the nominal longitudinal axis.

Paraesophageal hernias (Type II) were diagnosed in 3 (2.5 %) patients (Fig. 6).

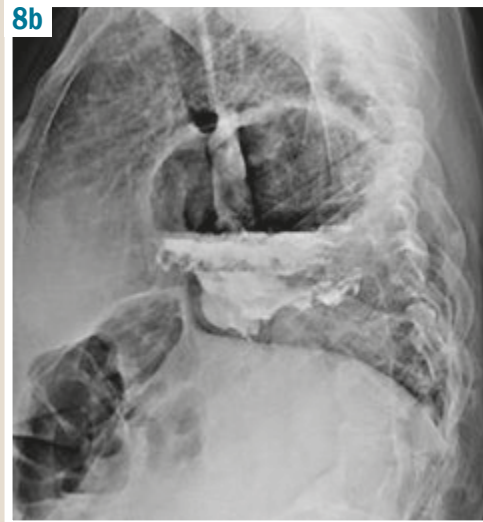
In Fig. 6, the displacement of a part of the stomach (fundus, body) into the mediastinum is seen. The esophagogastric junction is in the normal anatomical position at the level of the esophageal hiatus. The stomach is located to the left of the esophagus and somewhat posteriorly, pushing the esophagus to the right, thereby complicating its mobilization and, accordingly, the operation.

Type III hernias were diagnosed in 15 (12.5 %) patients with GERD (Fig. 7). This type represents mixed hernias and combines signs of both types I and II. In Fig. 7, the gastroesophageal junction is located above the normal level (the area of the diaphragmatic esophageal hiatus), but the part of the stomach (fundus, body) is elevated even higher in the mediastinal cavity parallel to the abdominal and thoracic esophagus.

Type IV hernia, which was detected in 8 (6.7 %) patients, is characterized by a displacement of other abdominal organs to the mediastinum in addition to the stomach: small or large intestine, greater omentum, spleen, and pancreas (Fig. 8).



**Fig. 7.** Type III hiatal hernia:  
a: frontal position,  
b: lateral position.



**Fig. 8.** Type IV hiatal hernia:  
a: frontal position,  
b: lateral position.



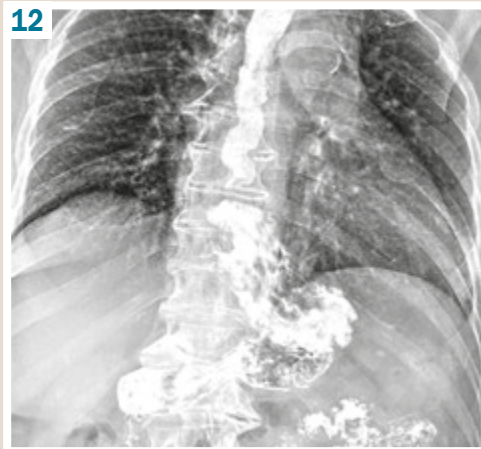
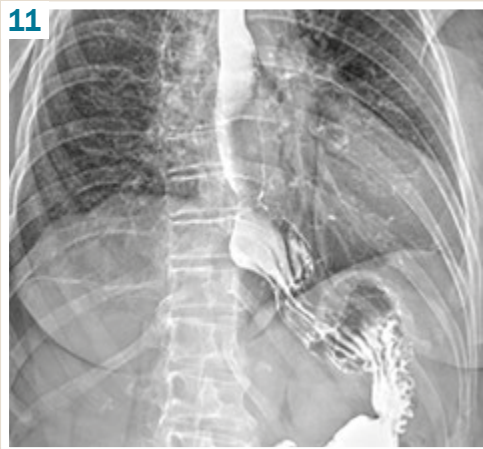
**Fig. 9.** Type I hiatal hernia  
(the abdominal esophagus  
is above the diaphragm).

**Fig. 10.** Type I hiatal  
hernia (cardiac folds of  
the stomach are visible  
above the diaphragm).

However, these hernias were not distinguishable radiographically from type I, II or III hernias, and it was not possible to visualize other organs that penetrate into the mediastinum through the esophageal orifice during radiological examination. Therefore, the diagnosis of type IV hernias was clarified by computed tomography or intraoperatively.

Interestingly, in our study, the differences in the size of type I hernias in GERD patients were expressed significant-

ly. We noticed that in 55 (58.5 %) patients with type I hernias, small hernias were detected when only the abdominal esophagus or the abdominal esophagus with the gastric cardia were displaced into the mediastinum. So, Fig. 9 shows only the abdominal esophagus displacement into the mediastinum without the gastric cardia, which with the gastric fundus is closely adjacent to the visceral surface of the diaphragm. The esophageal shortening is not detected.



**Fig. 11.** Type I "esophago-cardio-fundal" hiatal hernia.

**Fig. 12.** Type I "esophago-cardio-fundal" hiatal hernia.

**Fig. 13.** Type III large-sized "esophago-cardio-fundal" hiatal hernia (back view).

**Fig. 14.** Giant hiatal hernia.

**Fig. 15.** Total gastric giant hiatal hernia. "Upside-down stomach".



At the same time, *Fig. 10* shows type I hernia, when the gastric cardia herniates into the mediastinum together with the abdominal esophagus, represented by gastric folds visible in the esophageal orifice. The esophagus is partly shortened.

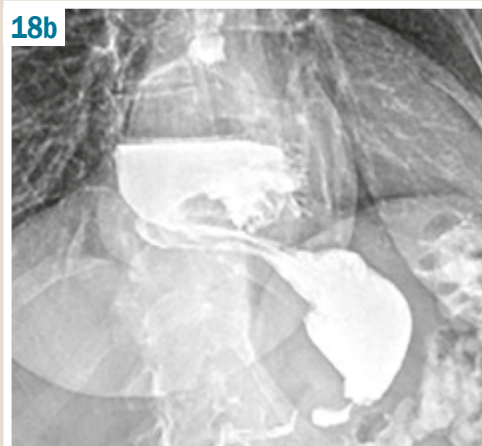
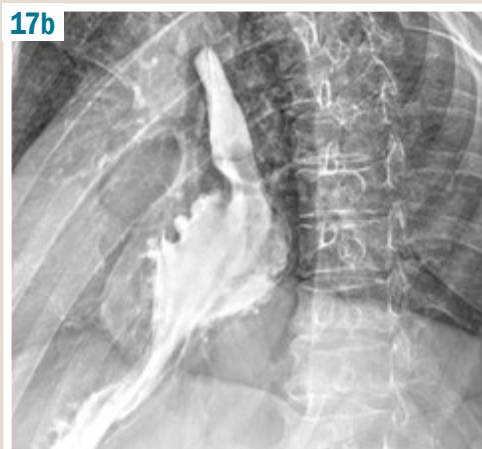
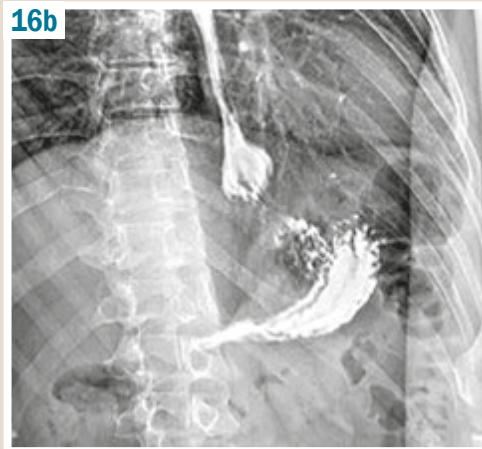
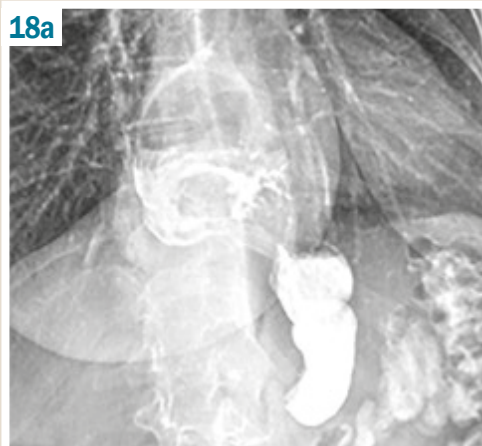
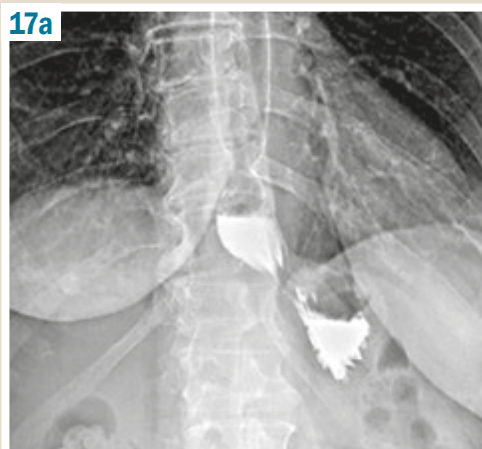
In 39 (41.5 %) patients with type I hernias, "esophago-cardio-fundal" hernias were diagnosed, where a part of the fundus, the entire fundus or even a part of the stomach body was displaced into the mediastinum following the abdominal esophagus and the gastric cardia with characteristic gastric folds. The esophageal shortening was more expressed (*Fig. 11*). On the presented roentgenogram (*Fig. 11*), a small "esophago-cardio-fundal" hernia type I is detected, where a small part of the gastric fundus is

displaced into the mediastinum, and most of the fundus with a gas bubble and an a widened His's angle are seen in the abdominal cavity below the diaphragm.

*Fig. 12* shows a slightly larger "esophago-cardio-fundal" hernia, where most of the fundus is displaced into the mediastinum. In this case, the signs of the His's angle and a part of the stomach fundus are determined below the diaphragm, a gas bubble is expressed slightly, and the esophagus is even more shortened and twisted.

Thus, type I "esophago-cardio-fundal" hernias also vary in size depending on the size of the supradiaphragmatic part of the gastric fundus.

Large-sized "esophago-cardio-fundal" hernias were of particular note, since the fundus of the stomach was



**Fig. 16.** Type I hiatal hernia:  
a: standing position,  
b: Trendelenburg position with the Valsalva maneuver.

**Fig. 17.** Type I hiatal hernia:  
a: standing position,  
b: Trendelenburg position with the Valsalva maneuver.

**Fig. 18.** GERD. Type III hiatal hernia:  
a: vertical position,  
b: Trendelenburg position.

completely displaced into the mediastinum, and the esophagus was sharply twisted or arcuate and closely adjoined the stomach wall. In this case, a characteristic feature was the absence of a gas bubble below the diaphragm and its supradiaphragmatic visualization.

Gastric folds were detected in the suprarenic space, there was a significant shortening of the esophagus and lateral or oblique union of the esophagus with the stomach. Often, the stomach looked like a “comma”, “club”, or “hourglass”, and the stomach body was narrowed at the esophageal orifice (Fig. 13).

Such large and very large “esophago-cardio-fundal” hernias corresponded to type III.

Subtotal gastric hiatal hernias and total gastric hiatal hernias were identified in 7 and 5 patients, respectively, and were characterized by the displacement of most stomach body (more than 1/2) up to the antrum or pylorus into the mediastinum (Fig. 14).

We classified such hernias as a separate group of giant hiatal hernias. Some authors classify such hernias as varieties of type III or IV, and some – as a separate, independent type [12,14,16,27,28].

In a total gastric giant hernia, the entire or nearly the entire stomach herniates into the mediastinum up to the pylorus. At the same time, when relocated to the thoracic cavity, the stomach reshapes into an inverted one, when the antrum and the body are located above the stomach fundus in the mediastinum, proximal to the gastroesophageal junction, resulting in a so-called "upside-down stomach". The esophagus can be shortened, but it can also be of normal length.

In 59 (49.2 %) patients, non-fixed hiatal hernias were detected, which were diagnosed only when patients were placed in a Trendelenburg position and an additional Valsalva maneuver was performed. Non-fixed hernias were most often observed in type I – in 58 (48.3 %) patients with GERD and in type IV – in 1 (0.8 %) patient. Non-fixed hiatal hernias were not detected in patients with types II and III hiatal hernia. *Fig. 16* shows a non-fixed hiatal hernia when a patient is examined in the Trendelenburg position with the Valsalva maneuver following the standing position.

In 41 (34.2 %) patients, partially fixed hiatal hernias were diagnosed, the size of which was visually more increased when the patients were in the Trendelenburg position with the Valsalva maneuver. Herewith, partially fixed hernias were observed in 31 (25.8 %) patients with type I hiatal hernia, in 1 (0.8 %) with type II, in 7 (5.8 %) with type III and in 2 (1.6 %) patients with type IV.

Only 20 (16.7 %) patients were diagnosed with completely fixed hiatal hernias, which practically did not change their anatomical position either in the vertical or in the horizontal position (*Fig. 18*).

Among them, type I hiatal hernia was diagnosed in 5 (4.2 %) patients, type II – in 2 (1.6 %), type III – in 8 (6.7 %) and type IV – in 5 (4.2 %) patients.

However, in all patients, an accurate diagnosis of the hiatal hernia type and the degree of its fixation was established only during the radiological examination using all the above diagnostic techniques after a detailed analysis of photo and video recordings, taking into account CT and intraoperative imaging.

## Discussion

Currently, the most common and generally accepted anatomical classification of hiatal hernias is that according to types I–IV [12,14,20,21]. Based on this classification, type I hiatal hernia represents the largest number of cases and is closely associated with GERD, with the remaining 5 % being types II–IV hiatal hernia taken together [14].

We have received much the same results through our approach to diagnostics. In our study, type I hiatal hernia was also diagnosed in the vast majority of patients with GERD – 94 (78.3 %). Whereas the rest of types II–IV accounted for 21.7 % of patients. Some discrepancy, represented by a shift towards paraesophageal (type II), mixed (type III) and combined (type IV) hernias (21.7 %) compared with the results presented by leading experts in the surgical treatment of GERD, may be due to obligatory use by us some additional diagnostic techniques in all patients.

Thus, polypositional video and photographic recording of an radiological image and a detailed radiological anatomical and physiological analysis of the hiatal hernia types after examination (in particular, viewing the passage of radiological contrast along the esophagus and stomach in a slow mode,

the use of the Valsalva maneuver), as well as the mandatory clarification of the diagnosis during the operation can increase diagnostic accuracy, especially types II, III and IV hernias, as well as successfully identify small, difficult to visualize, non-fixed (sliding) type I hernias. Detailed polypositional radiological anatomical analysis of small non-fixed (sliding) type I hernias using the Trendelenburg position and performing the Valsalva maneuver has increased the diagnosis of hiatal hernias in GERD patients up to 100 % in our study. At the same time, the literature also mentions 80–90 % or more of hiatal hernias in patients with GERD [16,20].

Thus, ours, as well as other research results obtained due to using the presented diagnostic techniques and confirmed by intraoperative data suggest that the development of GERD is extremely doubtful without disrupted anatomical relationships in the esophagogastric junction area that actually arise from hiatal hernia [2–4]. In view of so high indicator of the hiatal hernia presence in this category of patients, radiological diagnostics in GERD assumes a special diagnostic value and significantly influences the choice of surgical tactics [10,12,23].

Analyzing photo and video recordings in slow motion makes it possible not only to determine the type of hernia in detail and with high accuracy, but also to trace the changes that are invisible during the rapid passage of contrast through the esophagus and stomach, to conduct a detailed examination and assessment of the function, the esophageal contours, peristalsis, wall thickness and elasticity, the surface of the mucosal layer. Particular attention should be paid to the use of a polypositional examination, since the use of only a vertical direct projection can cause frequent diagnostic errors and lead to an incorrect interpretation of the obtained data.

In the course of our study, we noticed that the same types of hernias can differ significantly in size, shape, location. Like many surgeons specializing in the treatment of GERD, we have repeatedly drawn attention to the fact that the results of surgical treatment of GERD caused by a hiatal hernia often significantly depend on the hernia type and size [13,16,19]. Thus, a targeted detailed study of radiological anatomy and radiological physiology of the esophagogastric junction area using the presented diagnostic techniques is a prerequisite for accurate diagnosis of the hiatal hernia types, influencing the choice of optimal tactics for the successful treatment of GERD and prevention of its complications.

## Conclusions

1. The development of gastroesophageal reflux disease is mainly due to hiatal hernia leading to a violation of the normal anatomical relationships in the esophagogastric junction area in practically all patients.
2. Mandatory polypositional radiological diagnostics of the esophagogastric junction using respiratory techniques, video radiography with video capture and photographic fixation is an important and effective method for determining and differentiating the hiatal hernia types and their anatomical features.
3. Detailed radiological semiotics of the hiatal hernia types is the key to choosing the optimal tactics for the successful treatment of gastroesophageal reflux disease and the prevention of its complications.



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

Надійшла до редакції / Received: 06.10.2021  
Після доопрацювання / Revised: 12.10.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 17.12.2021

### Information about authors:

Nykonenko A. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5720-2602](https://orcid.org/0000-0002-5720-2602)

Haidarzi Ye. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7211-1795](https://orcid.org/0000-0001-7211-1795)

Letkeman T. V., MD, Head of the X-ray Diagnostic Department, Radiologist of the Highest Category, Communal Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital" of the Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

### Відомості про авторів:

Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Гайдаржі Є. І., канд. мед. наук, доцент каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Леткеман Т. В., зав. рентгенодіагностичного відділення, лікар-рентгенолог вищої категорії, КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

### References

- Pinto, D., Plieschnegger, W., Schneider, N. I., Geppert, M., Bordel, H., Höss, G. M., Eherer, A., Wolf, E. M., Vieth, M., & Langner, C. (2019). Carditis: a relevant marker of gastroesophageal reflux disease. Data from a prospective central European multicenter study on histological and endoscopic diagnosis of esophagitis (histoGERD trial). *Diseases of the Esophagus*, 32(1), Article doy073. <https://doi.org/10.1093/dote/doy073>
- Horgan, S., & Fuchs, K. -H. (Eds.). (2020). *Management of Gastroesophageal Reflux Disease*. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-48009-7>
- DeMeester, T. R. (2019). Chapter 16 – Etiology and Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease and Predictors of Progressive Disease. In Charles J. Yeo (Ed.), *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set*, (8th ed., Vol. 1, pp. 204-220). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-40232-3.00016-9>
- Schoppmann, S. F., & Riegler, M. (Eds.). (2021). *Multidisciplinary Management of Gastroesophageal Reflux Disease*. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-53751-7>
- Richter, J. E., & Rubenstein, J. H. (2018). Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 154(2), 267-276. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045>
- Chen, J., & Brady, P. (2019). Gastroesophageal Reflux Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology Nursing*, 42(1), 20-28. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000359>
- Vaezi, M. F. (Ed.). (2016). *Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease*. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-19524-7>
- Akyüz, F., & Mutluay Soyer, Ö. (2017). How is gastroesophageal reflux disease classified? *Turkish Journal of Gastroenterology*, 28(1), S10-S11. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.04>
- Fadeenko, G. D., & Gridnev, A. E. (2014). *Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezn': pishchevodnye, vnepishchevodnye proyavleniya i komorbidnost'* [Gastroesophageal reflux disease: esophageal, extraesophageal manifestations and comorbidity]. (A. N. Belovol, Ed.). OOO «Biblioteka «Zdorov'e Ukrainy». [in Russian].
- Smith, R. E., & Shahjehan, R. D. (2022). *Hiatal Hernia*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562200/>
- Savarino, E., de Bortoli, N., De Cassan, C., Della Coletta, M., Bartolo, O., Furnari, M., Ottonello, A., Marabotto, E., Bodini, G., & Savarino, V. (2017). The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Diseases of the Esophagus*, 30(2), 1-9. <https://doi.org/10.1111/dote.12511>
- Memon, M. A. (Ed.). (2018). *Hiatal Hernia Surgery*. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-64003-7>
- Schlottmann, F., Andolfi, C., Herbella, F. A., Rebecchi, F., Allaix, M. E., & Patti, M. G. (2018). GERD: Presence and Size of Hiatal Hernia Influence Clinical Presentation, Esophageal Function, Reflux Profile, and Degree of Mucosal Injury. *The American Surgeon*, 84(6), 978-982.
- Kohn, G. P., Price, R. R., DeMeester, S. R., Zehetner, J., Muensterer, O. J., Awad, Z., Mittal, S. K., Richardson, W. S., Stefanidis, D., Fanelli, R. D., & SAGES Guidelines Committee. (2013). Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surgical Endoscopy*, 27(12), 4409-4428. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3173-3>
- Fuchs, K. H., Babic, B., & Fuchs, H. F. (2019). Esophageal Sphincters in Health and Disease. In C. J. Yeo, S. R. DeMeester, & D. W. McFadden (Eds.), *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract* (8th ed., Vol. 2, pp. 2-10). Elsevier.
- Fomin, P. D., Grubnik, V. V., Nikishaev, V. I., & Malinovsky, A. V. (2008). *Neopukhlevyye zabolevaniya pishchevoda [Non-neoplastic diseases of the esophagus]*. Biznes-Intellect. [in Russian].
- Slater, B. J., Dirks, R. C., McKinley, S. K., Ansari, M. T., Kohn, G. P., Thosani, N., Qumsey, B., Billmeier, S., Daly, S., Crawford, C., Ehlers, A. P., Hollands, C., Palazzo, F., Rodriguez, N., Train, A., Wassenaar, E., Walsh, D., Pryor, A. D., & Stefanidis, D. (2021). SAGES guidelines for the surgical treatment of gastroesophageal reflux (GERD). *Surgical Endoscopy*, 35(9), 4903-4917. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08625-5>
- Swanstrom, L. L., & Dunst, C. M. (Eds.). (2015). *Antireflux Surgery*. Springer, New York, NY. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1749-5>
- Seo, H. S., Choi, M., Son, S. Y., Kim, M. G., Han, D. S., & Lee, H. H. (2018). Evidence-Based Practice Guideline for Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease 2018. *Journal of Gastric Cancer*, 18(4), 313-327. <https://doi.org/10.5230/jgc.2018.18.e41>
- Fuchs, K. H., Babic, B., Breithaupt, W., Dallemagne, B., Fingerhut, A., Furnee, E., Granderath, F., Horvath, P., Kardos, P., Pointner, R., Savarino, E., Van Herwaarden-Lindeboom, M., Zaninotto, G., & European Association of Endoscopic Surgery (EAES). (2014). EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surgical Endoscopy*, 28(6), 1753-1773. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3431-z>
- Sfara, A., & Dumitrascu, D. L. (2019). The management of hiatal hernia: an update on diagnosis and treatment. *Medicine and Pharmacy Reports*, 92(4), 321-325. <https://doi.org/10.15386/mpr-1323>
- Jobe, B. A., Richter, J. E., Hoppo, T., Peters, J. H., Bell, R., Dengler, W. C., DeVault, K., Fass, R., Gyawali, C. P., Kahrilas, P. J., Lacy, B. E., Pandolfino, J. E., Patti, M. G., Swanstrom, L. L., Kuriyan, A. A., Vela, M. F., Vaezi, M., & DeMeester, T. R. (2013). Preoperative Diagnostic Workup before Antireflux Surgery: An Evidence and Experience-Based Consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *Journal of the American College of Surgeons*, 217(4), 586-597. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.023>
- Koval', G. Yu. (Ed.). (2014). *Klinicheskaya rentgenanatomiya s osnovami KT-anatomii [X-ray Clinical Anatomy with the Basics of CT Anatomy]*. Meditsina Ukrainy. [in Russian].
- Katz, P. O., Gerson, L. B., & Vela, M. F. (2013). Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(3), 308-329. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
- Schlottmann, F., Andolfi, C., Herbella, F. A., Rebecchi, F., Allaix, M. E., & Patti, M. G. (2018). GERD: Presence and Size of Hiatal Hernia Influence Clinical Presentation, Esophageal Function, Reflux Profile, and Degree of Mucosal Injury. *The American Surgeon*, 84(6), 978-982.
- Aye, R. W., & Hunter, J. (Eds.). (2016). *Fundoplication Surgery*. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-25094-6>
- Grubnik, V. V., Malinovsky, A. V., & Uzun, S. A. (2012). Laparoskopicheskaya plastika gryzh pishchevodnogo otverstyia diafragmy: analiz otdalennykh rezul'tatov v svete novoi klassifikatsii i obzor literatury [Laparoscopic repair of hiatal hernias: analysis of long-term results based on new classification and literature review]. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii*, (4), 34-40. [in Russian].
- Malinovsky, A. V., & Grubnik, V. V. (2012). Dizain prospektivnykh randomizirovannykh issledovanii po laparoskopicheskoj plastike bol'shikh i gigantiskikh gryzh pishchevodnogo otverstyia diafragmy [Design of prospective randomized trials on laparoscopic repair of large and giant hiatal hernias]. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii*, (4), 121-129. [in Russian].

# Laparoscopic sleeve gastrectomy and simultaneous cholecystectomy: a choice of optimal tactics

I. M. Todurov<sup>id</sup> A,F, O. V. Perekhrestenko<sup>id</sup> A,C,E, O. O. Kalashnikov<sup>id</sup> \*B-D,  
S. V. Kosiukhno<sup>id</sup> C,E

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

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

## Key words:

obesity,  
cholelithiasis,  
laparoscopy,  
gastrectomy,  
cholecystectomy.

Zaporozhye  
medical journal  
2022; 24 (2), 176-180

\*E-mail:  
4542086@gmail.com

Obesity has become a worldwide pandemic that has led to an increase in morbidity and mortality in patients, both young and old. Conservative treatments for obesity did not live up to expectations. Bariatric surgery has been proven to be a safe and effective treatment for obesity with weight reduction, resolution of obesity-related comorbidities, improved quality of life and an increased life expectancy.

Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) has become the most popular bariatric procedure worldwide. Whether to perform simultaneous cholecystectomy (CHE) during bariatric surgery is a subject of debate among bariatric surgeons.

**The aim** of the study was to form an optimal tactics regarding the expediency of performing simultaneous CHE in LSG in patients with obesity.

**Materials and methods.** Between January 2012 and March 2021, 59 morbidly obese patients underwent LSG and were considered for the present study. The patients were subdivided in the first group undergoing LSG (n = 39) and the second group undergoing LSG with simultaneous CHE (n = 20). Demographics of both groups were similar.

**Results.** The mean BMI in the first group was  $51.9 \pm 7.6$  kg/m<sup>2</sup> with no significant difference compared to the second group values  $48.7 \pm 7.1$  kg/m<sup>2</sup> (P = 0.117). There was no significant difference in pain syndrome level and postoperative in-patient treatment duration (P = 0.236 and P = 0.983, respectively) in the groups.

Assuming equal intraoperative tactics and approaches to patient management after LSG, the simultaneously performed CHE resulted in significant prolongation of surgical intervention time (P = 0.0001). The postoperative complication rate in the second group was slightly higher than that in the first group, but it did not reach the statistical significance (P = 0.198). No significant difference in the fatality rate was detected in the study groups (P = 0.16).

**Conclusions.** Simultaneous CHE during LSG is safe and warranted when indicated in gallstone disease. Simultaneous CHE during LSG is still debatable.

## Ключові слова:

ожиріння,  
жовчнокам'яна  
хвороба,  
лапароскопічна  
рукавна  
резекція шлунка,  
холецистектомія.

Запорізький  
медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 176-180

## Лапароскопічна рукавна резекція шлунка та симультанна холецистектомія: вибір оптимальної тактики

I. M. Тодуров, О. В. Перехрестенко, О. О. Калашніков, С. В. Косюхно

Ожиріння стало всесвітньою пандемією, яка призвела до збільшення захворюваності, смертності і молодих, і літніх пацієнтів. Консервативні методи лікування ожиріння не виправдали очікувань. Доведено, що бариатрична хірургія – безпечний та ефективний метод лікування ожиріння зі зменшенням ваги, компенсацією супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням, покращенням якості та збільшенням тривалості життя.

Лапароскопічна рукавна резекція шлунка (ЛРРШ) стала найпопулярнішою бариатричної операцією в усьому світі. Питання про те, чи виконувати симультанну холецистектомію (ХЕ) під час бариатричної операції, – предмет наукової дискусії.

**Мета роботи** – сформулювати оптимальну тактику щодо доцільності одночасного виконання ХЕ під час ЛРРШ у пацієнтів з ожирінням.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 59 пацієнтів з ожирінням, яким виконали ЛРРШ у період із січня 2012 до березня 2021 року. Пацієнтів поділили на групи: у першу групу включили хворих, яким виконали ЛРРШ (n = 39), у другу – осіб, яким здійснили ЛРРШ і симультанну ХЕ (n = 20). Демографічні показники пацієнтів обох груп зіставні.

**Результати.** Середній ІМТ у першій групі становив  $51,9 \pm 7,6$  кг/м<sup>2</sup>, без значущої різниці щодо показника другої групи –  $48,7 \pm 7,1$  кг/м<sup>2</sup> (p = 0,117). Не виявили вірогідну різницю за рівнем больового синдрому та тривалістю післяопераційного стаціонарного лікування між групами (p = 0,236 та p = 0,983 відповідно).

При однаковій інтраопераційній тактиці та підходах до ведення пацієнтів після ЛРРШ одночасне виконання ХЕ призвело до значущого збільшення тривалості хірургічного втручання (p = 0,0001). Частота післяопераційних ускладнень у 2 груп дещо перевищувала показник першої групи, але не досягла рівня статистичної значущості (p = 0,198). Вірогідної різниці за показником летальності у групах дослідження не виявили (p = 0,16).

**Висновки.** Симультанна ХЕ під час виконання ЛРРШ безпечна і виправдана, коли в пацієнта діагностована жовчнокам'яна хвороба. Відкритим питанням залишається доцільність одночасної ХЕ під час ЛРРШ.

Pandemic character of obesity spreading, among other things, has actualized the matters of a great number of concomitant overweight-related diseases. The problem of cholelithiasis has not become an exception. In fact, some modern studies have shown that the incidence of cholelithiasis in obese patients, just based on the ultrasound examination, runs to 45 % and significantly exceeds the general population value. An additional histological examination of specimens after cholecystectomy (CHE) evidences even higher degree of incidence of the above mentioned pathology in the specified patient category [1,2].

It is important that obese patients, compared to subjects with normal body weight, have significantly higher degree of complication incidence related to cholelithiasis, namely, acute cholecystitis, pancreatitis, obstructive jaundice [3]. An intensive increase in cases of metabolic surgery has also made the researchers focus their attention on the matters of gallbladder lithogenesis associated with surgically-induced weight loss [4].

While "symptomatic" cholelithiasis is an unanimously recognized indication to CHE either during a metabolic operation or as a separate intervention, the reasonability of simultaneous extraction of "asymptomatic" calculous gallbladder during the surgical treatment of obesity is nowadays the subject of quite a fierce scientific dispute [5].

The supporters of simultaneous CHE give reasons for their opinion stating that such an expansion of surgical intervention does not increase the postoperative complication rate, and at the same time it relieves the patient of the necessity to be reoperated on and to have additional associated risks in future [6]. In contrast, a number of investigators put in doubt the necessity of combining two surgical operations in such a way, placing the emphasis on further higher increase and actualization of operative and anesthetic risk, being it high any way, in patients with obesity and metabolic syndrome [7].

That is why solving this problem aimed to improvement of metabolic surgery outcomes is definitely important.

## Aim

The aim of the study was to explore the impact of simultaneous CHE in asymptomatic cholelithiasis on postoperative course in patients at high operative and anesthetic risk after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) and to optimize the tactics of surgical treatment for patients with combination of morbid obesity and cholelithiasis.

## Materials and methods

A retrospective analysis of surgical treatment outcomes was carried out in 59 patients with morbid obesity who underwent LSG from 2012 to 2021 (39 patients) – the first study group, or LSG with simultaneous CHE due to asymptomatic cholelithiasis (20 patients) – the second group.

The inclusion criteria were as follows:

- morbid obesity (BMI over 40 kg/m<sup>2</sup>);
- concomitant pathology which significantly increases operative and anesthetic risk up to III–IV level according to ASA;

- no absolute contraindications to LSG.

All the patients enrolled into the study had asymptomatic course of concomitant cholelithiasis.

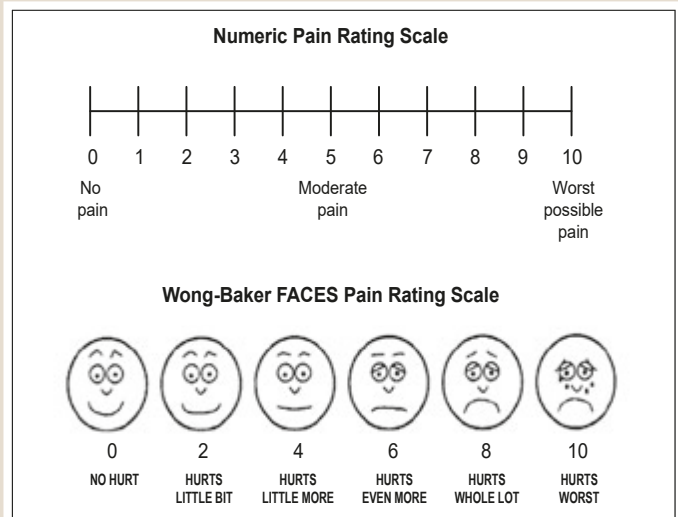


Fig. 1. Visual Analogue rating Scale of pain syndrome intensity.

A comparative analysis of operating time in the patient groups, pain syndrome level, complication rate in early postoperative period (including directly related to CHE), time of postoperative inpatient care was carried out, causes and consequences of refused simultaneous CHE in asymptomatic cholelithiasis were examined.

Surgical technique of LSG. Using electrosurgical instruments LigaSure on a 12 mm diameter calibrating tube (36 Fr), mobilization of the greater curvature and the gastric fundus was performed with electrical ligation of gastric branches of the right and left gastro-epiploic vessels, short vessels and posterior gastric artery with obligatory dissection of diaphragmatic ligament and visualization of the left crus of the diaphragm. The latter is a criterion for the mobilization adequacy in the area of the gastric fundus. The initial level of greater curvature mobilization was at the distance of 4 cm from the pylorus. Then, the calibration tube was inserted into the duodenum and its location along a lesser curvature was preserved. With the help of endoscopic linear stapler Echelon Flex of Ethicon company or Endo GIA of Medtronic company, a step-by-step vertical gastrectomy was performed on the 12 mm (36 Fr) calibrating tube at the 4 cm level from the pylorus (initial mobilization point) to the angle of Hiss providing the width of the gastric tube up to 2 cm and controlled deviation of the staple stitch line at 1 cm from the esophageal gastric junction. The resection stage of the operation was performed under the condition of moderate lateral traction of the stomach greater curvature by an assistant strictly beyond the line of its mobilization. The staple suture line was peritonized on the calibration tube with a continuous sero-serous suture. During the operation, each patient underwent a test for the tightness of the gastric tube with a solution of methylene blue through a nasogastric tube, and the operation was completed by drainage of the abdominal cavity.

The Visual Analogue Scale (VAS) is intended for evaluation of pain syndrome intensity. It represents a continuous scale with a 10 cm long horizontal line and points located on it: "No hurt", "Hurts a little bit", "Hurts a little more", "Hurts even more", "Hurts a whole lot" and "Hurts worst" (Fig. 1).

**Table 1.** Nature and incidence of concomitant pathology for obesity in the study groups

Concomitant disease	First group (n = 39)		Second group (n = 20)	
	abs.	%	abs.	%
Arterial hypertension	25	64.1	13	65
Ischemic heart disease	8	20.5	5	25
Type 2 diabetes mellitus	12	30.8	5	25
Chronic lymphovenous insufficiency of the lower extremities	9	23.1	6	30
Sleep apnea syndrome	5	12.8	3	15
Chronic obstructive pulmonary disease	7	17.9	4	20
Total number of patients with concomitant diseases <sup>#</sup>	35	89.7	18	90

<sup>#</sup>: one patient may have one or several concomitant diseases.

**Table 2.** Comparative patient clinical characteristic

Parameters, units of measure	Study groups		P
	First group (n = 39)	Second group (n = 20)	
Age, years	43.6 ± 10.6	47.3 ± 8.1	0.173*
Weight, kg	154.5 ± 25.8	142.0 ± 23.5	0.075*
BMI, kg/m <sup>2</sup>	51.9 ± 7.6	48.7 ± 7.1	0.117*
Sex: M/F	18/21	8/12	0.653**
Test for gastric tube leakproofness	100 %	100 %	
Complications:	2/37	3/17	0.198**
– intra-abdominal bleeding	1	1	
– failure	1	1	
– rhabdomyolysis	0	1	
Drain	100 %	100 %	
Antibiotic prophylaxis	100 %	100 %	
Prevention of venous thromboembolism	100 %	100 %	
Operation duration, min	127.2 ± 22.7	190.3 ± 43.9	0.0001*
Pain level by the VAS 48 hours after operation	1.19 ± 0.60	1.32 ± 0.40	0.236*
Postoperative hospitalization duration	7.6 ± 2.5	7.7 ± 2.8	0.983*
Treatment outcome: recovered/fatality rate	39/0	19/1	0.16**

\*: Student's t-test; \*\*: Pearson's chi-squared test.

The procedure of pain syndrome intensity evaluation according to the VAS was the following. Patients were asked to mark a point on the line that best corresponded to the severity of their pain intensity. The higher point meant the pain syndrome intensity value.

The statistical data processing has been carried out by the methods of descriptive statistics with the use of statistical analysis packet SPSS, version 23. The descriptive statistics was applied in order to obtain demographic data. Statistical ratios of mean values (M), as well as the mean square deviation (SD) were used in the work. In order to evaluate statistically significant difference in qualitative values of variables subjected to normal distribution law, parametric methods of evaluation in independent groups were used (Student's t-test). The comparison of frequency characteristics of the examined parameters in different groups of patients was carried out in accordance with Pearson's chi-squared test. The difference was considered statistically significant at a level of  $P < 0.05$ .

## Results

There were 33 (55.9 %) men and 26 (44.1 %) women among 59 patients enrolled into the study, the mean age of the patients enrolled into the study was 44.8 ± 9.9 years (from 21 to 68 years), the mean body mass index was 50.9 ± 7.5 kg/m<sup>2</sup> (from 40.0 to 76.3 kg/m<sup>2</sup>).

The mean age in the first group was 43.6 ± 10.6 years (from 21 to 68 years) and it was less statistically significant than in the second study group: 47.3 ± 8.1 years (from 32 to 62 years) ( $t = 1.381$ ;  $P = 0.173$ ). The mean body mass value and body mass index in the first group was fixed at the level of 154.5 ± 25.8 kg (from 115 kg to 249 kg) and 51.9 ± 7.6 kg/m<sup>2</sup> (from 40.0 kg/m<sup>2</sup> to 76.3 kg/m<sup>2</sup>) respectively, with no significant difference compared to that values in the second group: 142.0 ± 23.5 kg (from 102 kg to 189 kg) and 48.7 ± 7.1 kg/m<sup>2</sup> (from 40.0 kg/m<sup>2</sup> to 61.7 kg/m<sup>2</sup>) ( $P > 0.05$ ).

No significant difference in the incidence of concomitant diseases and metabolic disturbances for obesity was detected either in the study groups (Table 1).

The level of operative and anesthetic risk according to ASA was comparable in patients from the first and the second group.

Comparative data related to patient clinical characteristics, properties of surgical intervention and postoperative period management are represented in Table 2.

The above-mentioned data evidence that under condition of similar intraoperative tactics and approaches to patient management after sleeve gastrectomy, the simultaneous CHE resulted in significant prolongation of surgical intervention time ( $t = 7.3$ ;  $P = 0.0001$ ). In this case, no significant difference in pain syndrome level, postoperative in-patient treatment duration was detected ( $t = 0.87$ ;  $P = 0.236$  and  $t = 0.021$ ;  $P = 0.983$ ) in the groups.

The postoperative complication rate in the second group was slightly higher than that in the first group, but it did not reach the statistical significance ( $\chi^2 = 1.661$ ;  $P = 0.198$ ). The complications in both groups were also comparable by their nature and severity. However, an additional analysis of the obtained data evidenced that in the second study group, 2 of 3 cases of complicated postoperative course were directly related to the simultaneous CHE.

The first case of intra-abdominal bleeding occurred due to an unnoticed intraoperative marginal wounding the hepatic segment 3, probably, while changing the trocar position in the epigastrium for CHE.

The second case (rhabdomyolysis syndrome) was caused by a significant prolongation of surgical intervention time (from 160 minutes of sleeve gastrectomy to total 315 minutes) due to simultaneous intervention in a patient with morbid superobesity in the conditions of high operative and anesthetic risk.

Other complications in patients enrolled in the study (1 case of gastric tube stapler suture line failure in each group and 1 case of intra-abdominal bleeding from the stapler suture line in the second study group) were not related to CHE.

All the patients who had a complicated postoperative course were reoperated on. In the first study group, no fatal cases were registered. In the second study group, one patient died due to rhabdomyolysis syndrome with the development of acute renal failure. No significant difference in the fatality rate was detected in the study groups ( $\chi^2 = 1.984$ ;  $P = 0.16$ ).

It is important to emphasize that among the first study group patients, 4 individuals had asymptomatic cholelithiasis, the simultaneous CHE was not performed to them for tactic considerations. In 2 patients – due to hepatic cirrhosis and a high risk of uncontrolled bleeding from the gallbladder bed, in 2 patients – due to a high operative and anesthetic

risk (ASA IV), time prolongation of technically complex sleeve gastrectomy and predicted critical total surgical intervention time prolongation. The early postoperative period was without complications in the above-mentioned patients. During the further postoperative follow-up from one to two years, no cholelithiasis symptoms or complications were detected in any of the patients.

## Discussion

With regard to a high incidence of cholelithiasis in the population of obese patients (according to modern literature data, it is from 19 % to 45 %), the issue of surgical treatment tactics in patients with such a variant of combined pathology is undoubtedly relevant.

Special attention should be paid to the patients with high operative and anesthetic risk and asymptomatic course of cholelithiasis who are planning to undergo sleeve gastrectomy [8]. The literature data concerning the reasonability of combining LSG and CHE now are not free from significant discrepancies. However, some authors make a conclusion about the safety of simultaneous surgery in the above mentioned variant based on the study results, other ones point out an increase in postoperative complication rate and terms of in-patient treatment [7].

Until 2018, we routinely combined LSG and CHE in case of asymptomatic cholelithiasis. However, two above mentioned cases of complications directly related to CHE (one of them had fatal outcome) have become a meaningful reason to review the intraoperative tactics and to carry out this retrospective treatment.

According to the results, we have not obtained honestly significant difference in the complication, severity rate and in other basic values of postoperative period course in the groups. Only significant prolongation of surgical intervention time has become an exception, that in any event is very important in metabolic surgery. In particular, according to the data of modern studies, the duration of surgical intervention over 4 hours is an independent risk factor for the development of such a severe complication as rhabdomyolysis syndrome which often becomes fatal in obese patients [9]. Moreover, the prolongation of surgery time and, as a consequence, of general anesthesia, also predetermines a more frequent development of cardio-vascular and respiratory complications [8].

Given this, we started to consider potential surgery time more carefully, paying attention to both the duration of sleeve gastrectomy stage and technical conditions of CHE. In particular, it included the limitation of "working area", especially in the conditions of visceral obesity, the ergonomics of surgeon's work in case of atypical placement of trocars, hepatic hypertrophy with structural changes peculiar to non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis or cirrhosis, primary visual evaluation of gallbladder anatomy (intrahepatic localization, adhesive process, volume of fat tissue in the neck zone etc.). In case of a real risk of surgery time prolongation for over 3.5 hours, mainly in comorbid patients with ASA III–IV, we did not consider the simultaneous CHE option.

In the context of this discussion, long-term effects of such a tactical decision are especially interesting. According to the literature data, the indications for CHE after LSG (due to the symptoms of cholelithiasis) are in 0.9–13.0 %

of patients and they are not significantly different from the value in total population within the range of 6–25 % [1,3]. That is why the fact of simultaneous operation refusal does not probably imply any additional risks for patient, that, however, could not be neither proven nor disproven based on the study which we have carried out, given the small number of such patients. This issue definitively requires further examination.

The reference to the fact that a recurrent surgical intervention (CHE) after LSG could probably be more complicated due to the adhesive process in the abdominal cavity is one of powerful arguments of those who support simultaneous surgery [6]. Having so far no an experience of phase operations in patients with obesity and simultaneous cholelithiasis, once again we would like to mention the following. While operating 8 patients due to secondary lithogenesis with a significant weigh regression (they were not enrolled into the study), we have not observed a single case of any significant adhesive process hampering or causing prolongation of surgical intervention time in CHE. At the same time, typical position of trocars and improvement of operating conditions related to body weight loss in patients significantly simplified the operative technique and approximated it to the level of standard primary CHE. Our point of view is also confirmed by a number of literature primary sources, that generally demonstrates the necessity of further examination of the above mentioned matter [7].

In general, taking into consideration the study results and giving a summary of the above-mentioned, we can state that in case of asymptomatic course of cholelithiasis, both simultaneous CHE and the refusal of it in case of LSG in obese patients with high operative and anesthetic risk, are now acceptable options. At the same time, the variation in tactics should be well-grounded and based on understanding patient particular characteristics in metabolic surgery and on potential risk to benefit ratio of one or another decision in each individual case.

## Conclusions

1. The simultaneous cholecystectomy during laparoscopic sleeve gastrectomy in obese patients with asymptomatic cholelithiasis has not led to an increased pain syndrome level, complication incidence rate and prolonged duration of postoperative in-patient treatment, having significantly prolonged the surgical intervention time in this case.

2. The decision concerning the reasonability or inadvisability of simultaneous cholecystectomy in the above-mentioned patients should be based on potential risks to benefits ratio of the chosen tactical option for each individual patient. Particularly, in case of choosing operative tactics, we should take into consideration the general level and specific factors of operative and anesthetic risk in metabolic surgery, surgical intervention time, intensity of morphological changes in hepatic parenchyma, technical conditions of cholecystectomy.

3. A reasonable refusal of simultaneous operation is an acceptable tactical decision.

**Prospects for further research** are to formulate standardized management tactics for patients with obesity and asymptomatic cholelithiasis.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.11.2021  
 Після доопрацювання / Revised: 11.11.2021  
 Прийнято до друку / Accepted: 17.12.2021

#### Information about authors:

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

ORCID ID: [0000-0001-6170-6056](https://orcid.org/0000-0001-6170-6056)

Perekhrestenko O. V., MD, PhD, DSc, Deputy Director of Scientific Work, Leading Researcher at the Department of Endocrine and Metabolic Surgery, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv.

ORCID ID: [0000-0002-8240-7095](https://orcid.org/0000-0002-8240-7095)

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

ORCID ID: [0000-0002-8224-8039](https://orcid.org/0000-0002-8224-8039)

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

ORCID ID: [0000-0002-2950-9279](https://orcid.org/0000-0002-2950-9279)

#### Відомості про авторів:

Тодуров І. М., д-р мед. наук, професор, директор ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

Перехрестенко О. В., д-р мед. наук, заступник директора з наукової роботи, провідний науковий співробітник відділу ендокринної та метаболічної хірургії, ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ.

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

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

postoperative complications after primary and revisional laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 12(8), 1504-1512. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.04.003>

- [9] García-García, M. L., Campillo-Soto, A., Martín-Lorenzo, J. G., Torralba-Martínez, J. A., Lirón-Ruiz, R., & Aguayo-Albasini, J. L. (2013). Bariatric surgery, a risk factor for rhabdomyolysis. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 60(9), 535-537. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2012.10.005>

#### References

- [1] Tustumi, F., Bernardo, W. M., Santo, M. A., & Ceconello, I. (2018). Cholecystectomy in Patients Submitted to Bariatric Procedure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity Surgery*, 28(10), 3312-3320. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3443-1>
- [2] Bonfrate, L., Wang, D. Q., Garruti, G., & Portincasa, P. (2014). Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 28(4), 623-635. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.013>
- [3] Cruz-Monserrate, Z., Conwell, D. L., & Krishna, S. G. (2016). The Impact of Obesity on Gallstone Disease, Acute Pancreatitis, and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology clinics of North America*, 45(4), 625-637. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.010>
- [4] Dittrick, G. W., Thompson, J. S., Campos, D., Bremers, D., & Sudan, D. (2005). Gallbladder Pathology in Morbid Obesity. *Obesity Surgery*, 15(2), 238-242. <https://doi.org/10.1381/0960892053268273>
- [5] Yardimci, S., Coskun, M., Demircioglu, S., Erdim, A., & Cingi, A. (2018). Is Concomitant Cholecystectomy Necessary for Asymptomatic Cholelithiasis During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy? *Obesity Surgery*, 28(2), 469-473. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2867-3>
- [6] Lee, J. H., Han, G., Kim, Y. J., Jung, M. S., & Choi, D. (2015). A Technique for Simultaneous Cholecystectomy During Bariatric Surgery. *JSLs*, 19(4), Article e2015.00072. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2015.00072>
- [7] Doulamis, I. P., Michalopoulos, G., Boikou, V., Schizas, D., Spartalis, E., Menenakos, E., & Economopoulos, K. P. (2019). Concomitant cholecystectomy during bariatric surgery: The jury is still out. *The American Journal of Surgery*, 218(2), 401-410. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.02.006>
- [8] Coblijn, U. K., Lagarde, S. M., de Raaff, C. A., de Castro, S. M., van Tets, W. F., Jaap Bonjer, H., & van Wagenveld, B. A. (2016). Evaluation of the obesity surgery mortality risk score for the prediction of

## Intestinal microbiota in obese children with non-alcoholic fatty liver disease depending on the gallbladder function

Yu. M. Stepanov<sup>ID A,F</sup>, N. Yu. Zavorodnia<sup>ID \*A,F,C</sup>, O. M. Tatarchuk<sup>ID B,C,D</sup>,  
I. A. Klenina<sup>ID B,C,D</sup>, O. I. Hrabovska<sup>ID B,C</sup>, E. V. Zyhala<sup>ID B,C</sup>, O. P. Petishko<sup>ID C,E</sup>,  
N. S. Vishnarevska<sup>ID B,C</sup>, V. V. Dolhopolova<sup>ID B,C</sup>

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro

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

**Aim.** To determine the features of the intestinal microbiota in obese children with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) depending on the functional state of the gallbladder.

**Materials and methods.** A total of 73 children aged 10–17 years (mean age – 12.15 ± 2.51 years) were examined. According to body mass index, transient elastography (Fibroscan®), and ultrasound data, the patients were divided into 3 groups: group I – 35 obese children with NAFLD and gallbladder hypokinesia, group II – 30 obese children with NAFLD and gallbladder normokinesia, group III (control) – 8 healthy children with normal weight and gallbladder normokinesia. Contractile function of the gallbladder was assessed by ultrasound examination after physiological food loading. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and lactose absorption were assessed with the hydrogen breath test (HBT) with lactose loading using a Gastrolyzer (Bedfont Scientific Ltd, UK). Qualitative and quantitative intestinal microbiome composition were studied using bacterial culture method with ten-fold dilutions (10<sup>-1</sup>–10<sup>-9</sup>) on standard sets of selective and differential-diagnostic culture media for the isolation of aerobic and anaerobic microbes. Fecal short-chain fatty acid (SCFA) content was evaluated with gas chromatography (Chromatec-Crystal-5000).

**Results.** Lactose-dependent SIBO was observed in almost half of NAFLD patients (42.9 %) without significant differences depending on functional activity of the gallbladder. Patients with decompensated dysbiosis predominated in group I children (37.1 % of patients). In group II children, the subcompensated dysbiosis was more common (36.7 % of patients). The concentration of *Lactobacillus* and *Enterococcus* in group I patients was significantly 1.9 times (P < 0.05) and 1.4 times (P < 0.05) lower, respectively, than that in group II patients. The level of fecal acetic acid and butyric acid in group I children was 6.9 and 2.0 times (P < 0.05) increased, respectively, compared to control group, assuming bile acids involvement in the regulation of microbiome composition.

**Conclusions.** Impaired contractile function of the gallbladder in NAFLD children is associated with a sharp decrease in the number of major symbionts of the intestinal microbiota as well as increased production of acetic and butyric SCFA.

### Key words:

gallbladder, hypokinesia, non-alcoholic fatty liver disease, microbiota, short-chain fatty acids.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (2), 181-186

### \*E-mail:

nzavgorodni75@gmail.com

## Мікробіота кишківника в дітей з ожирінням і неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від функції жовчного міхура

Ю. М. Степанов, Н. Ю. Завгородня, О. М. Татарчук, І. А. Кленіна, О. І. Гравовська,  
Е. В. Зигало, О. П. Петішко, Н. С. Вішнаревська, В. В. Долгополова

**Мета роботи** – визначити особливості мікробіоценозу тонкого та товстого кишечника в дітей із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) залежно від функціонального стану жовчного міхура (ЖМ).

**Матеріали та методи.** Обстежили 73 дітей із НАЖХП віком від 10 до 17 років. Відповідно до індексу маси тіла, даних транз'єнтної еластографії (Fibroscan®) та ультразвукового дослідження пацієнтів поділили на групи: I – 35 дітей із НАЖХП, ожирінням та гіпокінезією ЖМ; II – 30 дітей із НАЖХП, ожирінням та нормокінезією ЖМ; III (контрольна) – 8 відносно здорових дітей із нормальною масою тіла та нормокінезією ЖМ. Моторно-евакуаторну функцію ЖМ оцінювали з використанням фізіологічного харчового навантаження. Хроматографію коротколанцюгових жирних кислот у копрофільтраті пацієнтів здійснили на хроматографі Хроматек-Кристал-5000. Видовий і кількісний склад мікрофлори вмісту товстої кишки визначили методом посіву десятикратних розведень (10<sup>-1</sup>–10<sup>-9</sup>), використавши стандартний набір елективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Діагностику синдрому надлишкового бактеріального росту виконали за допомогою водневого дихального тесту з навантаженням із лактозою, використали газоаналізатор «Gastro» Gastrolyzer (Bedfont Scientific Ltd, Велика Британія).

**Результати.** Лактозозалежний синдром надлишкового бактеріального росту визначили майже у половині хворих (42,9 %) на НАЖХП незалежно від функціональних змін ЖМ. У дітей із НАЖХП і гіпофункцією ЖМ частіше виявляли декомпенсовану форму дисбіозу (37,1 % випадків), з нормокінезією ЖМ – субкомпенсовану (36,7% випадків). Концентрація *Lactobacillus* (в 1,9 раза, p < 0,05) та *Enterococcus* (в 1,4 раза, p < 0,05) вірогідно нижча в пацієнтів з НАЖХП і гіпофункцією ЖМ, ніж у хворих із нормальною моторно-евакуаторною функцією ЖМ. Рівень фекальної оцтової кислоти в дітей із НАЖХП і гіпокінезією ЖМ збільшувався в 6,9 раза (p < 0,05), а рівень масляної кислоти – вдвічі (p < 0,05) порівняно з групою контролю. Це свідчить про участь жовчних кислот у регуляції якісного та кількісного складу кишкового мікробіому.

**Висновки.** Зниження скоротливої функції жовчного міхура в дітей із НАЖХП асоційоване з різким зменшенням кількості основних симбіонтів кишкового мікробіоценозу, збільшенням концентрації умовно-патогенної мікрофлори, а також підвищенням продукції оцтової та масляної коротколанцюгових жирних кислот.

### Ключові слова:

гіпокінезія, жовчний міхур, неалкогольна жирова хвороба печінки, мікробіота, коротколанцюгові жирні кислоти.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 181-186

The number of children with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has increased in recent years. The development of NAFLD in children is associated with obesity in 23–53 % of cases [1,2].

Fatty infiltration of the liver, pancreas, and biliary tract associated with digestive dysfunction is accompanied by the development of intestinal dysbiosis. Changes in intestinal microbiota, in turn, can promote systemic inflammation and contribute to the NAFLD progression [3,4]. Moreover, some evidence has been obtained that the accumulation of fat in the gallbladder (GB) wall in obese patients can lead to GB contractility impairment [5,6] which can also contribute to the NAFLD development and progression due to disruption of bile acid circulation [7].

Recent studies have shown that the intestinal microbiota plays an active role in the NAFLD pathogenesis through the control of bile acids circulation and bile acid profile modification [8]. Since bile acids are not only dietary lipids emulsifiers but also act as signaling molecules through binding to the G-protein-coupled bile acid receptor and farnesoid X receptors expressed both in the liver and in the intestine, they are involved in important metabolic processes such as glucose and lipid homeostasis and have a beneficial impact on host metabolism. Although intestinal bacteria control the production of secondary bile acids, bile acids themselves, in turn, can affect the gut microbiota composition, so may contribute to bacterial overgrowth development. It is currently not completely clear to what extent alterations in the intestinal microbiota of patients contribute to bile acid dysregulation, or whether bile acids affect the function and composition of the intestinal microbiome in NAFLD children.

An increase in the absolute number of microorganisms or changes in the qualitative composition may lead to increased intestinal permeability, bacterial translocation, activation of inflammatory pathways and progression of liver structural changes [9,10]. There is certain evidence that the intestinal barrier dysfunction as well as intestinal microbiota dysbiosis correlate with the severity of liver steatosis and fibrosis [8]. Furthermore, changes in intestinal microbiota may cause increased production and absorption of short-chain fatty acids (SCFA) from the intestine because some SCFA are produced by different species of colonic saccharolytic microflora through microbial digestion [11]. The SCFA ratio reflects the domination of certain bacterial species in the intestinal microflora [12].

Thus, the relationship between intestinal microbiota and the hepatobiliary system functionality in NAFLD remains a relevant target of pediatric research and requires further study.

## Aim

The aim of the study: to determine intestinal microbiota features in obese children with NAFLD depending on the functional activity of the gallbladder.

## Materials and methods

A total of 73 children aged 10–17 years (mean age –  $12.15 \pm 2.51$  years) were enrolled. The materials provided for publication do not conflict with the bioethics. All patients

and their parents give the written informed consent to conduct the study.

The inclusion criterion for the study was the presence of NAFLD and obesity. The exclusion criterions from the study were acute infections or other inflammatory diseases, chronic viral, autoimmune and toxic hepatitis, cholelithiasis.

The presence of NAFLD was proved by transient elastography (FibroScan®502 touch, Echosens, France) with controlled attenuation parameter (CAP) measurement. The contractile function of the GB was assessed with ultrasound using a physiological food loading: bread (40 g), butter (20–25 g), cheese 45–50 % (20 g), tea (150–200 ml) with sugar (5 g). The 34–64 % decrease in the GB volume by the 60th min corresponded to the normokinesia of GB, less than 34 % – hypokinesia.

According to body mass index, transient elastography, and ultrasound findings, the patients were divided into 3 groups: group I – 35 obese NAFLD children with GB hypokinesia, group II – 30 obese NAFLD children with GB normokinesia, group III (control) – 8 healthy children with normal weight and GB normokinesia.

Evaluation of fecal SCFA was performed via gas chromatography on a Crystal-5000 chromatograph using the Guohua Zhao method [12].

Determination of the species and quantitative composition of the colonic microflora were carried out by sowing tenfold serial dilutions ( $10^{-1}$ – $10^{-9}$ ) on standard sets of elective and differential-diagnostic nutrient media for the extraction of aerobic and anaerobic microorganisms. The number of colonies was counted to determine the population level of microorganisms. The grade of dysbiosis was assessed using step gradation, which indicated the amplitude of colonic microbiota deviations: absence of deviations – eubiosis; mild deviations – I degree dysbiosis (compensated); moderate deviations – II degree dysbiosis (subcompensated); severe deviations – III degree dysbiosis (decompensated) [13].

Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) was confirmed using a hydrogen breath test with lactose load using a gas analyzer "Gastro" Gastrolyzer (Bedfont Scientific Ltd, Great Britain). An increase in hydrogen content more than 10 ppm from the basal level during the first 30–60 minutes indicated the presence of lactose-dependent SIBO in the small intestine. An increase in hydrogen content of more than 10 ppm, as compared to the baseline level, at 120–180 min of the test was diagnosed as malabsorption of lactose (ML).

Statistical analysis of the results was performed using the software package Statistica 6.1 (serial number AGAR909 E415822FA). The comparison of the mean values of the variables was carried out by the parametric method (Student's t-criterion) for the distribution of these characteristics. The variation of the distribution type was additionally checked for normality by the Shapiro–Wilk's test. The non-parametric method (U-criteria of the Mann–Whitney test) was used in the other cases. The difference in indicators was considered significant at a level of  $P < 0.05$ . Correlation analysis was performed according to the Spearman rank-order correlation coefficient.

## Results

The frequency of lactose-dependent SIBO detection in NAFLD children was 42.9 %, it was higher in children with GB hypokinesia (45.7 %) compared to children with



**Table 1.** Concentration of hydrogen (ppm) in the examined children depending on the GB function, M ± m

Measurement time	Control group (n = 8)	Group I (n = 35)	Group II (n = 30)
0 min (I)	4.63 ± 1.78	6.63 ± 0.64	7.27 ± 2.09
15 min (II)	6.63 ± 1.53	9.23 ± 0.90	8.33 ± 1.85
30 min (III)	6.13 ± 1.53	14.97 ± 2.31*	11.67 ± 2.30
45 min (IV)	8.50 ± 2.94	40.94 ± 3.91	44.93 ± 2.92
60 min (V)	10.13 ± 5.03	46.37 ± 3.48*	45.97 ± 3.93*
90 min (VI)	21.38 ± 15.83	59.71 ± 3.36	47.57 ± 3.97*
120 min (VII)	26.00 ± 21.73	39.29 ± 3.19	38.67 ± 3.87
150 min (VIII)	13.63 ± 18.79	26.11 ± 2.84	25.47 ± 3.51
180 min (IX)	10.75 ± 11.68	21.51 ± 2.22	20.80 ± 2.17
Average indicator	16.63 ± 3.00	24.91 ± 2.59	23.61 ± 2.61

\*: P < 0.05 – significance of the differences according to t-criterion in comparison with the control group.

**Table 2.** The spectrum of fecal SCFA in children depending on the GB function, M ± m

Biochemical indicator, µg/ml	Control group (n = 8)	Group I (n = 35)	Group II (n = 30)
Acetic acid (C2)	0.013 ± 0.006	0.090 ± 0.030*	0.089 ± 0.040
Propionic acid (C3)	0.146 ± 0.002	0.063 ± 0.020**	0.040 ± 0.010**
Butyric acid (C4)	0.065 ± 0.023	0.130 ± 0.019*	0.090 ± 0.033
Σ(C2-C4)	0.093 ± 0.028	0.207 ± 0.045*	0.185 ± 0.060

\*: P < 0.05; \*\*: P < 0.01 – significance of the differences according to t-criterion in comparison with the control group.

**Table 3.** Deviations in the colon microflora composition in NAFLD children depending on the GB function

Microorganisms	Amount of microorganisms (Me (Q1; Q2)), lg CFU/g		
	Control group (n = 8)	Group I (n = 35)	Group II (n = 30)
<i>Bifidobacterium spp.</i>	9.5 (9.5; 9.5)	9.0 (9.0; 9.5)	9.3 (9.0; 9.5)
<i>Lactobacillus spp.</i>	6.9 (6.5; 8.4)	2.6 (0; 6.0)*	5.05 (0.0; 6.5)**
<i>Candida spp.</i>	1.04 (0.0; 1.8)	2.9 (0; 4.7)	2.3 (0.0; 6.0)
Enterobacteriales:			
<i>Enterococcus spp.</i>	8.1 (6.5; 9.0)	6.1 (6.1; 8.1)*	8.4 (7.7; 9.0)**
<i>Citrobacter spp.</i>	–	2.2 (0.0; 5.0)	0.5 (0.0; 4.9)**
<i>Proteus spp.</i>	–	–	0.8 (0.0; 1.8)
<i>Klebsiella spp.</i>	–	–	2.2 (0.0; 3.6)
<i>Escherichia coli</i> with normal enzymatic activity	8.5 (8.2; 9.0)	8.4 (7.7; 8.7)	9.0 (8.4; 9.0)
<i>Escherichia coli</i> hemolytic	–	1.5 (0.0; 8.4)	–
<i>Escherichia coli</i> lactose negative	0.67 (0.0; 1.6)	1.7 (0.0; 3.1)	2.5 (0.0; 6.6)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	2.7 (0.0; 5.7)	2.0 (0.0; 4.9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.8 (0.0; 2.0)	1.4 (0.0; 2.4)*	1.3 (0.0; 6.9)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0.5 (0.0; 1.9)	1.2 (0.0; 2.9)	1.1 (0.0; 1.9)

\*: P < 0.05 – significance of the differences according to the U-criterion in comparison with the control group; \*\*: P < 0.05 – significance of the differences according to the U-criterion in comparison with group I.

GB normokinesia (40.0 %) without significant differences between groups (Fig. 1). Lactose malabsorption was also observed more often in NAFLD children with impaired contractile GB function accounting for 51.4 % of cases.

Among children with identified SIBO, a single-humped curve was observed that was characterized by an early (at the 60<sup>th</sup> minute) increase in the hydrogen concentration up to 22.18 ± 2.99 ppm in 9 (56.2 %) NAFLD patients with hypokinesia.

There was a significant increase in the hydrogen concentration at the 90<sup>th</sup> minute up to 59.71 ± 3.36 ppm and 47.57 ± 3.97 ppm (P < 0.05), in patient groups I and II, respectively, with the further gradual decline at the 120<sup>th</sup>, 150<sup>th</sup> and 180<sup>th</sup> minutes (Table 1). There was evidence of lactose malabsorption with SIBO in the small intestine with impaired function of the ileocecal valve in obese patients regardless of GB function (P < 0.05).

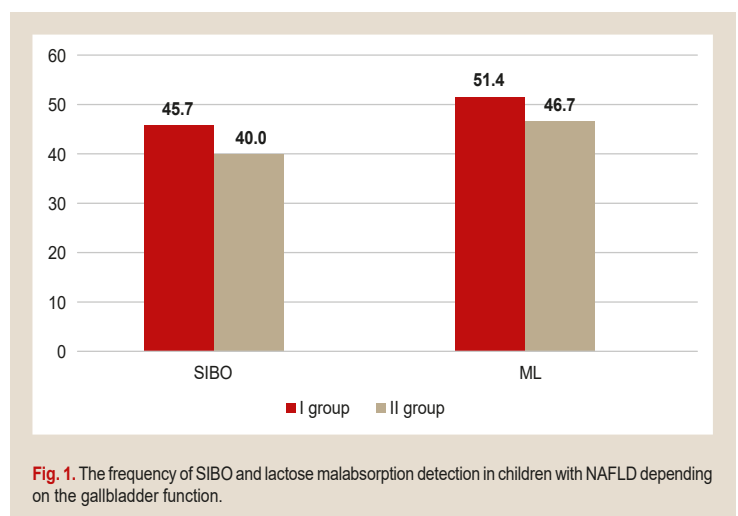


Fig. 1. The frequency of SIBO and lactose malabsorption detection in children with NAFLD depending on the gallbladder function.

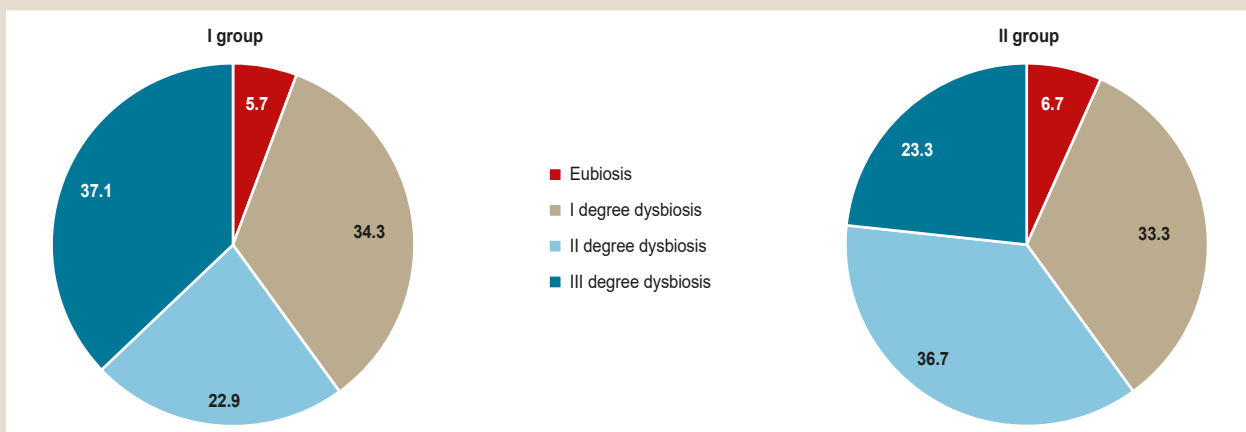


Fig. 2. Dysbiosis grade distribution in NAFLD children depending on the GB function.

Analysis of the fecal SCFA spectrum in NAFLD children showed 2.0 times ( $P < 0.05$ ) increase in the butyric acid concentration in children with GB hypokinesia compared to the control group. There was also 6.9 times ( $P < 0.05$ ) increase in the acetic acid concentration in group I children and 6.8 times ( $P < 0.01$ ) in group II children as compared to the control group (Table 2).

At the same time, a significant decrease in the fecal propionic acid content was revealed in children with GB hypokinesia by 2.4 times ( $P < 0.001$ ) and in children with GB normokinesia by 3.6 times ( $P < 0.001$ ) compared to the control group. Due to the increased content of fecal acetic and butyric acids, the total content of SCFA ( $\Sigma$  (C2-C4)) was 2.3 times increased in group I children compared to that in the control group ( $P < 0.05$ ).

Microbiological assessment showed a decrease in the *Bifidobacterium spp.* level in 6 (17.1 %) group I patients and in 5 (16.7 %) group II patients. Also, a decrease in the concentration of *Lactobacillus spp.* was found in 31 (88.6 %) group I children and in 21 (70.0 %) group II children.

Opportunistic *Enterobacterales* of the *Citrobacter spp.* were identified during the examination in 8.6 % of group I patients and in 3.3 % of group II patients. Moreover, opportunistic *Enterobacterales* of the *Proteus spp.* (3.3 % of patients) and *Klebsiella spp.* (26.7 % of patients) were found only in group II children. In almost half of the patients, this concentration was  $\approx 7.5 - \approx 8.9$  CFU/g. An increased concentration of pathogenic *Staphylococcus aureus* was found in 20.0 % of group I patients and in 16.7 % of group II patients. An increased concentration of yeast-like fungi of the genus *Candida* was prevailed in 37.1 % of group I patients and in 16.7 % of group II patients. In addition, hemolytic *Escherichia coli* biovars were sown in 17.1 % of group I children. Their dominance over *Escherichia coli* with normal enzymatic activity was observed in most cases.

The quantitative changes in the identified colonic microbiota deviations in NAFLD children are presented in Table 3.

As can be seen from Table 3, the concentration of *Lactobacillus spp.* in children with GB hypokinesia was 1.9 times ( $P < 0.05$ ) significantly lower than that in children with GB normokinesia. Furthermore, the amount of *Enterococcus spp.* in group I children was significantly 1.3 times

( $P < 0.05$ ) lower than that in the control group and 1.4 times ( $P < 0.05$ ) – in group II children.

Differences in dysbiosis grade distribution were found in group I children, decompensated form of dysbiosis was most often diagnosed (37.1 % of children) while subcompensated form of dysbiosis was dominated in group II (36.7 % of patients) (Fig. 2). Deviations in the microbiota composition were caused by a sharp decrease in the number of the main species of colonic microbiota and an increase in the concentration of opportunistic microflora.

Correlation analysis demonstrated that the presence of SIBO was associated with dysbiosis degree ( $r = 0.512$ ,  $P < 0.01$ ). In children with GB hypokinesia, the concentration of *Candida spp.* was positively correlated with the content of lactose-negative *Escherichia coli* ( $r = 0.446$ ;  $P = 0.029$ ) and opportunistic *Enterobacterales* ( $r = 0.773$ ;  $P = 0.003$ ), *Staphylococcus aureus* ( $r = 0.597$ ;  $P = 0.002$ ). Moreover, a relationship was found between the sphincter of Oddi dysfunction presence and the content of *Lactobacillus spp.* ( $r = -0.510$ ;  $P = 0.025$ ); the frequency of sludge detection and the content of *Enterococcus spp.* ( $r = 0.453$ ;  $P = 0.026$ ); the frequency of inhomogeneous GB content detection and the level of *Staphylococcus aureus* ( $r = 0.69$ ;  $P < 0.0001$ ) and the content of *Candida spp.* ( $r = 0.41$ ;  $P = 0.045$ ); the frequency of *Proteus spp.* detection and the level of acetic acid ( $r = -0.480$ ;  $P < 0.05$ ).

## Discussion

In recent years, the role of intestinal microbiota in the development of NAFLD has been actively studied. It was shown that intestinal microbiota plays an important role in the development of metabolic changes in NAFLD [4,9,10]. Some studies indicate that the development of NAFLD is associated with significant changes in microbiota composition and an increase in the level of bacterial endotoxins in both adults [14] and children [4]. Safari's Z. studies found a higher abundance of *Enterobacteriaceae* and the genus *Escherichia*, *Ruminococcus* in NAFLD patients at late stages of fibrosis [15]. Our study also has demonstrated the presence of changes in the qualitative and quantitative composition of the colon microbiota in 94.3 % of NAFLD children with GB hypofunction and in 93.3 % of NAFLD

children with normal GB contractile function. Changes in the microflora of the small intestine as SIBO were observed in more than half of NAFLD children.

In NAFLD children with GB hypokinesia, according to our study data, the level of fecal acetic acid was increased by 6.9 times ( $P < 0.05$ ), and butyric acid – by 2.0 times ( $P < 0.05$ ) compared to the control group. Such changes in SCFA levels in obese NAFLD children was associated with higher grades of intestinal dysbiosis. These metabolites act as mediators between the intestinal microbiota and the whole body to regulate intestinal permeability, control inflammation and metabolism of bile acids as well as immune functions. Our study also has found the decrease in fecal propionic acid in NAFLD children regardless of GB function that may predispose to microcirculation impairment in the intestinal mucosa and metabolic dysregulation since propionic fatty acid is an indirect regulator of the lipid metabolism and reduces the effect of blocking opportunistic microflora attachment to colonocytes [16].

Thus, a decrease in the GB contractile function in NAFLD children is associated with the sharp decrease in the number of the main intestinal microbiota symbionts, increase in the concentration of opportunistic microflora and production of acetic and butyric SCFA. These qualitative and quantitative changes in the composition of intestinal microbiota, an imbalance in the spectrum of fecal SCFA are powerful mutually potential factors that may worsen the course of NAFLD in children.

## Conclusions

1. Lactose-dependent SIBO was revealed in almost half (42.9 %) of NAFLD children regardless of the GB function.

2. The concentrations of *Lactobacillus spp.* and members of the *Enterobacteriales* family in colonic content of NAFLD children with GB hypofunction were significantly lower (by 1.9 times ( $P < 0.05$ ) and 1.4 times ( $P < 0.05$ ), respectively), than those in NAFLD children with normal GB contractile function as well as decompensated dysbiosis were observed more often (37.1 % of cases).

3. In NAFLD children with GB hypokinesia, the significant increase in the concentration of fecal acetic acid by 6.9 times ( $P < 0.05$ ), butyric acids by 2.0 times ( $P < 0.05$ ) was observed, which may suggest the involvement of bile acids in the microbiome composition regulation.

**Perspectives for further research.** The study on the relationship between biliary dysfunction and intestinal microbiocenosis disorders, as well as the influence of the intestinal microflora on the metabolic disturbances progression and structural and functional changes in the hepatobiliary tract in children, would help to develop a multi-target strategy for the management of this patient group. It will improve the quality of life and the efficiency of the treatment for patients, reduce cardiovascular risk and improve the prognosis of the NAFLD course, reduce the costs associated with the treatment and rehabilitation of these patients.

## Funding

The work was carried within the framework of the grant "BIOCDEX": "To investigate the relationship between disorders of the intestinal microbiocenosis and functional disorders of the biliary tract in children with overweight and obesity".

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

Надійшла до редакції / Received: 28.09.2021  
Після доопрацювання / Revised: 08.12.2021  
Прийнято до друку / Accepted: 17.12.2021

## Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-6721-2468](https://orcid.org/0000-0002-6721-2468)

Zavhorodnia N. Yu., MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0001-5821-1351](https://orcid.org/0000-0001-5821-1351)

Tatarchuk O. M., PhD, Senior researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-0672-972X](https://orcid.org/0000-0002-0672-972X)

Klenina I. A., PhD, Head of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-5878-179X](https://orcid.org/0000-0002-5878-179X)

Hrabovska O. I., Researcher of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0001-6688-6623](https://orcid.org/0000-0001-6688-6623)

Zyhalo E. V., MD, PhD, Senior researcher of the Department of Miniinvasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0001-5026-0992](https://orcid.org/0000-0001-5026-0992)

Petishko O. P., Researcher of the Department of Scientific-Organizational, Methodical Work and Information Technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-4559-4055](https://orcid.org/0000-0002-4559-4055)

Vishnarevska N. S., bacteriologist of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-3300-6930](https://orcid.org/0000-0002-3300-6930)

Dolhopolova V. V., MD, bacteriologist of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

ORCID ID: [0000-0002-3079-2956](https://orcid.org/0000-0002-3079-2956)

## Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, член-кор. НАМН України.

Завгородня Н. Ю., канд. мед. наук, зав. відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Татарчук О. М., канд. біол. наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Кленіна І. А., канд. біол. наук, зав. науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Гравовська О. І., науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Зигало Е. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Петішко О. П., науковий співробітник відділу науково-організаційної, методичної роботи та інформаційних технологій, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

Вішнарєвська Н. С., бактеріолог науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.  
Долгополова В. В., лікар-бактеріолог науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро.

## References

- [1] Shaunak, M., Byrne, C. D., Davis, N., Afolabi, P., Faust, S. N., & Davies, J. H. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Archives of Disease in Childhood*, 106(1), 3-8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318063>
- [2] Fang, Y. L., Chen, H., Wang, C. L., & Liang, L. (2018). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World Journal of Gastroenterology*, 24(27), 2974-2983. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i27.2974>
- [3] Kolesnikova, O. V. (2016). Kyshechna mikrobiota i metabolichniy syndrom: shcho yikh obiednuie? [The intestinal microbiota and metabolic syndrome: the unifying factors?]. *Suchasna gastroenterolohiia*, 88(2), 61-70. [in Ukrainian].
- [4] Zavorodnia, N. Yu., Lukianenko, O. Yu., Klenina, I. A., Hrabovska, O. I., Tatarchuk, O. M., & Vishnarevska, N. S. (2020). Assessment of the intestinal microbiota and fecal short-chain fatty acids content in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 54(1), 56-62. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.1.2020.199143>
- [5] Stepanov, Y. M., Zavgorodnya, N. Y., Babiy, S. O., & Klenina, I. A. (2016). Vplyv funktsionalnoho stanu zhovchnoho mikhura na osoblyvosti lipidnoho obminu v ditei zi steatozom pechinky [Effect of functional disorders of the biliary tract on the peculiarities of lipid metabolism in children with hepatic steatosis]. *Hastroenterolohiia*, (4), 47-53. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.4.62.2016.81094> [in Ukrainian].
- [6] Colak, Y., Bozbey, G., Erim, T., Cakilli, O. T., Ulasoglu, C., Senates, E., Mutlu, H. H., Mesci, B., Doğan, M. S., Tasan, G., Enc, F. Y., & Tuncer, I. (2016). Impaired Gallbladder Motility and Increased Gallbladder Wall Thickness in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 22(3), 470-476. <https://doi.org/10.5056/jnm15159>
- [7] Qi, L., Tian, Y., & Chen, Y. (2019). Gall bladder: The metabolic orchestrator. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 35(5), Article e3140. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3140>
- [8] Jasirwan, C., Lesmana, C., Hasan, I., Sulaiman, A. S., & Gani, R. A. (2019). The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 38(3), 81-88. <https://doi.org/10.12938/bmfh.18-032>
- [9] Sirchak, Ye. S., Griga, V. I., Petrichko, O. I., & Pichkar, Y. I. (2020). Efektyvnist vykorystannia Bifidobacterium infantis 35624 dlia likuvannia khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky [Efficiency of using Bifidobacterium infantis 35624 in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Hastroenterolohiia*, 54(1), 8-17. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.1.2020.199136> [in Ukrainian].
- [10] Fadieienco, G. D., & Solomentseva, T. A. (2020). Vozmozhnosti nemedikamentoznoi korektsii kishhechnoi mikrobioty u bol'nykh nealkogol'noi zhirovoi bolezniyu pecheni [Possibilities of non-pharmacological correction of intestinal microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Suchasna gastroenterolohiia*, (5), 71-78. <https://doi.org/10.30978/MG-2020-5-71> [in Russian].
- [11] Zhang, H., DiBaise, J. K., Zuccolo, A., Kudrma, D., Braidotti, M., Yu, Y., Parameswaran, P., Crowell, M. D., Wing, R., Rittmann, B. E., & Krajmalnik-Brown, R. (2009). Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *PNAS*, 106(7), 2365-2370. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812600106>
- [12] Zhao, G., Nyman, M., & Jönsson, J. A. (2006). Rapid determination of short-chain fatty acids in colonic contents and faeces of humans and rats by acidified water-extraction and direct-injection gas chromatography. *Biomedical Chromatography*, 20(8), 674-682. <https://doi.org/10.1002/bmc.580>
- [13] Stepanov, Yu. M., & Boiko, T. Y. (2016). Dysbioz kyshechnyka ta efektyvnist vykorystannia probiotyka-bioenteroseptyka Enterogermina v yoho korektsii (metodychni rekomendatsii) [Intestinal Dysbiosis and Efficacy of Probiotic Bioenteroseptic Enterogermina for Its Treatment (Practice Guidelines)]. *Hastroenterolohiia*, (3), 73-79. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.3.61.2016.79162> [in Ukrainian].
- [14] Stepanov, Yu. M., Didenko, V. I., Klenina, I. A., Zigalo, E. V., & Petishko, O. P. (2019). Patohenetichni aspekty vplyvu nadlyshkovoho bakterialnoho rostu na metabolizm zhymrykh kyslot u khvorykh na khronichni dyfuzni zakhvoriuvannia pechinky [Pathogenetic aspects of the effects of the bacterial overgrowth syndrome on metabolism of free fatty acids in patients with chronic diffuse liver diseases]. *Suchasna gastroenterolohiia*, (6), 21-27. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-6-21> [in Ukrainian].
- [15] Safari, Z., & Gérard, P. (2019). The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(8), 1541-1558. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03011-w>
- [16] Puddu, A., Sanguineti, R., Montecucco, F., & Viviani, G. L. (2014). Evidence for the Gut Microbiota Short-Chain Fatty Acids as Key Pathophysiological Molecules Improving Diabetes. *Mediators of Inflammation*, 2014, Article 162021. <https://doi.org/10.1155/2014/162021>

# The effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in a complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis

Yu. V. Myronchuk<sup>ID</sup><sup>A-D</sup>, O. M. Raznatovska<sup>ID</sup><sup>\*E,F</sup>

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

**Aim.** To analyze the effect of immunomodulator azoximer bromide on the serum cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) in the complex therapy for children with newly diagnosed tuberculosis (TB).

**Materials and methods.** The study included 51 newly diagnosed TB children, who were divided into 2 groups: 26 children received immunomodulator azoximer bromide (main group) in combined therapy with concurrent antimycobacterial therapy (AMBT) and 25 children were assigned to only AMBT (control group). The main group children received azoximer bromide (immunomodulator) adjunctive therapy for immunological changes correction concurrently with the standard AMBT: children under the age of 10 years – orally 6 mg twice a day, children aged over 10 years – 12 mg twice a day; the treatment course – 14 days. The serum cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) was examined on the basis of the Immunological Department in the Training Medical and Laboratory Center of ZSMU by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a device ELISA – reader Sirio S with respective kits (Bender MedSystems GmbH, Austria, pg/ml) before AMBT initiation and at the end of AMBT maintenance phase (MF). The study results were processed on a personal computer using the statistical package of the licensed program Statistica, version 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved, License No. JPZ8041382130ARCN10-J).

**Results.** At the AMBT initiation, newly diagnosed TB children of both groups showed a clear imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines towards pro-inflammatory ones with a predominance and high activity of Th1 type cellular immune response. The ratios of IL-2/IL-10 and IL-6/IL-10 pointed to the normalized balance in the regulatory system of pro- and anti-inflammatory cytokines in the main group children upon the MF of AMBT completion. The ratio of IL-2/IL-10 dropped 7.3-fold at the treatment completion relative to that at the initiation of treatment, however, compared to the control group at the end of treatment, it was 7.2 times less. The controls did not show significant on-treatment dynamics of the IL-2/IL-10 and IL-6/IL-10 ratios, the IL-2/IL-10 ratio was 12.8 times higher than in the healthy children group at the treatment completion.

**Conclusions.** The use of immunomodulator azoximer bromide in combination therapy for newly diagnosed TB children helps to normalize all cytokine profiles and the balance in the regulatory system of pro- and anti-inflammatory cytokines after the AMBT completion. Therefore, the effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in the treatment for newly diagnosed TB children is substantial, which would increase the AMBT effectiveness among this patient group as a whole.

## Key words:

tuberculosis, children, immunomodulator, cytokines.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (2), 187-190

## \*E-mail:

raznatovskaya@gmail.com

## Вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексній терапії дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники цитокінового профілю

Ю. В. Мирончук, О. М. Разнатовська

**Мета роботи** – проаналізувати вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексному лікуванні дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз (ТБ) на показники цитокінового профілю (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) у сироватці крові.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучили 51 дитину з новими випадками захворювання на ТБ, їх поділили на 2 групи: 26 хворих, які в комплексному лікуванні на тлі антимікобактеріальної терапії (АМБТ) отримували імуномодулятор азоксимеру бромід (основна група); 25 пацієнтів, які отримували тільки АМБТ (контрольна група). У дітей основної групи на тлі стандартної АМБТ для корекції імунологічних змін додатково застосовували азоксимеру бромід (імуномодулятор): у дітей віком до 10 років – внутрішньо по 6 мг двічі на добу, в дітей віком понад 10 років – по 12 мг двічі на добу; курс лікування – 14 днів. Дослідження показників цитокінового профілю (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) у сироватці крові здійснили на базі імунологічного відділу навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ методом твердофазного імуноферментного аналізу на обладнанні імуноферментний рідер Sirio S із застосуванням набору Bender MedSystems GmbH (Austria, пкг/мл) на початку АМБТ і по завершенню підтримувальної фази (ПФ) АМБТ. Результати дослідження опрацювали на персональному комп'ютері, використавши програму Statistica, версія 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J).

**Результати.** На початку АМБТ у дітей із новими випадками захворювання на ТБ обох груп визначали виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів із переважаючим та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету. Коефіцієнт IL-2/IL-10 після завершення лікування знизився в 7,3 раза щодо показника на початку лікування. Показник основної групи після завершення лікування у 7,2 раза нижчий порівняно контрольною групою. У контрольній групі вірогідну динаміку коефіцієнтів IL-2/IL-10 та IL-6/IL-10 у процесі лікування не спостерігали. Коефіцієнт IL-2/IL-10 після завершення лікування у 12,8 раза вищий, ніж у групі здорових дітей.

**Висновки.** Застосування імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексній терапії дітей із новими випадками захворювання на ТБ після завершення ПФ АМБТ сприяє нормалізації всіх показників цитокінового профілю з нормалізацією стану балансу в регуляторній системі про- та протизапальних цитокінів. Тому вплив імуномодулятора азоксимеру броміду в комплексній терапії дітей із новими випадками захворювання на туберкульоз на показники цитокінового профілю є вагомим, дає змогу підвищити ефективність антимікобактеріальної терапії в цього контингенту хворих загалом.

## Ключові слова:

туберкульоз, діти, імуномодулятор, цитокіни.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 187-190

According to the Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine [1], there was a 1.1 % increase in the incidence of tuberculosis (TB) among Ukrainian children aged 0–14 years (from 8.9 to 9.0 per 100 000) and a 5.3 % increase – among adolescents aged 15–17 years (from 19.0 to 20.0 per 100 000) in 2019. About 1 million children are diagnosed with TB worldwide annually, including 200 000 deaths [2]. Dodd P. J. et al. [3] have reported TB as a major cause of mortality among children younger than 5 years of age, especially if left untreated or improperly managed.

Today, pediatric phthysiology faces the most important challenge of increasing therapeutic efficacy. In the age pattern of different population categories, children with notable features of the disease clinical course and certain various alterations in an immunological status are of particular concern.

Cytokines are a group of polypeptide mediators involved in the formation and regulation of protective reactions in the human body [4]. The clinical picture, features of the course and consequences of TB was found to be associated with the severity of imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines [5,6].

There are data on a direct link between the clinical and immunological efficacy of combined treatment for patients with newly diagnosed infiltrative TB. For instance, increased activation of IL-6 gene expression correlates with hindered resorption of infiltrates in lung tissue and prolonged persistence of respiratory symptoms in patients, and IL-2 gene expression is associated with limited lung tissue damage. Based on the data obtained, the authors recommend timely estimating the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in order to administrate an appropriate immunocorrective therapy concurrently with antimycobacterial therapy (AMBT).

The relevance and diagnostic value of determining the levels of cytokines (both pro-inflammatory and anti-inflammatory) in infectious diseases to assess the severity and predict the disease course is evidenced by the scientific work of Yu. G. Prytulina et al. [7]. The authors emphasize the dynamic cytokine profile examination in the treatment process with a view to early correcting the identified changes.

Following a meta-analysis of current data, L. H. Gutiérrez-González et al. [8] concluded that the correct diagnosis of immunological changes, prognosis and the use of potential immunomodulators as adjunct therapy in TB would meet personalized treatment.

The drug azoximer bromide has an immunomodulatory effect and increases the body resistance to various infectious diseases. The mechanism of immunomodulatory action of the drug is based on direct activation of phagocytic cells and natural killers in addition to stimulation of antibody production. The use of this drug activates the monocyte-macrophage system resulting in enhanced migration of neutrophils into an inflammatory site, increases the activity of lysosomal enzymes, improves the ability of phagocytes to capture and kill microbial agents. Azoximer bromide restores immunity in secondary immunodeficiency states, thereby increasing the effectiveness and reducing the length of treatment.

Reviewing the existing literature, we have not found papers related to immunomodulator azoximer bromide effects

on the cytokine profile in TB children, that has determined the choose and relevance of a subject for a study.

## Aim

To analyze the effect of immunomodulator azoximer bromide on the serum cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) in the complex therapy for children with newly diagnosed TB.

## Materials and methods

The study included 51 newly diagnosed TB children, who were divided into 2 groups: 26 children received immunomodulator azoximer bromide (main group) in combined therapy with concurrent AMBT and 25 children were assigned to only AMBT (control group). The groups were matched by age, sex, AMBT regimen prescribed, and the specific process severity. A comparison group included 30 apparently healthy children.

The main group children received azoximer bromide (immunomodulator) adjunctive therapy for immunological changes correction concurrently with the standard AMBT: children under the age of 10 years – orally 6 mg twice a day, children aged over 10 years – 12 mg twice a day; the treatment course – 14 days.

The serum cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10) was examined on the basis of the Immunological Department in the Training Medical and Laboratory Center of ZSMU by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a device ELISA–reader Sirio S with respective kits (Bender MedSystems GmbH, Austria, pcg/ml) before AMBT initiation and at the end of AMBT maintenance phase (MF).

The study results were processed on a personal computer using the statistical package of the licensed program Statistica, version 13 (Copyright 1984–2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved, License No. JP-Z8041382130ARCN10-J). The normality of continuous data distribution was analyzed using the Shapiro–Wilk test [9]. Normally distributed data were assessed by Student's t-tests for single comparisons. Descriptive statistics of non-normally distributed parameters were presented as medians and interquartile ranges, Me (Q25; Q75) [10] and compared by Mann–Whitney tests [11,12]. A two-tailed P-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

Generalized clinical forms of TB (infiltrative and disseminated) prevailed among newly diagnosed TB children of both groups: 17 (65.3 %) persons of the main group and 18 (72.0 %) controls. The dynamic pattern of serum cytokine profiles (*Table 1*) in newly diagnosed TB children did not differ significantly between the group of combination therapy with immunomodulator azoximer bromide and the control one at the AMBT initiation. Nevertheless, a significant difference was found in both groups relative to the comparison group indicators. At the AMBT initiation, newly diagnosed TB children of both groups showed a clear imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines towards pro-inflammatory ones with a predominance and high activity of Th1 type cellular immune response.

**Table 1.** Dynamics of serum cytokines in newly diagnosed TB children on the immunomodulator azoximer bromide adjunctive therapy, Me (Q25; Q75)

Serum cytokine profile indicators, pcg/ml	Comparison group, n = 30	Control group, n = 25		Main group, n = 26	
		At the AMBT initiation	At the MF of AMBT completion	At the AMBT initiation	At the MF of AMBT completion
IL-6	1.58 (1.45; 1.78)	0.10 (0.05; 0.19)*	0.09 (0.07; 0.13)*	0.12 (0.07; 0.19)*	1.48 (0.79; 1.69)**
IL-4	1.74 (1.54; 1.94)	0.67 (0.36; 1.01)*	0.78 (0.45; 1.31)*	0.70 (0.36; 1.12)*	1.72 (1.03; 2.06)**
IL-2	0.30 (0.24; 0.35)	1.73 (1.09; 4.12)*	1.22 (0.95; 2.01)*	1.52 (1.05; 2.65)*	0.36 (0.22; 1.29)**
IL-10	3.47 (2.88; 3.68)	0.94 (0.41; 1.69)*	0.75 (0.41; 1.01)*	0.94 (0.37; 1.78)*	3.56 (2.21; 4.26)**

\*: indicators with significant difference relative to the comparison group ( $P < 0.05$ ); \*: significant difference of the indicator at the MF of AMBT completion compared with that at the AMBT initiation ( $P < 0.05$ ); \*\*: indicators with significant difference between the main and control groups ( $P < 0.05$ ).

**Table 2.** Dynamics of the cytokine ratios in newly diagnosed TB children on the immunomodulator azoximer bromide adjunctive therapy, Me (Q25; Q75)

Cytokine ratio indicators, r. u.	Comparison group, n = 30	Control group, n = 25		Main group, n = 26	
		At the AMBT initiation	At the MF of AMBT completion	At the AMBT initiation	At the MF of AMBT completion
IL-6/IL-10	0.49 (0.39; 0.54)	0.11 (0.03; 0.22)*	0.13 (0.08; 0.19)*	0.12 (0.06; 0.25)*	0.34 (0.19; 0.44)**
IL-2/IL-10	0.13 (0.06; 0.11)	1.56 (0.96; 5.08)*	1.67 (0.98; 2.95)*	1.70 (0.67; 3.67)*	0.23 (0.05; 0.47)**

\*: indicators with significant difference relative to the comparison group ( $P < 0.05$ ); \*: significant difference of the indicator at the MF of AMBT completion compared with that at the AMBT initiation ( $P < 0.05$ ); \*\*: indicators with significant difference between the main and control groups ( $P < 0.05$ ).

The serum IL-6 concentration in the main group children at the MF of AMBT completion was 1.48 (0.79; 1.69) pcg/ml, that did not differ significantly from the comparison group (1.58 (1.45; 1.78)) pcg/ml) and it was 12.3 times ( $P < 0.01$ ) higher than that at the treatment initiation, and 16.4 times higher ( $P < 0.02$ ) as compared to the control group (0.09 (0.07; 0.13) pcg/ml).

The serum IL-4 level in the main group children significantly increased 2.4-fold (1.72 (1.03; 2.06) pcg/ml) compared to that at the treatment initiation (0.70 (0.36; 1.12) pcg/ml,  $P < 0.000003$ ), being 2.20-fold higher ( $P < 0.0003$ ) than in the control group at the MF of AMBT completion (0.78 (0.45; 1.31) pcg/ml). The serum level of IL-4 did not differ significantly between the main and comparison groups.

The serum concentration of IL-10 in the main group children did not differ significantly from that in healthy children at the treatment completion (3.56 (2.21; 4.26) pcg/ml vs. 3.47 (2.88; 3.68) pcg/ml;  $P > 0.05$ ), but it was 3.7-fold higher ( $P < 0.000001$ ) than that at the treatment initiation (0.94 (0.37; 1.78) pcg/ml) and 4.7 times ( $P < 0.000001$ ) as high as that of the control group at the MF of AMBT completion (0.75 (0.41; 1.01) pcg/ml).

Nor were there significant differences in the serum IL-2 concentration between the main group and healthy children at the treatment completion (0.36 (0.22; 1.29) pcg/ml vs. 0.30 (0.24; 0.35) pcg/ml,  $P < 0.01$ ). Meanwhile, it was 4.2-fold significantly decreased compared to that at the treatment initiation (0.36 (0.22; 1.29) pcg/ml) vs. 1.52 (1.05; 2.65) pcg/ml;  $P < 0.01$ ), which was 3.4 times ( $P < 0.02$ ) as low as in the control group at the MF of AMBT completion (1.22 (0.95; 2.01) pcg/ml).

The control group children did not show significant changes in the cytokine profile at the AMBT course completion. Indeed, a downward trend in the serum IL-2 concentration by 1.4 times was revealed at the treatment completion (1.22 (0.95; 2.01) pcg/ml vs. 1.73 (1.09; 4.12) pcg/ml;  $P > 0.05$ ), which was 4 times ( $P < 0.0005$ ) the indicator of healthy children (0.30 (0.24; 0.35) pcg/ml). The serum concentrations of IL-6 and IL-4 remained almost at the same level as determined at the treatment initiation, which was 17.5 times ( $P < 0.000001$ ) and 2.2 times ( $P < 0.000001$ ) less, respectively, than those in the healthy group children.

A further decrease in the serum concentration of IL-10 was found among the controls at the treatment completion, as it was 4.6 times less than that in the comparison and main groups (0.75 (0.41; 1.01) pcg/ml vs. 3.47 (2.88; 3.68) pcg/ml and 3.56 (2.21; 4.26) pcg/ml, respectively;  $P < 0.0003$ ).

The ratios of IL-2/IL-10 and IL-6/IL-10 (Table 2) pointed to the normalized balance in the regulatory system of pro- and anti-inflammatory cytokines in the main group children upon the MF of AMBT completion. In this vein, the IL-6/IL-10 ratio in the main group did not differ significantly from that in healthy children at the completion of AMBT course, but it was 2.8 times increased compared to that at the treatment initiation (0.34 (0.19; 0.44) r. u. vs. 0.12 (0.06; 0.25) r. u.,  $P < 0.01$ ), being 2.8 times ( $P < 0.01$ ) as high as in the control group upon the MF of AMBT completion (0.13 (0.08; 0.19) r. u.).

The ratio of IL-2/IL-10 dropped 7.3-fold at the treatment completion relative to that at the treatment initiation (0.23 (0.05; 0.47) r. u. vs. 1.70 (0.67; 3.67) r. u.,  $P < 0.02$ ) in the main group, but still remained 1.7 times as high ( $P < 0.01$ ) as in the comparison group (0.13 (0.06; 0.11) r. u.), however, compared to the control group at the end of treatment, it was 7.2 times less (0.23 (0.05; 0.47) r. u. vs. 1.67 (0.98; 2.95) r. u.,  $P < 0.007$ ). The controls did not show significant on-treatment dynamics of the IL-2/IL-10 and IL-6/IL-10 ratios, the IL-2/IL-10 ratio was 12.8 times higher than in the healthy children group (1.67 (0.98; 2.95) r. u. vs. 0.13 (0.06; 0.11) r. u.,  $P < 0.007$ ) at the treatment completion.

## Discussion

As is seen from the results, newly diagnosed TB children were characterized by the imbalance in the regulatory system of pro- and anti-inflammatory cytokines with the predominance of Th1 type cellular immune response at the AMBT initiation. Moreover, most children of both TB groups were diagnosed with the generalized clinical forms of the disease (65.3 % and 72.0 %). According to the literature, regardless of the clinical form, generalized destructive TB is accompanied by a clear quantitative predominance of B-lymphocytes with stressed functional activity as well as a predominantly Th2 type cellular response.

Kolosova A. et al. reported the following manifestations of cytokine-mediated suppression of the Th1 immune response in TB patients: hypersecretion of IL-10 (infiltrative form of the specific process) and IL-4 (disseminated form) along with IL-2 deficiency.

Kuzhko M. et al. [13] studying the cytokine profile in newly TB diagnosed patients found an active Th1 immune response (increased serum levels of IL-2 and IFN- $\gamma$ ) with reduced Th2 activity (IL-4 and IL-10) at the treatment initiation. Upon the intensive phase of AMBT completion (2 months after), the opposite changes were revealed: activated Th2 immune response and suppressed Th1 immune response.

We have found the predominance and high activity of Th1 type cellular immune response in newly diagnosed TB children who received only AMBT throughout the course of treatment and upon its completion. This fact has been well reflected in the literature [5].

The researchers demonstrated a tendency to restore balance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines on the AMBT, but none of the cytokine indices returned to normal levels, requiring additional immunocorrective therapy. However, found normal serum levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ ) in young TB children (under 3 years of age) and older (16–17 years of age) after 3 months of using only AMBT.

The results of our work suggest that the use of immunomodulator azoximer bromide in combination therapy for newly diagnosed TB children helps to normalize all cytokine profiles and the balance in the regulatory system of pro- and anti-inflammatory cytokines after the AMBT completion. To sum up, the findings have found scientific evidence reported in the literature, but there is also a sufficient number of papers which are contrary to the data obtained.

## Conclusions

The use of immunomodulator azoximer bromide in combination therapy for newly diagnosed TB children helps to normalize all cytokine profiles and the balance in the regulatory system of pro- and anti-inflammatory cytokines after the AMBT completion. The clear imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines towards pro-inflammatory ones with the predominance and high activity of Th1 type cellular immune response is the characteristic of TB children receiving only AMBT at the treatment course completion. Therefore, the effect of immunomodulator azoximer bromide on the cytokine profile in the treatment for newly diagnosed TB children is substantial, which would increase the AMBT effectiveness among this patient group as a whole.

**Prospects for further research.** To study the effect of the immunomodulator azoximer bromide on the effectiveness of complex therapy for newly diagnosed TB children.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.12.2021  
Після доопрацювання / Revised: 11.01.2022  
Прийнято до друку / Accepted: 24.01.2022

## Information about authors:

Myronchuk Yu. V., MD, Assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4608-2991](https://orcid.org/0000-0002-4608-2991)

Raznatovska O. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2252-9063](https://orcid.org/0000-0003-2252-9063)

## Відомості про авторів:

Мирончук Ю. В., асистентка каф. фтизіатрії та пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Разнатовська О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фтизіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## References

- [1] Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2021). *Statystyka z tuberkulozu [Tuberculosis statistics]*. <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/tuberkuloz/statistika-z-tb> [in Ukrainian].
- [2] Jenkins, H. E., Yuen, C. M., Rodriguez, C. A., Nathavitharana, R. R., McLaughlin, M. M., Donald, P., Marais, B. J., & Becerra, M. C. (2017). Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 17(3), 285-295. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30474-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30474-1)
- [3] Dodd, P. J., Yuen, C. M., Sismanidis, C., Seddon, J. A., & Jenkins, H. E. (2017). The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *The Lancet. Global Health*, 5(9), e898-e906. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30289-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30289-9)
- [4] Druszczynska, M., Seweryn, M., Wawrocki, S., Kowalewska-Pietrzak, M., Pankowska, A., & Rudnicka, W. (2021). Cytokine Biosignature of Active and Latent Mycobacterium Tuberculosis Infection in Children. *Pathogens*, 10(5), Article 517. <https://doi.org/10.3390/pathogens10050517>
- [5] Piskur, Z. I., Mykolyshyn, L. I., Platonova, I. L., & Lapovets, L. Ye. (2017). Osoblyvosti tsytokinovoho spektra IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-10 i TNF- $\alpha$  u ditei, khvorykh na tuberkuloz [Peculiarities of cytokine spectrum IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-10 and TNF- $\alpha$  in children with tuberculosis]. *Tuberkuloz, lehenivi khvoroby, VIL-infektsiia*, (1), 42-47. [in Ukrainian].
- [6] Hemingway, C., Berk, M., Anderson, S. T., Wright, V. J., Hamilton, S., Eleftherohorinou, H., Kafourou, M., Goldgof, G. M., Hickman, K., Kampmann, B., Schoeman, J., Eley, B., Beatty, D., Pienaar, S., Nicol, M. P., Griffiths, M. J., Waddell, S. J., Newton, S. M., Coin, L. J., Relman, D. A., ... Levin, M. (2017). Childhood tuberculosis is associated with decreased abundance of T cell gene transcripts and impaired T cell function. *PLOS ONE*, 12(11), Article e0185973. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185973>
- [7] Pritulina, Yu. G., Krivoruchko, I. V., Shentsova, V. V., Fil, G. V., Astapchenko, D. S., & Sakharova, L. A. (2014). Prakticheskaya znachimost' analiza tsytokinovogo profilya pri ryade infektsionnykh zabojevanii [The practical significance of cytokine profile analysis of in a number of infectious diseases]. *Aktualna infektologiya*, (1), 40-44. [in Russian].
- [8] Gutiérrez-González, L. H., Juárez, E., Carranza, C., Carreto-Binaghi, L. E., Alejandre, A., Cabello-Gutiérrez, C., & Gonzalez, Y. (2021). Immunological Aspects of Diagnosis and Management of Childhood Tuberculosis. *Infection and Drug Resistance*, 14, 929-946. <https://doi.org/10.2147/IDR.S295798>
- [9] Le Boedec, K. (2016). Sensitivity and specificity of normality tests and consequences on reference interval accuracy at small sample size: a computer-simulation study. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(4), 648-656. <https://doi.org/10.1111/vcp.12390>
- [10] Vetter, T. R. (2017). Descriptive Statistics: Reporting the Answers to the 5 Basic Questions of Who, What, Why, When, Where, and a Sixth, So What? *Anesthesia & Analgesia*, 125(5), 1797-1802. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002471>
- [11] Bishara, A. J., & Hittner, J. B. (2012). Testing the significance of a correlation with nonnormal data: Comparison of Pearson, Spearman, transformation, and resampling approaches. *Psychological Methods*, 17(3), 399-417. <https://doi.org/10.1037/a0028087>
- [12] Bakker, M., & Wicherts, J. M. (2014). Outlier removal, sum scores, and the inflation of the type I error rate in independent samples t tests: The power of alternatives and recommendations. *Psychological Methods*, 19(3), 409-427. <https://doi.org/10.1037/met0000014>
- [13] Kuzhko, M. M., Butov, D. O., Stepanenko, H. L., Hrynishyna, O. O., & Maksymenko, O. A. (2012). Vplyv tsytokiniv na moduliatsiiu monoklonalnykh antytili krovi u khvorykh iz vpershe diahnostovanykh tuberkulozom lehen [Effect of cytokines on the modulation of the blood monoclonal antibodies in patients with new-onset pulmonary tuberculosis]. *Tuberkuloz, lehenivi khvoroby, VIL-infektsiia*, (3), 29-32. [in Ukrainian].



## COVID-19-асоційований мультисистемний запальний синдром у дітей: гастроінтестинальні прояви

I. Ю. Авраменко  \*<sup>1,A-E</sup>, Н. С. Косминіна  <sup>1,B,C,F</sup>, У. Є. Підвальна  <sup>1,C-F</sup>, Н. Р. Баса  <sup>2,B,D,E</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, <sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня», 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** – аналіз перебігу асоційованого з SARS-Cov-2 мультисистемного запального синдрому з гастроінтестинальними розладами порівняно з мультисистемним запальним синдромом (MIS-C) без шлунково-кишкових проявів у дітей Львівської області.

**Матеріали та методи.** Здійснили аналіз медичних карт стаціонарного хворого дітей віком до 15 років, які перебували на лікуванні в КНП ЛОР ОДКЛ «ОХМАТДИТ» із діагнозом MIS-C, асоційований із SARS-Cov-2.

**Результати.** Гастроінтестинальні прояви MIS-C, асоційованого з SARS-Cov-2, спостерігали в 52,38 % дітей, з-поміж інших симптомів у цій групі пацієнтів зафіксували головний біль і кашель. Рівні специфічного до SARS-Cov-2 IgG вірогідно не відрізнялися в дітей зі шлунково-кишковими симптомами та без них. Натомість у пацієнтів із MIS-C без шлунково-кишкових проявів частіше спостерігали дисфункцію міокарда, і це потребувало тривалішої госпіталізації. Діти з гастроінтестинальними проявами MIS-C частіше мали ожиріння.

**Висновки.** Тяжкість клінічного перебігу асоційованого з SARS-Cov-2 мультисистемного запального синдрому не залежить від важкості та часу, який минув після перенесеної гострої коронавірусної хвороби, і не пов'язаний із гастроінтестинальними проявами, що виявили в 52,38 % пацієнтів. Кашель, головний біль навіть без типових для MIS-C проявів (висип, зміни склер і набряки кінцівок) можуть бути симптомами, що дають змогу хірургу замислитися над консервативним веденням пацієнта із синдромом гострого живота. MIS-C, асоційований із SARS-Cov-2, необхідно включити у клінічний протокол гострого апендициту в дітей.

**Ключові слова:** COVID-19, синдром мультисистемної запальної відповіді, MIS-C, асоційований з COVID-19, PIMS-TS, діти.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 191-196

\*E-mail: [isavulaavramenko@gmail.com](mailto:isavulaavramenko@gmail.com)

### Gastrointestinal manifestations of COVID-19-associated multisystem inflammatory response syndrome in children

I. Yu. Avramenko, N. S. Kosmyrina, U. Ye. Pidvalna, N. R. Basa

**Aim:** analysis of the course of SARS-Cov-2-associated multisystem inflammatory response syndrome (MIS-C) with gastrointestinal disorders in comparison with MIS-C without gastrointestinal manifestations in children of the Lviv region.

**Materials and methods.** Analysis of medical records of children under the age of 15 years who were treated at the CNE LRC LRCCH "OХМАТDYT" with a diagnosis of MIS-C associated with SARS-Cov-2.

**Results.** Gastrointestinal manifestations of MIS-C associated with SARS-Cov-2 were observed in 52.38 % of children, and other symptoms in this group of patients included headache and cough. Levels of specific SARS-Cov-2 IgG did not differ significantly in children with and without gastrointestinal symptoms. In contrast, patients with MIS-C without gastrointestinal manifestations were more likely to have myocardial dysfunction, requiring longer hospitalization. Children with gastrointestinal manifestations of MIS-C were more likely to be obese.

**Conclusions.** The severity of the clinical course of multi-inflammatory systemic response syndrome associated with SARS-Cov-2 did not depend on the severity and time elapsed since acute coronavirus disease and was not associated with gastrointestinal manifestations, which were observed in 52.38 % of patients. Cough and headache, even in the absence of such typical MIS-C manifestations as rash, scleral changes and swelling of the extremities, could be symptoms allowing a surgeon to think about conservative management of a patient with acute abdominal syndrome. MIS-C associated with SARS-Cov-2 should be included in clinical protocol guiding management of acute appendicitis in children.

**Key words:** COVID-19, systemic inflammatory response syndrome, COVID-19 related, MIS-C associated with COVID-19, PIMS-TS, children.

Запорізьке медичне журналі. 2022; 24 (2), 191-196

Пандемія коронавірусної інфекції 2019–2021 рр. об'єднала людство в пошуку ефективних методів діагностики, лікування та профілактики цієї інфекції. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в Європі станом на 19.07.2021 р. зафіксовано 58 558 098 випадків інфекції, спричиненої коронавірусом SARS-Cov-2 (SARS-Cov-2) [1], а згідно з повідомленнями ЮНІСЕФ, понад 8700 дітей і підлітків померли від COVID-19, що становить 0,3 % від 2,7 мільйона смертей від COVID-19 у 78 країнах [2].

У квітні 2020 р. з'явилися повідомлення про асоційований із SARS-Cov-2 мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), який характеризується гарячкою та поліорганичним ураженням, часто з порушенням гемодинаміки [3]. За клінічними проявами MIS-C подібний до хвороби Кавасакі, однак встановлено, що це окрема нозологічна одиниця. З-поміж найбільш характерних клінічних проявів цього синдрому відзначимо ураження легень, міокарда, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), шкірні та неврологічні симптоми. За даними деяких авто-

рів, найпоширенішими при MIS-C є гастроінтестинальні прояви, їх виявляють у 50–87 % дітей [4,5]. Абдомінальний синдром часто імітує гострий живіт, становлячи серйозну діагностичну проблему для педіатрів і дитячих хірургів, коли пацієнт не має катаральних симптомів.

## Мета роботи

Аналіз перебігу асоційованого з SARS-Cov-2 мульти-системного запального синдрому з гастроінтестинальними розладами порівняно з мультисистемним запальним синдромом без шлунково-кишкових проявів у дітей Львівської області.

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили з вересня 2020 р. до травня 2021 р. Демографічні, епідеміологічні й особисті дані, клінічні показники, результати лабораторно-інструментальних досліджень зібрані шляхом аналізу медичних карт стаціонарного хворого 21 дитини віком до 15 років. Усі діти перебували на лікуванні в КНП ЛОР ОДКП «ОХМАТДИТ» із діагнозом MIS-C, асоційований із SARS-Cov-2.

Діагноз коронавірусної інфекції підтверджено за допомогою тесту полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення РНК вірусу SARS-Cov-2 у взятому з носа та горла матеріалі. Дослідження здійснили в ДУ «Львівський обласний центр контролю та профілактики захворювань МОЗ України» за допомогою K653, набору реагентів для виявлення РНК коронавірусу SARS-Cov-2 методом ПЛР у реальному часі (НБП «Хема», Україна). Зв'язок із перенесеним захворюванням доведено виявленням специфічних до SARS-Cov-2 антитіл у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою автоматичного аналізатора ELx800 (BioTek Instruments Inc, США) та з використанням тест-систем для якісного та напівкількісного визначення антитіл класу IgG для коронавірусу SARS-Cov-2.

Лабораторні дослідження здійснили в лабораторії КНП ЛОР ОДКП «ОХМАТДИТ». Загальний аналіз крові виконали за допомогою гематологічного аналізатора H18 LIGHT і реактивів фірми SFRI (Франція). С-реактивний білок (СРБ) визначили, застосувавши латекс тест (С-reactive protein (CRP) – slide фірми BioSystem S. A., Іспанія), а рівні креатиніну (Liquick Cor-CREATININE фірми PZ Cormay, Польща) та трансаміназ (Liquick Cor-ASAT, Liquick Cor-ALAT, фірми PZ Cormay S. A., Польща) досліджували за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора DS-161 фірми Sinnova, КНР).

Трансторакальну ехокардіографію (ЕХОКГ) здійснили на апараті Esaote MyLab 25 Gold (Італія).

Для кращого розуміння особливостей перебігу MIS-C дітей поділили на дві групи: перша (I) – 11 (52,38 %) дітей із гастроінтестинальними проявами MIS-C, друга (II) – 10 (47,62 %) пацієнтів із MIS-C без симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. У I групу залучили дітей, у котрих захворювання супроводжувалося болем у животі – 9/11 (81,82 %), діареєю – 7/11 (63,64 %), блювотою – 9/11 (81,82 %). У 2/11 (18,18 %) пацієнтів спостерігали лише сильний біль у животі, у 7/11 (63,64 %) дітей біль у животі поєднувався з діареєю та/

або блювотою, у 2/11 (18,18 %) хворих захворювання дебютувало діареєю та блювотою. До I групи дослідження не включали пацієнтів, які скаржилися на нудоту чи блювоту на тлі гіпертермічного синдрому.

Усі результати статистично опрацювали за допомогою програмного забезпечення Excel і пакетів Microsoft Office 2016. Кількісні ознаки наведені як  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  середня похибка середньої величини). Вірогідність різниці між групами визначали методом  $\chi^2$  Пірсона або методом Фішера.

Анонімність особистих даних пацієнтів збережена методом нумерації у хронологічному порядку за часом госпіталізації.

Дослідження виконали згідно з вимогами біоетики, що наведені в Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» та «Загальної декларації з біоетики та прав людини» (ЮНЕСКО), схвалене комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, протокол № 8 від 23 листопада 2020 р. Батьки всіх пацієнтів дали письмову згоду на обстеження дітей і публікацію результатів дослідження.

## Результати

Під спостереженням перебувала 21 дитина: 9 хлопців і 12 дівчат (хлопчики : дівчатка 1,00 : 1,33). Вік дітей становив 1–15 років (середній вік –  $7,52 \pm 0,92$  року); дітей віком 1–5 років – 8 (38,10 %), 6–10 років – 9 (42,86 %), 11–15 років – 4 (19,04 %) пацієнтів. Під час надходження в лікарню 4 (19 %) дітей мали позитивний ПЛР-тест, у 17 (81 %) зафіксували підвищену концентрацію антитіл класу IgG ( $3,361 \pm 0,710$ ) до SARS-Cov-2 та коронавірусну інфекцію в анамнезі. Через 14–20 днів після перенесеної в легкій формі коронавірусної інфекції з діагнозом MIS-C госпіталізували 5/17 (29,5 %) дітей, 9/17 (52,9 %) надійшли через 30–50 днів, 3/17 (17,6 %) – більше ніж через 50 днів. MIS-C дебютував у всіх пацієнтів із фебрильною гарячкою, до 5 дня хвороби госпіталізували 10/21 (47,62 %) дітей, ще 11/21 (52,38 %) – на 6–10 дні лихоманки.

Гастроінтестинальні симптоми зафіксували у 11/21 (52,38 %) дітей. Середній вік пацієнтів I групи становив  $8,82 \pm 1,38$  року, а II –  $6,10 \pm 1,07$  року. У дебюті захворювання 9/21 (42,9 %) дітей скаржилися на сильний спастичний або тупий розлитий біль у животі. У такої самої кількості хворих (9/21 – 42,9 %) діагностували блювоту, в 7/21 (33,33 %) дітей – короткочасну (1–2 дні) діарею без домішок крові.

Усім пацієнтам I групи здійснили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини і виявили помірну гепатомегалію в 4/11 (36,4 %) дітей, набряк і реактивні зміни підшлункової залози у 3/11 (27,3 %), незначне збільшення селезінки в 1/11 (9,1 %) дитини. У 2/11 (18,2 %) дітей під час УЗД візуалізовано випіт у черевній порожнині: в одній (9,1 %) дитини – у правій здухвинній ділянці, а також розширені петлі кишківника; в іншій (9,1 %) – в підпечінковому просторі та біля верхнього полюса селезінки. Двох (18,2 %) пацієнтів цієї групи

спочатку направили в хірургічне відділення через наявність симптомів гострого живота. Один (9,11 %) хлопчик, в якого під час УЗД виявили збільшені мезентеріальні лімфатичні вузли, після антибактеріальної терапії переведений у педіатричне відділення, де диференціальний діагноз включав і виразково-некротичний коліт, який не підтвердився. Одна (9,1 %) трирічна дівчинка прооперована з приводу гострого апендициту, оскільки висновок УЗД – гострий апендицит, апендикулярний абсцес?, а вік дитини не давав змоги отримати переконливі клінічні дані. Діагноз після операції: первинний перитоніт, вторинно змінений катаральний апендицит.

Тільки 1/11 (9,1 %) дитина I групи під час госпіталізації мала позитивний ПЛП-тест до SARS-Cov-2, у II групі таких дітей було 3/10 (30 %).

Серед супутніх захворювань ожиріння діагностували в 3/11 (27,3 %) дітей I групи, в 1/10 (10 %) пацієнта II групи ( $p \leq 0,05$ ). Перебіг захворювання в дітей з ожирінням був тяжчим, зумовлював тривалішу госпіталізацію.

Здійснили аналіз клінічних проявів хвороби та лабораторно-інструментальних показників дітей обох груп дослідження. Здебільшого в дітей, окрім лихоманки, спостерігали клінічні прояви: нежить, кашель, задишку, висип, ін'єкцію судин склер, гіперемію губ і язика, шийну лімфаденопатію, набряки кистей і стоп, біль голови та м'язів, загальну слабкість і патологічну сонливість (табл. 1).

У дітей I групи вірогідно частіше визначали кашель, головний біль ( $p \leq 0,05$ ), а в дітей II групи – задишку, гіперемію губ та язика. Висипання, набряк кистей і стоп, ін'єкцію склер, нежить, пальпаторно виявлені лімфатичні вузли розміром понад 1 см, біль м'язів та, особливо, м'язів потилиці (іноді визначали як ригідність), загальну слабкість і патологічну сонливість однаково часто діагностували в обох групах спостереження.

У дітей I групи поліпшення клінічного стану зафіксували на 2–10 день госпіталізації ( $4,80 \pm 0,69$ ), а у дітей II групи – на 2–13 ( $8,80 \pm 3,68$ ) ( $p > 0,05$ ). Отже, тривалість лікування дітей I групи становила  $12,55 \pm 1,44$  дня, II групи –  $17,5 \pm 7,0$  дня ( $p > 0,05$ ).

Розмірковуючи над тим, чи залежить перебіг захворювання від концентрації специфічних антитіл класу IgG, порівняли цей показник у групах дослідження. У дітей I групи концентрація антитіл класу IgG до SARS-Cov-2 становила  $3,31 \pm 0,75$  г/л, вірогідно не відрізнялася ( $p > 0,05$ ) від значення IgG до SARS-Cov-2 в дітей II групи ( $2,99 \pm 0,96$  г/л).

Лабораторні показники в дітей обох груп мали подібні значення, крім того, що в пацієнтів I групи виявили дещо вищий рівень СРБ (табл. 2).

Оскільки MIS-C характеризується ураженням серця, вважали за доцільне дослідити ехокардіографічні зміни в дітей обох груп. У дітей II групи вірогідно частіше виявляли дисфункцію лівого шлуночка ( $p \leq 0,05$ ) – сегментарні порушення скоротливості та лінійне розширення коронарних артерій (табл. 3). У 2/11 (18,18 %) дітей I групи зафіксували випіт у порожнині перикарда без змін коронарних артерій. В однієї дівчинки, якій виконали апендектомію, під час УЗД виявили до 100 мл рідини у плевральних порожнинах і правій здухвинній ділянці.

Протокол лікування дітей із MIS-C відповідав протоколу «Надання медичної допомоги для лікування

Таблиця 1. Клінічна характеристика MIS-C

Клінічні прояви	I група (n = 11)		II група (n = 10)	
	n	%	n	%
Нежить	2	18,2 %	2	20 %
Кашель	5	45,5 %*	0	0 %
Задишка	1	9,2 %	3	30 %
Висип	9	81,8 %	8	80 %
Ін'єкція склер	9	81,8 %	8	80 %
Гіперемія губ і язика	1	9,19 %	3	30 %
Шийна лімфаденопатія	4	36,4 %	3	30 %
Набряк кистей і стоп	8	72,7 %	6	60 %
Біль голови	4	36,4 %*	0	0 %
Біль м'язів	5	45,5 %	5	50 %
Загальна слабкість	11	100,0 %	9	90 %
Патологічна сонливість	7	63,6 %	6	60 %

\*: вірогідна різниця за методом Фішера ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Лабораторна характеристика MIS-C

Показники, одиниці вимірювання	I група (n = 11)	II група (n = 10)	Разом (n = 21)
Лейкоцити, $10^9$ /л	$19,84 \pm 3,32$	$17,60 \pm 3,31$	$19,25 \pm 2,11$
Нейтрофіли, $10^9$ /л	$17,60 \pm 2,73$	$15,51 \pm 2,59$	$16,61 \pm 1,8$
Лімфоцити, $10^9$ /л	$1,82 \pm 0,35$	$2,69 \pm 0,65$	$2,35 \pm 0,37$
Гемоглобін, г/л	$108,73 \pm 3,6$	$102,50 \pm 3,88$	$105,76 \pm 2,66$
Тромбоцити, $10^9$ /л	$156,20 \pm 22,6$	$161,70 \pm 29,65$	$159,00 \pm 18,30$
Креатинін, $\mu\text{моль/л}$	$96,97 \pm 12,3$	$81,93 \pm 12,63$	$89,81 \pm 8,64$
АЛТ, Од/л	$36,28 \pm 6,86$	$39,24 \pm 9,55$	$39,06 \pm 5,61$
АСТ, Од/л	$46,30 \pm 5,59$	$51,40 \pm 10,96$	$48,73 \pm 5,85$
СРБ, мг/л	$165,00 \pm 18,72$	$127,66 \pm 28,62$	$147,62 \pm 11,40$

Таблиця 3. Ехокардіографічні зміни MIS-C

Показники, одиниці вимірювання	I група (n = 11)	II група (n = 10)
ФВ лівого шлуночка, %	$64,09 \pm 2,47$ (49–74)	$59,4 \pm 4,21$ (26–74)
Дисфункція лівого шлуночка, n (%)	1 (9,09 %)*	4 (40,00 %)
Мітральна недостатність, n (%)	4 (36,40 %)	3 (30,00 %)
Дилатація/аневризми коронарних артерій, n (%)	2 (18,18 %)	3 (30,00 %)

\*: вірогідна різниця за методом  $\chi^2$  Пірсона ( $p < 0,05$ ).

коронавірусної хвороби (COVID-19)» від 20.09.2021 р. [6]. Внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg) із 5 до 10 дня захворювання отримали 20 (95,2 %) пацієнтів. Одну (4,8 %) дівчину з II групи не лікували IVIg (матір не надала згоду). Введення IVIg у дозі 1 г/кг здійснили 6/11 (54,55 %) дітям із I групи та 4/10 (40,00 %) – з II групи дослідження. Тривалість інфузії – від 6 до 12 годин.

Надалі за позитивною клінічною та лабораторно-інструментальною динамікою проявів захворювання, тобто при ліквідації гарячки та зменшенні вираженості симптомів захворювання, тенденції до зниження маркерів запалення та за відсутності ехокардіографічних змін коронарних артерій, збереженій скоротливій здатності міокарда, лікування IVIg у цих дітей завершили. Втім 5/11 (45,45 %) пацієнтів I групи та 5/10 (50,00 %) пацієнтів II групи потребували повторного введення IVIg. Сумарна терапевтична доза в цих дітей становила 2 г/кг. Повторне введення IVIg зумовлене тяжкістю стану, змінами коронарних артерій чи стійкою гарячкою, симптомами MIS-C.

Усі діти протягом 3–7 днів парентерально отримували дексаметазон у дозі 2 мг/кг/добу й антибактеріальну терапію.

Аспірин призначали диференційовано. При важкому стані та за наявності ехокардіографічних змін коронарних артерій чи зниженої скоротливості міокарда лівого шлуночка, а також при доволі схожій до повної форми хвороби Kawasaki клінічній картині застосовували дозу аспірину 30–50 мг/кг, надалі її знижували до 3–5 мг/кг. Таке лікування отримали 5/11 (45,46 %) дітей I групи і 3/10 (30 %) пацієнтів II групи. Інші 13/21 (61,91 %) пацієнтів відразу розпочали терапію аспірином у дозі 3–5 мг/кг: 6 (54,55 %) дітей I групи і 7 (70,00 %) хворих II групи.

## Обговорення

Ураження ШКТ, асоційоване з SARS-Cov-2, описане й у дорослих, і в дітей [7,8]. Появу цих симптомів можна пояснити кількома механізмами. Відомо про можливість зв'язувати рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE 2), що регулює процес запалення в організмі людини, спайк-білок SARS-Cov-2. ACE 2 рецептори експресуються не тільки клітинами дихальних шляхів, але й ентероцитами й ендотелієм судин.

Тому, по-перше, варто розглянути ймовірність безпосереднього ураження вірусом ентероцитів, що підтверджено виявленням вірусу SARS-Cov-2 у калі впродовж тривалішого періоду і навіть при негативному результаті ПЛП у матеріалі з дихальних шляхів [9,10]. По-друге, ендотелій судин, зокрема судин ШКТ, після зв'язування з SARS-Cov-2 спричиняє вазоконстрикцію, що призводить до набряку, стимуляції гіперкоагуляції. Отже, гастроінтестинальні симптоми можуть виникати і внаслідок безпосереднього запалення епітелію кишківника [11–13], і в результаті ішемії, що спричинена васкулітом [14].

У нашому дослідженні початок захворювання, крім гарячки, майже в половини пацієнтів із MIS-C характеризувався гастроінтестинальними симптомами: спастичним або тупим болем у животі, блювотою. Ці дані збігаються з результатами дослідження S. Lawrensia et al. [15].

Консультації хірурга потребували двоє пацієнтів. У одному випадку хірург обрав консервативний підхід і призначив антибактеріальну терапію. Іншій трирічній пацієнтці виконали апендектомію, незважаючи на наявність ознак MIS-C (фебрильна гарячка протягом 7 днів, випіт у плевральних порожнинах і порожнині перикарда). Вік дитини створив додаткові діагностичні труднощі для фізикального обстеження, а тому вирішальне значення для хірургів мав висновок УЗД про те, що візуалізовано деструктивно змінений апендикс. Подібні результати ультразвукової діагностики апендициту опублікувала група авторів на чолі з M. Cabrero-Hernandez [16]. Toubiana J. et al. описали результати обстеження 21 пацієнта з MIS-C і шлунково-кишковими проявами. У 4 пацієнтів під час УЗД виявили випіт у черевній порожнині. Двох дітей прооперували через наявність симптомів гострого живота [17]. У фаховій літературі повідомляють: при візуалізації черевної порожнини в дітей із MIS-C та абдомінальним синдромом виявляли мезентеріальний

аденіт, ілеїт або коліт [18–20]. Отже, особливо важливим є комплексний підхід до пацієнта з абдомінальним синдромом. Гастроінтестинальні симптоми в поєднанні з гарячкою, ураженням респіраторного тракту (кашель) чи серця, а також підтверджений причинно-наслідковий зв'язок із SARS-Cov-2 повинні бути вказівкою для хірурга щодо MIS-C.

Ожиріння діагностували в 4 (19 %) пацієнтів, залучених у наше дослідження. Godfred-Cato S. et al. у 2020 р. опублікували системний огляд літератури і показали, що з-поміж 570 дітей із MIS-C на ожиріння страждали 146 (25,6 %) [21]. Це суттєво не відрізняється від даних, які ми одержали. Втім в аналізі публікацій щодо MIS-C, що здійснене групою авторів на чолі з M. Ahmed, ожиріння зафіксували у 268 (48 %) із 558 дітей, а це вірогідно більше, ніж за нашими даними [22]. У цій ситуації, очевидно, потрібно враховувати етнічні особливості пацієнтів, адже деяким народам властива підвищена схильність до надмірної ваги.

Ожиріння може погіршувати прогноз пацієнтів із SARS-Cov-2 незалежно від віку та статі. У світі на ожиріння страждають понад 650 млн дорослих і 124 млн дітей і підлітків. Серед причин, що погіршують прогноз цієї групи пацієнтів при інфекції SARS-Cov-2, – ослаблення імунної відповіді, зокрема внаслідок обмеженої продукції інтерферонів і антитіл. Це відбувається в результаті суттєвої метаболічної активності вісцеральної жирової тканини, що призводить до синтезу прозапальних цитокінів і порушення механізмів імунної відповіді, пов'язаної з Т-лімфоцитами. З іншого боку, жирова тканина черевної порожнини може бути специфічним «резервуаром» для ACE 2 і коронавірусів [23].

Захворювання дебютувало в 4 (19 %) пацієнтів як прояв гострої коронавірусної хвороби, у 17 (81 %) пацієнтів симптоми MIS-C спостерігали мінімально через 14 і максимумо навіть після 50 днів від перенесеної гострої коронавірусної хвороби, про що свідчили позитивні результати ПЛП-тесту на SARS-Cov-2 у носоглотковому секреті або підвищений рівень специфічних IgG до SARS-Cov-2. Подібні результати отримали M. Pouletty et al. У більшості пацієнтів (86 %), яких описали ці автори, вірусне навантаження SARS-Cov-2 у носоглотковому секреті було низьким або негативним, але в усіх дітей виявляли підвищену концентрацію специфічних до SARS-Cov-2 IgG [24]. Ці результати підтверджують, що гостра SARS-Cov-2 інфекція може бути тільки пусковим механізмом розвитку постінфекційного запального синдрому, спричиненого нейтралізуючими антитілами IgG і результатом дії набутого імунітету, а тому клінічний перебіг і тяжкість захворювання не корелюють із рівнем специфічних до SARS-Cov-2 IgG.

Тяжкий перебіг MIS-C і тривалість госпіталізації наших пацієнтів не були пов'язані з гастроінтестинальними симптомами. Здебільшого тяжкість стану та тривалість госпіталізації визначало ураження серця. Дисфункцію лівого шлуночка частіше виявляли в дітей II групи: 40 % проти 9 % у пацієнтів I групи. Дилатацію коронарних артерій зафіксували у 23,8 % дітей. Колектив авторів, який очолював M. Pouletty, подібно описує ехокардіографічні зміни: дилатація коронарних артерій у 18 %, знижена фракція викиду лівого шлуночка в 46 % пацієнтів [24].

## Висновки

1. Встановили, що гастроінтестинальні прояви MIS-C, асоційованого з SARS-CoV-2, виявили в 52,38 % дітей.

2. У дітей зі шлунково-кишковими проявами MIS-C як супутнє захворювання частіше діагностують ожиріння.

3. Не виявили різниці за рівнями специфічного до SARS-CoV-2 IgG у дітей зі шлунково-кишковими симптомами та без них, що свідчить про відсутність зв'язку між клінічними проявами та тяжкістю перебігу MIS-C.

4. Тривалість госпіталізації дітей із MIS-C і тяжкість захворювання не залежать від наявності гастроінтестинальних симптомів. Натомість у пацієнтів із MIS-C без шлунково-кишкових проявів частіше виявляли серцеву дисфункцію, що зумовлювало необхідність тривалішої госпіталізації.

5. Кашель і головний біль навіть без типових для MIS-C проявів (висип, зміни склер і набряки кінцівок) можуть бути симптомами, що дають змогу хірургу замислитись над консервативним веденням пацієнта при синдромі гострого живота.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні вивчення перебігу асоційованого з SARS-CoV-2 синдрому мультизапальної системної відповіді в дітей, встановленні клінічних і лабораторно-діагностичних маркерів терапевтичної тактики.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.11.2021

Після доопрацювання / Revised: 18.12.2021

Прийнято до друку / Accepted: 11.01.2022

## Відомості про авторів:

Авраменко І. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7812-6602](https://orcid.org/0000-0002-7812-6602)

Косминіна Н. С., канд. мед. наук, асистентка каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0422-7002](https://orcid.org/0000-0003-0422-7002)

Підвальна У. Є., канд. мед. наук, доцент каф. нормальної анатомії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7360-8111](https://orcid.org/0000-0001-7360-8111)

Баса Н. Р., лікар дитячий інфекціоніст дитячого відділення, КНП Львівської обласної ради «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2117-0151](https://orcid.org/0000-0002-2117-0151)

## Information about authors:

Avramenko I. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Kosmylnina N. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Propedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Pidvalna U. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Normal Anatomy, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Basa N. R., MD, Pediatric Infectious Disease Specialist, Communal Non-commercial Establishment of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Infectious Disease Clinical Hospital", Ukraine.

## Список літератури

- [1] COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 44 ed. *World Health Organization*. 15 June 2021. URL : <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2021>
- [2] Levels and trends in child mortality : report 2021. *World Health Organization*. 12 December 2021. URL : <https://www.who.int/publications/m/item/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021>
- [3] SARS-CoV-2 Infection in Children / X. Lu et al. *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382. Issue 17. P. 1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- [4] Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review / J. Y. Abrams et al. *The Journal of Pediatrics*. 2020. Vol. 226. P. 45-54. E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003>
- [5] Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 / E. Whittaker et al. *JAMA*. 2020. Vol. 324. Issue 3. P. 259-269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- [6] Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: наказ МОЗ України від 11.11.2021 № 2495. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2495282-21#top>
- [7] Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10223. P. 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- [8] SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19 / Y. Song et al. *Gut*. 2020. Vol. 69. Issue 6. P. 1143-1144. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891>
- [9] Hindson J. COVID-19: faecal-oral transmission? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020. Vol. 17. Issue 5. P. 259. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0295-7>
- [10] Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding / Y. Xu et al. *Nature Medicine*. 2020. Vol. 26. Issue 4. P. 502-505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
- [11] Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10224. P. 565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [12] Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou et al. *Frontiers of Medicine*. 2020. Vol. 14. Issue 2. P. 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- [13] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10234. P. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [14] Intestinal ischemia secondary to Covid-19 / L. S. Khesrani et al. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2020. Vol. 61. P. 101604. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2020.101604>
- [15] Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic / S. Lawrensia et al. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020. Vol. 2. P. 2077-2085. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00602-8>
- [16] Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain / M. Cabrero-Hernández et al. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020. Vol. 39. Issue 8. P. e195-e198. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002777>
- [17] Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study / J. Toubiana et al. *BMJ*. 2020. Vol. 369. P. m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>
- [18] Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe / I. Valverde et al. *Circulation*. 2021. Vol. 143. Issue 1. P. 21-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>
- [19] Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series / K. Chiotos et al. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020. Vol. 9. Issue 3. P. 393-398. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa069>
- [20] Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19) / E. Blumfield et al. *American Journal of Roentgenology*. 2021. Vol. 216. Issue 2. P. 507-517. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24032>
- [21] COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020 / S. Godfred-Cato et al. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. Vol. 69. Issue 32. P. 1074-1080. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>
- [22] Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review / M. Ahmed et al. 2020. *EClinicalMedicine*. Vol. 26. P. 100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>

- [23] Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Y. Huang et al. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2020. Vol. 113. P. 154378. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
- [24] Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort / M. Pouletty et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. Issue 8. P. 999-1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>
- ### References
- [1] WHO. (2021, June 15). *COVID-19 Weekly Epidemiological Update* (44 ed.). World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---15-june-2021>
- [2] United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. (2021, December 12). *Levels and trends in child mortality: report 2021*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/levels-and-trends-in-child-mortality-report-2021>
- [3] Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., Silva, R. M., ... Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. (2020). SARS-CoV-2 Infections in Children. *The New England Journal of Medicine*, 382(17), 1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- [4] Abrams, J. Y., Godfred-Cato, S. E., Oster, M. E., Chow, E. J., Koumans, E. H., Bryant, B., Leung, J. W., & Belay, E. D. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, 226, 45-54.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003>
- [5] Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraisse, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., Levin, M., ... PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*, 324(3), 259-269. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- [6] Ministry of Health of Ukraine. (2021, November 11). *Pro vnesennia zmin do protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy dia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [On Amendments to the Protocol «Medical Care Provision for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)» (No. 2495)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2495282-21#top>
- [7] Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- [8] Song, Y., Liu, P., Shi, X. L., Chu, Y. L., Zhang, J., Xia, J., Gao, X. Z., Qu, T., & Wang, M. Y. (2020). SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*, 69(6), 1143-1144. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891>
- [9] Hindson, J. (2020). COVID-19: faecal-oral transmission? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(5), Article 259. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0295-7>
- [10] Xu, Y., Li, X., Zhu, B., Liang, H., Fang, C., Gong, Y., Guo, Q., Sun, X., Zhao, D., Shen, J., Zhang, H., Liu, H., Xia, H., Tang, J., Zhang, K., & Gong, S. (2020). Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine*, 26(4), 502-505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
- [11] 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. *The 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)
- [12] Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 14(2), 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- [13] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [14] Khesrani, L. S., Chana, K., Sadar, F. Z., Dahdouh, A., Ladjadi, Y., & Bouguermouh, D. (2020). Intestinal ischemia secondary to Covid-19. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 61, Article 101604. <https://doi.org/10.1016/j.epsc.2020.101604>
- [15] Lawrensia, S., Henrina, J., Wijaya, E., Suciadi, L. P., Saboe, A., & Cool, C. J. (2020). Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2, 2077-2085. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00602-8>
- [16] Cabrero-Hernández, M., García-Salido, A., Leoz-Gordillo, I., Alonso-Cadenas, J. A., Gochi-Valdovinos, A., González Brabín, A., De Lama Caro-Patón, G., Nieto-Moro, M., de-Azagra-Garde, A. M., & Serrano-González, A. (2020). Severe SARS-CoV-2 Infection in Children With Suspected Acute Abdomen: A Case Series From a Tertiary Hospital in Spain. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(8), e195-e198. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002777>
- [17] Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Angoulvant, F., Debray, A., Basmaci, R., Salvador, E., Biscardi, S., Frange, P., Chalumeau, M., Casanova, J. L., Cohen, J. F., & Allali, S. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*, 369, Article m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>
- [18] Valverde, I., Singh, Y., Sanchez-de-Toledo, J., Theocharis, P., Chikermane, A., Di Filippo, S., Kucińska, B., Mannarino, S., Tamariz-Martel, A., Gutierrez-Larraya, F., Soda, G., Vandekerckhove, K., Gonzalez-Barlatay, F., McMahon, C. J., Marcora, S., Napoleone, C. P., Duong, P., Tuo, G., Deri, A., Nepali, G., ... AEPIC COVID-19 Rapid Response Team\*. (2021). Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*, 143(1), 21-32. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>
- [19] Chiotos, K., Bassiri, H., Behrens, E. M., Blatz, A. M., Chang, J., Di-orio, C., Fitzgerald, J. C., Topjian, A., & John, A. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 9(3), 393-398. <https://doi.org/10.1093/pids/piaa069>
- [20] Blumfield, E., Levin, T. L., Kurian, J., Lee, E. Y., & Liszewski, M. C. (2021). Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19). *American Journal of Roentgenology*, 216(2), 507-517. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24032>
- [21] Godfred-Cato, S., Bryant, B., Leung, J., Oster, M. E., Conklin, L., Abrams, J., Roguski, K., Wallace, B., Prezzato, E., Koumans, E. H., Lee, E. H., Geevarughese, A., Lash, M. K., Reilly, K. H., Pulver, W. P., Thomas, D., Feder, K. A., Hsu, K. K., Plipat, N., Richardson, G., ... California MIS-C Response Team. (2020). COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(32), 1074-1080. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>
- [22] Ahmed, M., Advani, S., Moreira, A., Zoretic, S., Martinez, J., Chorath, K., Acosta, S., Naqvi, R., Burmeister-Morton, F., Burmeister, F., Tariela, A., Petershock, M., Evans, M., Hoang, A., Rajasekaran, K., Ahuja, S., & Moreira, A. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EclinicalMedicine*, 26, Article 100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>
- [23] Huang, Y., Lu, Y., Huang, Y. M., Wang, M., Ling, W., Sui, Y., & Zhao, H. L. (2020). Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism Clinical and Experimental*, 113, Article 154378. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>
- [24] Pouletty, M., Borocco, C., Ouldali, N., Caseris, M., Basmaci, R., Lachaume, N., Bensaïd, P., Pichard, S., Kouider, H., Morelle, G., Craiu, I., Pondarre, C., Deho, A., Maroni, A., Oualha, M., Amoura, Z., Haroche, J., Chommeloux, J., Bajolle, F., Beyler, C., ... Melki, I. (2020). Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(8), 999-1006. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>

# Роль біомаркера NGAL в оцінюванні ранньої та прогнозуванні пізньої функції трансплантата при трансплантації нирки від живого родинного донора

М. І. Кириченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, <sup>2</sup>ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

**Мета роботи** – дослідження ролі NGAL в оцінюванні відновлення ранньої функції трансплантата та прогнозу функціонування трансплантата в перший рік після трансплантації нирки (ТН) від живого родинного донора.

**Матеріали та методи.** Обстежили 60 реципієнтів нирки, яким здійснили ТН від живого родинного донора. За реципієнтом спостерігали перші 12 місяців після трансплантації. Для дослідження ранньої функції трансплантата вимірювали концентрацію NGAL у зразках сечі та рівень креатиніну сироватки крові в 1, 2, 3, 7 дні після ТН. Для дослідження пізньої функції трансплантата розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) на 3, 6, 12 місяці після ТН, а для прогнозу функціонування трансплантата протягом першого року після ТН аналізували зв'язок між рівнем u-NGAL і ШКФ на 3, 6, 12 місяці після ТН. Зафіксували випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки, затримки функції трансплантата (DGF), первинної дисфункції.

**Результати.** DGF зареєстрували в 5 (8,33 %) реципієнтів; у них середній рівень NGAL на 1, 2, 3, 7 дні був статистично значущо вищим ( $p < 0,05$ ) за такий при нормальній функції трансплантата. Гостре відторгнення алотрансплантата нирки спостерігали в 10 (16,67 %) реципієнтів; у них NGAL у 1, 2, 3, 7 дні був статистично вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ) за такий при нормальній функції трансплантата. Первинна дисфункція алотрансплантата зафіксована у 8 (13,33 %) реципієнтів; у них NGAL у 1, 2, 3, 7 дні був статистично вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ) за такий при нормальній функції трансплантата. Оцінюючи зв'язок між рівнем NGAL у 1, 2, 3, 7 дні і ШКФ на 3, 6, 12 місяці після трансплантації, визначили: ШКФ у реципієнтів із рівнем NGAL на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації в межах референтних значень ( $< 131,7$  нг/мл) була вищою, ніж ШКФ у реципієнтів із рівнем NGAL на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації вище за референтні значення.

**Висновки.** Оцінювання NGAL після ТН інформує про відновлення ренальних функцій (швидке зниження NGAL) або про розвиток ускладнень (DGF, первинна дисфункція трансплантата, гостре відторгнення) при повільному зниженні або підвищенні NGAL. Отже, u-NGAL – ранній, неінвазивний і точний предиктор необхідності діалізу в перший тиждень після ТН і відновлення функції трансплантата протягом 12 місяців.

## Ключові слова:

NGAL, ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів, ліпокалін 2, затримка функції трансплантата, DGF, трансплантація нирки.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 197-204

\*E-mail: [marina.kirichenko777@gmail.com](mailto:marina.kirichenko777@gmail.com)

## The role of the NGAL biomarker in the assessment of early and prediction of late graft function in kidney transplantation from a living related donor

М. І. Kyrychenko

**The aim.** To study the role of NGAL in assessing the recovery of early graft function (GF) and in predicting GF in the first year after kidney transplantation (KT) from a living-related donor (LRD).

**Materials and methods.** For this aim, a total of 60 kidney recipients who underwent KT from LRDs were examined. To study the early GF, NGAL concentrations in urine samples were measured on days 1, 2, 3, 7 after KT. To study the late GF, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated at 3, 6, 12 months after KT. To study the prognosis of GF during the first year after KT, the relationship between u-NGAL and GFR levels at 3, 6, 12 months after KT was analyzed. The incidence of acute kidney transplant rejection (AKTR), delay of graft function (DGF), primary non-function was recorded.

**Results.** DGF was observed in 5 (8.33 %) recipients with statistically significantly increased mean NGAL levels ( $P < 0.05$ ) on days 1, 2, 3, 7 as compared to those in normal GF. AKTR was detected in 10 (16.67 %) recipients with statistically significantly increased mean NGAL levels ( $P < 0.05$ ) on days 1, 2, 3, 7 compared to those in normal GF. Primary allograft non-function was diagnosed in 8 (13.33 %) recipients with statistically significantly increased mean NGAL levels ( $P < 0.05$ ) on days 1, 2, 3, 7 compared to those in normal GF. Assessing the relationship between NGAL levels on days 1, 2, 3, 7 and GFR at 3, 6, 12 months after transplantation, it was found that GFR was higher in recipients with NGAL levels on days 1, 2, 3, 7 after transplantation within the reference values ( $< 131.7$  ng/ml) than that in recipients with NGAL levels on days 1, 2, 3, 7 after transplantation above 131.7 ng/ml.

**Conclusions.** Evaluation of NGAL after KT informs about the restoration of renal function (rapid decrease in NGAL) or the development of complications (DGF, primary allograft non-function, AKTR) with slow decrease or increase in NGAL levels. Thus, u-NGAL is an early, non-invasive and accurate predictor of the need for dialysis in the first week after KT and the restoration of GF within 12 months.

## Key words:

NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, lipocalin 2, delayed graft function, DGF, kidney transplantation.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (2), 197-204

Трансплантація нирки (ТН) – радикальний метод лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН). ТН передбачає повну реабілітацію, включаючи повернення до праці, навчання та спорту, інтеграцію до сім'ї, здатність народжувати дітей. ТН є зручною та економічно дешевшою порівняно з альтернативними методами лікування ХНН – гемо- та перитонеальним діалізом. Якість життя пацієнтів після ТН вища (у фізичному, емоційному, соціальному, духовному та фінансовому аспектах) [1–3].

Визначення функції трансплантата в реципієнтів після ТН базується на вимірюванні рівня креатиніну в сироватці крові (SCr), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), клінічному оцінюванні загального стану пацієнта

Визначення функції трансплантата в реципієнтів після ТН базується на вимірюванні рівня креатиніну в сироватці крові (SCr), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), клінічному оцінюванні загального стану пацієнта

тощо. Але SCr не є високочутливим до функції нирок, оскільки цей показник збільшується відстрочено після травми або пошкодження нирок. Крім того, рівень креатиніну може не показувати ступінь пошкодження нирок і залежати від інших факторів: маси тіла, раси, віку, статі, загального об'єму води в організмі, приймання ліків, м'язового метаболізму та споживання білка.

Пацієнт із ХНН має високий вихідний рівень SCr, який після трансплантації відновлюється до фактичних показників через певний час (від кількох годин до кількох днів) і не відповідає фактичному функціональному стану трансплантата та ШКФ, бо необхідний час, перш ніж встановиться нова рівновага між виробленням і виділенням креатиніну. Збільшення SCr – пізня ознака функціональних змін нирки, яке «відстає» від важливих структурних змін, що відбуваються в нирках на ранній стадії гострого пошкодження [2–6].

Затримка функції трансплантата (DGF – delayed graft function) – одне з найпоширеніших ускладнень після ТН. DGF асоційована переважно з ішемічно-реперфузійною травмою та визначається як необхідність діалізу протягом одного тижня після трансплантації. DGF пов'язана зі зменшенням коротко- і довгострокових показників виживання трансплантата. DGF суттєво подовжує перебування у стаціонарі, збільшує медичні витрати, підвищує ризик втрати трансплантата в перший рік після трансплантації. Захворюваність DGF сильно варіює: від 5 % до 50 % у трупних донорів, від 4 % до 10 % у живих донорів. Тому раннє виявлення DGF виправдане, оскільки не тільки надає лікарям достатньо часу для коригування терапевтичного втручання, щоб обмежити розвиток травми трансплантата, але й істотно знижує економічну складову для пацієнтів [1,2,4,7–10].

Отже, пошук нових ідеальних біомаркерів, які можуть виявити DGF відразу після трансплантації, – актуальне завдання у клінічній практиці ведення реципієнтів після ТН. З-поміж великої кількості цих потенційних біомаркерів ліпокаліні, асоційовані із желатиназою нейтрофілів (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin), є більш цікавим неінвазивним маркером DGF із високою чутливістю та специфічністю [1,11,12].

NGAL, що вперше виявили в активованих нейтрофілах, експресується кількома типами клітин, включаючи епітелій дистальних ниркових каналців. Залежно від різних нормальних і патологічних станів NGAL експресується та секретується великою кількістю різних клітин, що перебувають у стані стресу, наприклад, при ішемії, інфекції, запаленні, неопластичній проліферації, та у тканинах, схильних до деградації. Під час стресу NGAL особливо активно синтезується імунними клітинами, гепатоцитами, адипоцитами, клітинами передміхурової залози, клітинами ниркових каналців, а також клітинами епітелію респіраторного та травного трактів [13].

NGAL вільно фільтрується через клубочок і реабсорбується у проксимальному нирковому каналці. Будь-яка екскреція NGAL у сечу відбувається тільки тоді, коли пов'язана з пошкодженням проксимальних ниркових каналців, що запобігає реабсорбції NGAL і/або з підвищенням синтезу NGAL у нирках de novo. За сучасними уявленнями, при гострому пошкодженні нирок (ГПН) у плазмі підвищується рівень NGAL, синтезованого поза нирками, плазмовий NGAL надходить у нирки й

реабсорбується у проксимальних каналцях, його основна функція – обмеження та/або зменшення тяжкості ушкоджень у проксимальних каналцях. Одночасно в дистальних частинах нефрона протягом декількох годин після їхнього пошкодження відбувається локальний масовий синтез NGAL; його функції – антиінфекційна бактеріостатична дія на дистальний уrogenітальний тракт, стимулювання виживання та проліферації клітин у дистальному сегменті, який зазвичай зазнає апоптозу при ішемічному ГПН. Саме тому визначення NGAL рекомендоване як діагностичний метод для раннього виявлення ренальних тубулярних ушкоджень [4,6,14–16]. У разі пошкодження ренальних каналців відбувається підвищення рівня NGAL у сироватці (у 7–16 разів) і сечі (у 25–1000 разів). Рекомендований рівень u-NGAL, який свідчить про необхідність діалізу, – 800 нг/мл [15,17,18].

## Мета роботи

Дослідження ролі NGAL в оцінюванні відновлення ранньої функції трансплантата та прогнозу функціонування трансплантата в перший рік після ТН від живого родинного донора.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 реципієнтів нирки, яким здійснили ТН від живого родинного донора у 2017–2020 рр. у Національному інституті хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова. У дослідження залучили 41 чоловіка і 19 жінок, середній вік становив 35 років (діапазон – 18–57). Серед первинних захворювань, що призвели до пошкодження нирок, переважали гломерулонефрит – 14, цукровий діабет – 10, аутоімунні захворювання – 10, полікістоз нирок – 6, тубулоінтерстиціальний нефрит – 4. Супутні серцево-судинні захворювання (гіпертонічна хвороба, уремична кардіоміопатія) діагностували в 57 % хворих, ниркову анемію – в 53 %.

У всіх пацієнтів були захворювання нирок на кінцевій стадії до трансплантації. Для 2 реципієнтів трансплантація була повторною. У 3 парах донор – реципієнт ТН була різногрупною. Час холодової ішемії становив  $205 \pm 29$  хвилин. Середній вік донора –  $54 \pm 9$  років. Реципієнти були зіставними за масою тіла, оцінкою анестезіологічного ризику за шкалою Американського товариства анестезіологів (ASA), інтраопераційними особливостями (табл. 1).

Реципієнт нирки перебував під спостереженням від часу трансплантації до виписки і протягом 12 місяців після трансплантації.

Для дослідження ранньої функції трансплантата вимірювали:

- концентрацію NGAL у зразках сечі – urine NGAL (u-NGAL). Дослідження здійснили на аналізаторі Abbott Architect, Abbott Laboratories, Чикаго, Іллінойс, США. Референтні значення –  $<131,7$  нг/мл у 1, 2, 3, 7 дні після ТН;
- рівень креатиніну сироватки крові (80–120 мкмоль/л) в 1, 2, 3, 7 дні після ТН.

Для дослідження пізньої функції трансплантата розраховували ШКФ за формулою MDRD (the modification of diet in renal disease) на 3, 6, 12 місяці після трансплантації [14].



Для дослідження прогнозу функціонування трансплантата на першому році після ТН аналізували зв'язок між u-NGAL і ШКФ на 3, 6, 12 місяці після ТН (табл. 3).

Також фіксували:

– випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки протягом 3 місяців після ТН. Гостре відторгнення проявлялося зниженням функції нирок, що потребували лікування, з підтвердженням біопсією;

– випадки DGF (протягом першого тижня після трансплантації). Критерій – необхідність діалізу в перший тиждень після трансплантації;

– випадки первинної дисфункції (перші 3 місяці після трансплантації). Визначаються як постійна відсутність функції трансплантованої нирки;

– летальні випадки.

Анестезіологічне забезпечення в усіх хворих було однаковим. Індукцію анестезії проводили внутрішньовенним уведенням фентанілу 2–3 мкг/кг, есмерону – 0,6 мкг/кг, пропофолу – 2 мкг/кг маси тіла. Підтримувальна анестезія полягала у використанні фентанілу 1–2 мкг/кг/год, есмерону – 0,1–0,2 мкг/кг/год, севофлурану – у вікових дозах із цільовою мінімальною альвеолярною концентрацією анестетика (МАК) для севофлурану – 0,7–1,0. Контроль глибини анестезії здійснювали за допомогою BIS монітора (BIS – bispectral index, монітор BIS VISTA – Aspect Medical Systems, США), цільове значення показника BIS – 40–60. Додатковий моніторинг під час анестезіологічного забезпечення здійснювали за допомогою монітора Dräger Primus® (Dräger Medical, ФРН): електрокардіограма, пульсоксиметрія, капнографія, вимірювання АТ, температури тіла. Оцінювання волемічного статусу передбачало вимірювання центрального венозного тиску (ЦВТ), погодинного діурезу, розрахунку водного балансу на всіх етапах операції.

Статистичні дані опрацювали за допомогою програми Excel Microsoft Office 2003 та ліцензійної версії Stata 12, застосувавши методи варіаційної статистики. Аналіз зівставності розподілу якісних ознак у групах виконали з використанням критерію  $\chi^2$ . Порівняння кількісних параметрів базувалося на попередньому оцінюванні нормальності розподілу даних за критеріями Шапіро–Вілкі. Для порівняння показників із нормальним характером розподілу використовували t-критерій Стюдента. При відхиленні вихідних характеристик параметрів від нормального розподілу використовували непараметричний критерій Манна–Вітні для попарного порівняння, Краскала–Волліса – для одночасного порівняння більше ніж 2 груп. Статистична значущість різних оцінок – на рівні не нижче ніж 95 % (ризик помилки –  $p < 0,05$ ). Характер зв'язків між показниками оцінювали за допомогою рангових коефіцієнтів кореляції. Для прогностичного визначення ризику розвитку клінічної патології та встановлення порогових рівнів показників застосовували ROC-аналіз з оцінюванням чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень.

Критерії залучення в дослідження – термінальна стадія ХНН, реципієнт нирки при ТН від живого родиноного донора.

Термін спостереження за роботою трансплантата в організмі реципієнта – 1 рік після трансплантації.

**Таблиця 1.** Деякі інтраопераційні показники якості анестезіологічного забезпечення реципієнта

Показники, одиниці вимірювання	Реципієнт (n = 60)
Тривалість періоду ішемії трансплантата, хв	205 ± 29
Періопераційний об'єм рідини, мл/кг	55,9 ± 13,0
BIS	42 ± 7
АТсер на час включення нирки у кровотік, мм рт. ст.	92 ± 12
Аналіз крові на час включення нирки у кровотік	
pH	7,35 ± 0,04
Лактат, ммоль/л	1,4 ± 0,4

Процедуру трансплантації виконували чотири хірурги-трансплантологи за стандартними методиками, вони не відрізнялися за кваліфікацією.

Імуносупресію виконали відповідно до чинної методики, що передбачала пероральну потрійну терапію інгібіторами кальциневрину, мопетилу мікофенолату та преднізолону.

## Результати

Визначали рівень креатиніну в сироватці крові, рівень NGAL у сечі реципієнтів, рівень діурезу на 1, 2, 3 та 7 післяопераційну добу, простежили динаміку цих показників у кожного конкретного пацієнта та в групі дослідження (табл. 2).

Випадки DGF зафіксували в 5 (8,33 %) реципієнтів, у них середній рівень NGAL у 1 день (715,8 ± 336,4 нг/мл) був статистично вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ) за такий при нормальній функції трансплантата (181,2 ± 139,4 нг/мл). Аналогічну закономірність спостерігали для NGAL на 2 день: при DGF – 649,8 ± 370,6 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 77,7 ± 60,3 нг/мл ( $p < 0,05$ ); на 3 день: при DGF – 724,6 ± 629,7, при нормальній функції трансплантата – 43,6 ± 37,3 нг/мл ( $p < 0,05$ ); на 7 день: при DGF – 1777,6 ± 2056,4, при нормальній функції трансплантата – 25,2 ± 31,2 нг/мл ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Порівнявши рівень креатиніну при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну в разі DGF, отримали аналогічний статистично вірогідний зв'язок на 1, 2, 3, 7 дні спостереження (табл. 5). Однак рівень NGAL нормалізувався в 53,33 % реципієнтів у перший день та у 91,6 % на 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата; рівень креатиніну при нормальній функції трансплантата залишався вищим від референтних значень і на 7 день після трансплантації в 68,33 % реципієнтів.

Випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки зафіксували в 10 (16,67 %) реципієнтів протягом періоду спостереження; у них середній рівень NGAL у 1 день (571,9 ± 288,9 нг/мл) був статистично вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ) від такого при нормальній функції трансплантата (156,5 ± 112,7 нг/мл). Подібну закономірність спостерігали для рівня NGAL: на 2 день при гострому відторгненні – 416,7 ± 361,1 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 67,1 ± 33,1 нг/мл ( $p < 0,05$ ); на 3 день при гострому відторгненні – 417,1 ± 534 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 37,06 ± 18,4 нг/мл ( $p < 0,05$ ); на 7 день при гострому відторгненні – 920,8 ± 1642,8 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 21,4 ± 13,5 нг/мл ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

**Таблиця 2.** Показники креатиніну в сироватці крові, рівня NGAL у сечі та рівень діурезу в реципієнта на 1, 2, 3 та 7 післяопераційну добу

Показник, одиниці вимірювання	До операції	Інтраопераційно	1 доба	2 доба	3 доба	7 доба
Креатинін, ммоль/л (SD; p50; min; max)	801,3 ± 160,8; 816; 406; 1175	640,5 ± 99,9; 655,5; 410; 901	513,7 ± 74,6; 517; 300; 807	357,9 ± 107,3; 368,5; 140; 680	288,6 ± 125,8; 299; 112; 800	193,4 ± 156,6; 150; 102; 1170
Діурез, мл (SD; p50; min; max)	–	295,4 ± 96,2; 300; 100; 700	13090,8 ± 5413,4; 13000; 150; 25000	8210 ± 3774,1; 7800; 100; 18000	5804 ± 1007; 5504; 100; 7000	2618 ± 738,3; 2600; 125; 4600
NGAL, нг/мл (референтні значення <131,7 нг/мл) (SD; p50; min; max)	–	–	225,8 ± 218,3; 124; 30; 1100	125,3 ± 195,1; 66; 21; 990	100,4 ± 253,3; 37,5; 9; 1600	171,3 ± 725,3; 208; 2; 5008

SD: середнє значення.

**Таблиця 3.** Показники ШКФ у реципієнта на 3, 6, 12 місяць після операції

ШКФ	3 місяці	6 місяців	12 місяців
(SD; p50; min; max)	65,03 ± 4,58; 66; 56; 72	65,17 ± 5,79; 67; 53; 77	60,63 ± 4,23; 61; 51; 68

**Таблиця 4.** Зв'язок рівня NGAL на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата та в разі DGF

Показник	1 день	2 день	3 день	7 день
NGAL норма	n = 32 (53,33 %)	n = 50 (85,33 %)	n = 55 (91,67 %)	n = 55 (91,67 %)
NGAL вище за референтні значення (132 нг/мл) (SD – середнє значення)	n = 28 (46,67 %) <sup>1</sup> NGAL при нормальній функції трансплантата – 181,2 ± 139,4	n = 10 (16,67 %) <sup>1</sup> NGAL при нормальній функції трансплантата – 77,7 ± 60,3	n = 5 (8,33 %) <sup>1</sup> NGAL при нормальній функції трансплантата – 43,6 ± 37,3	n = 5 (8,33 %) <sup>1</sup> NGAL при нормальній функції трансплантата – 25,2 ± 31,2
	NGAL у разі DGF 715,8 ± 336,4 (p < 0,05)	NGAL у разі DGF 649,8 ± 370,6 (p < 0,05)	NGAL у разі DGF 724,6 ± 629,7 (p < 0,05)	NGAL у разі DGF 1777,6 ± 2056,4 (p < 0,05)

<sup>1</sup> з них у 5 (8,33 %) реципієнтів зафіксовані випадки DGF.**Таблиця 5.** Зв'язок між рівнем креатиніну на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну в разі DGF

Креатинін у нормі n = 0		1 день	2 день	3 день	7 день
		n = 0	n = 2 (3,33 %)	n = 19 (31,67 %)	
Креатинін вище за референтні значення (SD – середнє значення)	при нормальній функції трансплантата	n = 60 (100,0 %) <sup>1</sup> 505,2 ± 61,6	n = 60 (100,0 %) <sup>1</sup> 343,0 ± 88,7	n = 58 (96,67 %) <sup>1</sup> 264,62 ± 87,40	n = 41 (68,33 %) <sup>1</sup> 177,08 ± 147,10
	у разі DGF	602,6 ± 156,6 (p < 0,05)	520,0 ± 152,8 (p < 0,05)	549,4 ± 187,2 (p < 0,05)	400,8 ± 191,2 (p < 0,05)

<sup>1</sup> з них у 5 (8,33%) реципієнтів зафіксовані випадки DGF.**Таблиця 6.** Зв'язок рівня NGAL на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата та у разі гострого відторгнення

NGAL норма n = 32 (53,33 %)		1 день	2 день	3 день	7 день
		n = 50 (83,33 %) <sup>2</sup>	n = 55 (91,67 %) <sup>4</sup>	n = 55 (91,67 %) <sup>4</sup>	
NGAL вище за референтні значення (132 нг/мл) (SD – середнє значення)	NGAL при нормальній функції трансплантата	n = 28 (46,67 %) <sup>1</sup> 156,5 ± 112,7	n = 10 (16,67 %) <sup>3</sup> 67,1 ± 33,1	n = 5 (8,33 %) <sup>4</sup> 37,06 ± 18,4	n = 5 (8,33 %) <sup>4</sup> 21,4 ± 13,5
	NGAL у разі гострого відторгнення	571,9 ± 288,9 (p < 0,05)	416,7 ± 361,1 (p < 0,05)	417,1 ± 534 (p < 0,05)	920,8 ± 1642,8 (p < 0,05)

<sup>1</sup> з них у 10 (16,67 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення трансплантата нирки; <sup>2</sup> з них у 2 (3,33 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення трансплантата нирки; <sup>3</sup> з них у 8 (13,33 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення трансплантата нирки; <sup>4</sup> з них у 5 (8,33 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення трансплантата нирки.**Таблиця 7.** Зв'язок між рівнем креатиніну на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну в разі гострого відторгнення

Креатинін у нормі n = 0		1 день	2 день	3 день	7 день
		n = 0	n = 2 (3,33 %)	n = 19 (31,67 %) <sup>2</sup>	
Креатинін вище від референтних значень, ммоль/л (SD – середнє значення)	при нормальній функції трансплантата	n = 60 (100 %) <sup>1</sup> -505,2 ± 61,6	n = 60 (100 %) <sup>1</sup> -343,0 ± 88,7	n = 58 (96,67 %) <sup>1</sup> -264,62 ± 87,4	n = 41 (68,33 %) <sup>3</sup> -177,08 ± 147,1
	у разі гострого відторгнення	556,2 ± 115,8 (p < 0,05)	432,5 ± 158,6 (p < 0,05)	408,9 ± 207 (p < 0,05)	275,14 ± 184,6 (p < 0,07)

<sup>1</sup> з них у 10 (16,67 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки; <sup>2</sup> з них у 1 (1,67 %) реципієнта зафіксовано випадок гострого відторгнення алотрансплантата нирки; <sup>3</sup> з них у 9 (15,03 %) реципієнтів зафіксовані випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки.

**Таблиця 8.** Зв'язок рівня NGAL у 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата та в разі первинної дисфункції алотрансплантата нирки

NGAL у нормі n = 32 (53,33 %)		1 день n = 50 (83,33 %)	2 день n = 55 (91,67 %)	3 день n = 55 (91,67 %)	7 день
NGAL вище за референтні значення (SD – середнє значення)	при нормальній функції трансплантата	n = 28 (46,67 %) <sup>1</sup> 166,7 ± 122,2	n = 10 (16,67 %) <sup>1</sup> 67,1 ± 32,5	n = 5 (8,33 %) <sup>1</sup> 41,3 ± 37,0	n = 5 (8,33 %) <sup>1</sup> 25,4 ± 32,1
	у разі первинної дисфункції	609,8 ± 313,7 (p < 0,05)	504,3 ± 351,9 (p < 0,05)	484,0 ± 580,4 (p < 0,05)	1119,62 ± 1800,30 (p < 0,05)

<sup>1</sup>: із них у 4 (6,67 %) реципієнтів зафіксовані випадки первинної дисфункції алотрансплантата нирки.

**Таблиця 9.** Зв'язок між рівнем креатиніну на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну в разі первинної дисфункції алотрансплантата нирки

Креатинін у нормі n = 0		1 день n = 0	2 день n = 2 (3,33 %)	3 день n = 19 (31,67 %)	7 день
Креатинін вище за референтні значення (SD – середнє значення)	при нормальній функції трансплантата	n = 60 (100 %) <sup>1</sup> -505,2 ± 60,4	n = 60 (100 %) <sup>1</sup> -339,7 ± 91,6	n = 58 (96,67 %) <sup>1</sup> -263,7 ± 88,5	n = 41 (68,33 %) <sup>1</sup> -175,2 ± 144,5
	у разі первинної дисфункції	569,1 ± 127,6 (p < 0,05)	476,1 ± 132,3 (p < 0,05)	450,8 ± 204,0 (p < 0,05)	311,4 ± 190,4 (p < 0,05)

<sup>1</sup>: із них у 4 (6,67 %) реципієнтів – випадки первинної дисфункції алотрансплантата нирки.

**Таблиця 10.** Зв'язок між рівнем NGAL у 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації та ШКФ на 3, 6, 12 місяці після трансплантації

	День після трансплантації нирки	ШКФ на 3 місяці після трансплантації	ШКФ на 6 місяці після трансплантації	ШКФ на 12 місяці після трансплантації
NGAL норма	1	74,05 ± 5,55	72,17 ± 9,75	71,63 ± 4,55
	2	73,12 ± 3,35	70,47 ± 6,4	70,33 ± 5,75
	3	68,10 ± 2,35	67,67 ± 6,4	66,33 ± 4,65
	7	66,40 ± 5,35	66,47 ± 5,4	62,33 ± 4,75
NGAL вище за референтні значення (SD – середнє значення)	1	67,07 ± 4,65	64,55 ± 8,65	63,93 ± 9,53
	2	66,32 ± 4,65	63,31 ± 7,65	58,92 ± 6,30
	3	54,20 ± 6,69	53,22 ± 5,45	51,34 ± 6,30
	7	1	1	1

<sup>1</sup>: рівень NGAL на 7 день вище за референтні значення (5008 мг/мл) визначили в 1 реципієнта, який помер на 8 добу після трансплантації.

**Таблиця 11.** Порогові значення показника NGAL для прогнозу розвитку первинної дисфункції трансплантата нирки, DGF нирки та гострого відторгнення трансплантата нирки при трансплантації нирки від живого родинного донора

Показник	Результати роботи трансплантата нирки	Статистичні розрахунки (ROC-аналіз з оцінюванням чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень)				
		Порогові значення NGAL, нг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	Прогностична ефективність, %	Оцінка адекватності моделі, AUC, p
NGAL у 1 день	первинна дисфункція	>470	75,00	98,08	89,08 (83,1–97,9)	AUC = 0,928; <0,0001
	DGF	>600	80,00	100,00	96,7 (84,0–98,2)	AUC = 0,935; <0,0001
	гостре відторгнення	>353	80,00	96,00	93,2 (85,0–98,6)	AUC = 0,942; <0,0001
NGAL у 2 день	первинна дисфункція	>130	100,00	96,15	92,2 (90,2–100,0)	AUC = 0,990; <0,0001
	DGF	>135,5	100,00	92,73	97,1 (90,8–99,9)	AUC = 0,982; <0,0001
	гостре відторгнення	>130	100,00	96,00	93,5 (80,4–96,7)	AUC = 0,907; <0,0001
NGAL у 3 день	первинна дисфункція	>70	100,00	94,23	96,8 (90,3–99,9)	AUC = 0,978; <0,0001
	DGF	>95	100,00	98,18	97,1 (92,7–100,0)	AUC = 0,993; <0,0001
	гостре відторгнення	>70	90,00	96,00	96,4 (83,4–98,0)	AUC = 0,930; <0,0001

У 10 (16,67 %) реципієнтів, у яких зафіксовані випадки гострого відторгнення алотрансплантата нирки, рівень NGAL був вищий від референтних значень у 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації. Рівень креатиніну був також вищим у 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації.

Оцінюючи зв'язок між рівнем креатиніну на 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну у разі гострого відторгнення, встановили статистичну значущу різницю (p < 0,05) на 1, 2, 3 дні. Але власне рівень креатиніну нормалізувався на 3 день після трансплантації тільки у 2 (3,33 %) реципієнтів, у 19 (31,67 %) – на 7 день (табл. 7).

Випадки первинної дисфункції алотрансплантата нирки зафіксували у 4 (6,67 %) реципієнтів; у них NGAL у 1 день (609,8 ± 313,0 нг/мл) був статистично значущо вищим, ніж при нормальній функції трансплантата (166,7 ± 122,2 нг/мл, p < 0,05). Аналогічну закономірність спостерігали для NGAL у 2 день при первинній дисфункції – 504,3 ± 351,9 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 67,1 ± 32,5 нг/мл (p < 0,05); у 3 день при первинній дисфункції – 484 ± 580,4 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 41,3 ± 37,0 нг/мл (p < 0,05); у 7 день при первинній дисфункції – 1119,62 ± 1800,3 нг/мл, при нормальній функції трансплантата – 25,4 ± 32,1 нг/мл (p < 0,05) (табл. 8).

Порівнявши рівень креатиніну при нормальній функції трансплантата з рівнем креатиніну в разі первинної дисфункції алотрансплантата нирки ( $n = 4$ ; 6,67 %), отримали аналогічний статистично вірогідний зв'язок ( $p < 0,05$ ) на 1, 2, 3, 7 дні спостереження.

Але рівень креатиніну залишався вищим від референтних значень у 100 % реципієнтів у 1 і 2 дні після трансплантації, в 97 % – у 3 день, у 68 % – в 7 день; у 4 (6,67 %) реципієнтів зафіксували випадки первинної дисфункції алотрансплантата нирки. NGAL у 3 і 7 дні був вищий за норму в 5 реципієнтів, у 4 (6,67 %) із них – випадки первинної дисфункції алотрансплантата нирки (табл. 8, 9).

Оцінюючи зв'язок між рівнем NGAL у 1, 2, 3, 7 дні після трансплантації та ШКФ на 3, 6, 12 місяці після трансплантації, визначили: середня ШКФ на 3 місяць у реципієнтів із рівнем NGAL у 1 день після трансплантації в межах референтних значень ( $< 131,7$  нг/мл) була статистично вища ( $p < 0,05$ ), ніж ШКФ на 3 місяць у реципієнтів із рівнем NGAL на 1 день після трансплантації, вищим за референтні значення,  $- 74,05 \pm 5,55$  і  $67,07 \pm 4,65$  відповідно (табл. 10). Аналогічний зв'язок визначили між середньою ШКФ на 3 місяць і рівнем NGAL у 2 день ( $73,12 \pm 3,35$  і  $66,32 \pm 4,65$ ), NGAL у 3 день ( $68,1 \pm 2,35$  і  $54,2 \pm 6,69$ ).

Аналогічну залежність виявили для середньої ШКФ на 6 місяць: у реципієнтів із рівнем NGAL у 1 день після трансплантації в межах референтних значень цей показник статистично вірогідно вищий ( $p < 0,05$ ), ніж у реципієнтів із рівнем NGAL у 1 день після трансплантації, що перевищував референтні значення,  $- 72,17 \pm 9,75$  і  $64,55 \pm 8,65$  відповідно (табл. 10). Подібний зв'язок визначили між середньою ШКФ на 6 місяць і рівнем NGAL у 2 день ( $70,47 \pm 6,4$  і  $63,31 \pm 7,65$ ), NGAL у 3 день ( $67,67 \pm 6,4$  і  $53,22 \pm 5,45$ ).

Схожу залежність спостерігали для середньої ШКФ на 12 місяць у реципієнтів із рівнем NGAL на 1 день після трансплантації в межах референтних значень. Так, вона була статистично вірогідно вищою ( $p < 0,05$ ), ніж ШКФ на 12 місяць у реципієнтів із рівнем NGAL на 1 день після трансплантації, що перевищував референтні значення,  $- 71,63 \pm 4,55$  і  $63,93 \pm 9,53$  відповідно (табл. 10). Подібний зв'язок простежили між середньою ШКФ на 12 місяць і рівнем NGAL у 2 день ( $70,33 \pm 5,75$  і  $58,92 \pm 6,3$ ), NGAL у 3 день ( $66,33 \pm 4,65$  і  $51,34 \pm 6,30$ ).

За допомогою ROC-аналізу з оцінюванням чутливості, специфічності та прогностичної ефективності порогових значень вдалося визначити порогові значення для показника NGAL у виникненні ускладнень із трансплантатом нирки (DGF, первинна дисфункція трансплантата, гостре відторгнення трансплантата) (табл. 11).

## Обговорення

Концентрація u-NGAL у нормальних фізіологічних умовах є дуже низькою та зростає при травмі нирок. З цієї причини u-NGAL став цінним неінвазивним біомаркером в умовах трансплантації нирок, особливо в ранньому післяопераційному періоді, оскільки інші відомі клінічні та лабораторні показники залишаються малочутливими для моніторингу зниженої функції трансплантата [1,3].

За результатами наших спостережень, припускаємо, що високий рівень NGAL, визначений як додатковий маркер у клінічно стабільного реципієнта після трансплантації, слід сприймати як знак застереження, який потребує детальнішого оцінювання пацієнта для пошуку причин порушення функції трансплантата або інфекції сечовивідних шляхів.

Відзначимо, що різке збільшення рівня NGAL після його нормалізації сигналізує про катастрофу з трансплантатом, навіть на тлі збереженого діурезу та припустимого рівня сироваткового креатиніну, що спостерігали в одному клінічному випадку. Так, на 7 добу рівень NGAL підвищився до 5008 нг/мл після того, як повністю нормалізувався на 3 добу (133 нг/мл) після трансплантації; на наступну добу розвинулась анурія, що призвела до смерті реципієнта.

Згідно з даними метааналізу, що включав оцінювання 14 статей із 10 країн (2006–2016 рр.), u-NGAL є цінним нирковим біомаркером для ранньої (24 години) ідентифікації DGF із високими значеннями AUC (0,91) у дорослих реципієнтів при трансплантації нирок [4]. Ще один систематичний огляд 1079 трансплантацій (14 досліджень, 2011–2014 рр.) показав, що вимірювання u-NGAL через 6–12 годин після операції є високопрогнозним фактором DGF. Підвищена концентрація u-NGAL була чутливою (82 %) і специфічною (82 %) для прогнозування DGF (AUC ROC 0,87).

NGAL – перспективний біомаркер пошкодження трансплантата, який можна використовувати у клінічній практиці для прогнозування раннього та віддаленого прогнозу після трансплантації нирки. Однак зміни концентрації NGAL не є специфічними для конкретного механізму ураження нирок, а отже NGAL не замінить необхідність біопсії трансплантата для встановлення етіології дисфункції трансплантата [5].

Показано також, що зниження ШВФ через 6–12 місяців після трансплантації позитивно корелює з рівнем u-NGAL через 6–12 годин після трансплантації [6].

В умовах трансплантації нирок ідеальний біомаркер (неінвазивний, безпечний і дешевий, здатний показувати травму алотрансплантата зі 100 % чутливістю та 100 % специфічністю) ще не знайдений. Питання про те, які біомаркери (плазмові чи сечовивідні) є надійнішими предикторами результату трансплантата, нині також є предметом дискусії.

В останні роки (крім NGAL) детально вивчали кілька біомаркерів ГПН і DGF, включаючи KIM-1, IL-18, білок теплового шоку 72 (uHsp72), L-FABP, кальпротектин, CXCL9, CXCL10, CCL2, IL-18, цистатин С, Т-клітинний імуноглобулін і муцин-3 (Tim-3), інгібітор тканин металопротеїнази 2 (TIMP-2), інсуліноподібний фактор росту, що зв'язує білок 7 (IGFBP-7). Однак кожна молекула має переваги та недоліки.

Нині жоден із цих біомаркерів не використовують для діагностики в рутинній клінічній практиці, щоправда, з деякими локальними винятками. Так, NGAL схвалений CE (Conformité Européenne) та очікується схвалення Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) у США, L-FABP – у Японії, комбінація TIMP-2 та IGFBP-7 – у деяких юрисдикціях США [3].

## Висновки

1. Дослідження ролі NGAL в оцінюванні відновлення ранньої функції трансплантата та у прогнозі функціонування трансплантата в перший рік після трансплантації нирки від живого рідинного донора на 60 реципієнтах показало, що рівень NGAL на 1, 2, 3, 7 дні після ТН був статистично вірогідно вищим ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів із DGF, гострим відторгненням трансплантата нирки та у разі первинної дисфункції трансплантата нирки, ніж у реципієнтів із нормальною функцією трансплантата.

2. Рівень креатиніну також був статистично значущо вищим у 1, 2, 3, 7 дні після ТН ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів із DGF, гострим відторгненням трансплантата нирки та у разі первинної дисфункції трансплантата нирки, ніж у реципієнтів із нормальною функцією трансплантата. Але креатинін перевищував референтні значення в 68,33 % пацієнтів навіть на 7 день після ТН і показав функцію трансплантата з запізненням. Не завжди підвищений рівень креатиніну сигналізує про проблему з трансплантатом (важливіша його динаміка в часі) і навпаки.

3. Оцінивши зв'язок між рівнем NGAL на 1, 2, 3, 7 дні і ШКФ на 3, 6, 12 місяці після ТН, встановили статистично вищі ( $p < 0,05$ ) значення ШКФ при рівнях NGAL у межах референтних значень, ніж ШКФ при рівнях NGAL, які перевищували референтні значення.

4. Отже, моніторинг NGAL після трансплантації нирки може свідчити або про відновлення ренальних функцій (швидке зниження рівнів NGAL), або (при повільному зниженні або підвищенні) про розвиток ускладнень, їхню тяжкість, затримку функції трансплантата і необхідність діалізу. u-NGAL – ранній, неінвазивний і точний маркер функції трансплантата.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.10.2021

Після доопрацювання / Revised: 08.12.2021

Прийнято до друку / Accepted: 17.12.2021

## Відомості про автора:

Кириченко М. І., аспірант каф. дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика; лікар-анестезіолог відділення загальної та трансплантаційної анестезіології, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-2352-6801](https://orcid.org/0000-0002-2352-6801)

## Information about author:

Kyrychenko M. I., MD, Postgraduate student of the Department of Paediatric Anaesthesiology and Intensive Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Anaesthesiologist of the Department of General and Transplant Anesthesiology, State Institution "Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

## Список літератури

[1] Urinary NGAL Measured after the First Year Post Kidney Transplantation Predicts Changes in Glomerular Filtration over One-Year Follow-Up / M. Kielar et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 43. <https://doi.org/10.3390/jcm10010043>







- [2] Devarajan P. Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*. 2010. Vol. 15. Issue 4. P. 419-428. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x>
- [3] Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Allograft Function After Renal Transplantation: Evaluation of the Current Status and Future Insights / M. Cappuccilli et al. *Artificial Organs*. 2018. Vol. 42. Issue 1. P. 8-14. <https://doi.org/10.1111/aor.13039>
- [4] Comparison of urine and blood NGAL for early prediction of delayed graft function in adult kidney transplant recipients: a meta-analysis of observational studies / Y. M. Li et al. *BMC Nephrology*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 291. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1491-y>
- [5] Ramirez-Sandoval J. C., Herrington W., Morales-Buenrostro L. E. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. *Transplantation Reviews*. 2015. Vol. 29. Issue 3. P. 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.tre.2015.04.004>
- [6] Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and the Occurrence of Delayed Graft Function After Kidney Transplant / S. Qurashi et al. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2014. Vol. 12. Issue 5. P. 396-400. <https://doi.org/10.6002/ect.2013.0300>
- [7] Is Remote Ischemic Conditioning of Benefit to Patients Undergoing Kidney Transplantation? / W. Cheungpasitporn, N. J. Khoury, C. Thongprayoon, I. M. Craici. *Journal of Investigative Surgery*. 2019. Vol. 32. Issue 1. P. 72-74. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1380090>
- [8] Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial / J. Wu et al. *Journal of Surgical Research*. 2014. Vol. 188. Issue 1. P. 303-308. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.058>
- [9] Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the REal Protection Against Ischaemia – Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial / K. V. Veighey et al. *British Journal of Anaesthesia*. 2019. Vol. 123. Issue 5. P. 584-591. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.019>
- [10] Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities – Analysis of Dutch health insurance claims data / S. M. Mohnen et al. *PLOS ONE*. Vol. 14. Issue 8. P. e0220800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220800>
- [11] Perović S., Janković S. Renal transplantation vs hemodialysis: Cost-effectiveness analysis. *Vojnosanitetski pregled*. 2009. Vol. 66. Issue 8. P. 639-644. <https://doi.org/10.2298/vsp0908639p>
- [12] Arze Aimaretti L., Arze S. Preemptive Renal Transplantation-The Best Treatment Option for Terminal Chronic Renal Failure. *Transplantation Proceedings*. 2016. Vol. 48. Issue 2. P. 609-611. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.047>
- [13] The High Molecular Weight Urinary Matrix Metalloproteinase (MMP) Activity Is a Complex of Gelatinase B/MMP-9 and Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL / L. Yan, N. Borregaard, L. Kjeldsen, M. A. Moses. *Journal of Biological Chemistry*. 2001. Vol. 276. Issue 40. P. 37258-37265. <https://doi.org/10.1074/jbc.M106089200>
- [14] Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or modification of diet in renal disease equation? / U. Pöge et al. *Clinical Transplantation*. 2006. Vol. 20. Issue 2. P. 200-205. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00466.x>
- [15] Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986. Vol. 74. Issue 5. P. 1124-1136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>
- [16] Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin rapidly decreases in the first week after kidney transplantation / Y. Wang et al. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020. Vol. 34. Issue 10. P. e23445. <https://doi.org/10.1002/jcla.23445>
- [17] Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury / J. Mishra et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003. Vol. 14. Issue 10. P. 2534-2543. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6>
- [18] IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery after Kidney Transplantation / I. E. Hall et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010. Vol. 21. Issue 1. P. 189-197. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009030264>

## References

- [1] Kielar, M., Dumnicka, P., Gala-Błądzińska, A., Będowska-Prokop, A., Ignacak, E., Maziarz, B., Ceranowicz, P., & Kuśnierz-Cabala, B. (2020). Urinary NGAL Measured after the First Year Post Kidney Transplantation Predicts Changes in Glomerular Filtration over One-Year Follow-Up. *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), Article 43. <https://doi.org/10.3390/jcm10010043>
- [2] Devarajan, P. (2010). Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology*, 15(4), 419-428. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01317.x>

- [3] Cappuccilli, M., Capelli, I., Comai, G., Cianciolo, G., & La Manna, G. (2018). Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Allograft Function After Renal Transplantation: Evaluation of the Current Status and Future Insights. *Artificial Organs*, 42(1), 8-14. <https://doi.org/10.1111/aor.13039>
- [4] Li, Y. M., Li, Y., Yan, L., Wang, H., Wu, X. J., Tang, J. T., Wang, L. L., & Shi, Y. Y. (2019). Comparison of urine and blood NGAL for early prediction of delayed graft function in adult kidney transplant recipients: a meta-analysis of observational studies. *BMC Nephrology*, 20(1), Article 291. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1491-y>
- [5] Ramirez-Sandoval, J. C., Herrington, W., & Morales-Buenrostro, L. E. (2015). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: A review. *Transplantation Reviews*, 29(3), 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.tre.2015.04.004>
- [6] Qurashi, S., Ghamdi, G., Jaradat, M., Tamim, H., Aljumah, A., Tamimi, W., Al Dawood, A., Binsalih, S., & Al Sayyari, A. (2014). Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and the Occurrence of Delayed Graft Function After Kidney Transplant. *Experimental and Clinical Transplantation*, 12(5), 396-400. <https://doi.org/10.6002/ect.2013.0300>
- [7] Cheungpasitporn, W., Khoury, N. J., Thongprayoon, C., & Craici, I. M. (2019). Is Remote Ischemic Conditioning of Benefit to Patients Undergoing Kidney Transplantation? *Journal of Investigative Surgery*, 32(1), 72-74. <https://doi.org/10.1080/08941939.2017.1380090>
- [8] Wu, J., Feng, X., Huang, H., Shou, Z., Zhang, X., Wang, R., Chen, Y., & Chen, J. (2014). Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Journal of Surgical Research*, 188(1), 303-308. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.058>
- [9] Veighey, K. V., Nicholas, J. M., Clayton, T., Knight, R., Robertson, S., Dalton, N., Harber, M., Watson, C., De Fijter, J. W., Loukogeorgakis, S., & MacAllister, R. (2019). Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the REal Protection Against Ischaemia – Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial. *British Journal of Anaesthesia*, 123(5), 584-591. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.07.019>
- [10] Mohnen, S. M., van Oosten, M., Los, J., Leegte, M., Jager, K. J., Hemmelder, M. H., Logtenberg, S., Stel, V. S., Hakkaart-van Roijen, L., & de Wit, G. A. (2019). Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities – Analysis of Dutch health insurance claims data. *PLOS ONE*, 14(8), Article e0220800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220800>
- [11] Perović, S., & Janković, S. (2009). Renal transplantation vs hemodialysis: Cost-effectiveness analysis. *Vojnosanitetski pregled*, 66(8), 639-644. <https://doi.org/10.2298/vsp0908639p>
- [12] Arze Aimaretti, L., & Arze, S. (2016). Preemptive Renal Transplantation-The Best Treatment Option for Terminal Chronic Renal Failure. *Transplantation Proceedings*, 48(2), 609-611. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.047>
- [13] Yan, L., Borregaard, N., Kjeldsen, L., & Moses, M. A. (2001). The High Molecular Weight Urinary Matrix Metalloproteinase (MMP) Activity Is a Complex of Gelatinase B/MMP-9 and Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *Journal of Biological Chemistry*, 276(40), 37258-37265. <https://doi.org/10.1074/jbc.M106089200>
- [14] Pöge, U., Gerhardt, T., Stoffel-Wagner, B., Palmedo, H., Klehr, H. U., Sauerbruch, T., & Woitas, R. P. (2006). Prediction of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: cystatin C or modification of diet in renal disease equation? *Clinical Transplantation*, 20(2), 200-205. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2005.00466.x>
- [15] Murry, C. E., Jennings, R. B., & Reimer, K. A. (1986). Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74(5), 1124-1136. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>
- [16] Wang, Y., Jia, Y., Wang, C., Gao, X., Liu, Y., & Yue, B. (2020). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin rapidly decreases in the first week after kidney transplantation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(10), Article e23445. <https://doi.org/10.1002/jcla.23445>
- [17] Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Zahedi, K., Yang, J., Barasch, J., & Devarajan, P. (2003). Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(10), 2534-2543. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6>
- [18] Hall, I. E., Yarlaga, S. G., Coca, S. G., Wang, Z., Doshi, M., Devarajan, P., Han, W. K., Marcus, R. J., & Parikh, C. R. (2010). IL-18 and Urinary NGAL Predict Dialysis and Graft Recovery after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(1), 189-197. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009030264>

## Морфологічне, імунно- та лектиногістохімічне оцінювання лімфоїдного апарату червоподібного відростка плода людини

М. Л. Таврог \*<sup>1,B-F</sup>, В. К. Сирцов <sup>1,A,E</sup>, Ю. І. Попович <sup>2,C-D</sup>,  
О. А. Григор'єва <sup>1,E-F</sup>, Н. Р. Попович <sup>3,E</sup>, Г. А. Зідрашко <sup>3,E</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Україна,  
<sup>3</sup>КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Україна

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

**Мета роботи** – встановити морфологічні особливості лімфоїдних утворень червоподібного відростка людини в пізньому пренатальному періоді онтогенезу.

**Матеріали та методи.** Дослідили червоподібні відростки 42 плодів обох статей без аномалій, патологій шлунково-кишкового тракту, імунної системи і кровотворення. Застосували гістологічні, лектиногістохімічні (PNA+, SBA+), імуногістохімічні (експресія маркерів CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD34+, CD68+, Ki-67, каспаза 3+), морфометричні методи дослідження, здійснили статистичний аналіз результатів.

**Результати.** Поодинокі лімфоцити у слизовій оболонці червоподібного відростка плодів людини виявляли біля венул із 16–18 тижнів розвитку, їхні скупчення, з яких пізніше утворюються периваскулярні лімфоїдні вузлики, визначали з 25 тижня. Останні склалися з малих, середніх лімфоцитів, макрофагів, клітин у стадії апоптозу (каспаза 3+) та проліферації (Ki-67+), сітчастих клітин. З 28 тижня внутрішньоутробного періоду виявляли лімфоепітеліальні вузлики, які за складом клітин нагадували периваскулярні. В субепітеліальній і периферичній зонах вузликів були лімфоцити, що мали рецептори до CD3, PNA, а в центральній зоні – до CD20, SBA, макрофаги (CD68+/PNA+/SBA+), клітини в стадії проліферації (Ki-67+) та апоптозу (каспаза 3+). До кінця плідного періоду в лімфоїдних вузликах червоподібного відростка людини спостерігали зменшення відсотка T-лімфоцитів (CD3+), збільшення вмісту B-лімфоцитів (CD20+) й макрофагів (CD68+), які локалізувалися передусім у центральній зоні, але зародкові центри не сформовані.

**Висновки.** У процесі становлення лімфоїдної тканини червоподібного відростка під час пренатального періоду онтогенезу визначили критичні періоди: 16–18 тижнів – поява лімфоцитів у власній пластинці, 25 тижнів – формування периваскулярних вузликів біля венул, 28 тижнів – виникнення лімфоепітеліальних вузликів. З віком у лімфоїдних вузликах вміст T-лімфоцитів (CD3+) зменшується, а B-лімфоцитів (CD20+) й макрофагів (CD68+) зростає.

### Ключові слова:

червоподібний відросток, лімфоїдні утворення, пренатальний період онтогенезу.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 205-211

\*E-mail:  
mariannatavrog@gmail.com

## Morphological, immuno- and lectinohistochemical evaluation of the lymphoid apparatus of the human fetal appendix

M. L. Tavroh, V. K. Syrtsov, Yu. I. Popovych, O. A. Hryhorieva,  
N. R. Popovych, H. A. Zidrashko

**Aim.** To identify the morphological and functional features of the human appendix lymphoid formations in the late period of prenatal ontogenesis.

**Materials and methods.** The vermiform appendices from 42 human fetuses of both sexes without anomalies, diseases of the gastrointestinal tract, immune system and hematopoiesis were examined. Histological, lectinohistochemical (PNA+, SBA+), immunohistochemical (expression of markers CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD34+, CD68+, Ki-67, caspase 3+), morphometric methods of examination were used with statistical analysis of the obtained results.

**Results.** Single lymphocytes are seen near venules in the mucous membrane of the human fetal vermiform appendix at 16–18 weeks' gestation; the lymphocytes are aggregated to form the lymphoid follicles at the 25<sup>th</sup> week. The lymphoid follicles are populated by small- and medium-sized lymphocytes, macrophages, cells at the stages of apoptosis (Caspase 3+) and proliferation (Ki-67+), reticular cells. From the 28<sup>th</sup> week of the prenatal period, lymphoepithelial nodules are detected compositionally resembling perivascular ones. In the subepithelial and peripheral zones of the nodules, there are lymphocytes expressing CD3 and PNA receptors, in the central zone – CD20 and SBA receptors, macrophages (CD68+/PNA+/SBA+), cells at the stage of proliferation (Ki-67+) and apoptosis (caspase 3+). By the end of the fetal period, the lymphoid follicles of the human appendix contain fewer T-lymphocytes (CD3+) and an increased number of B-lymphocytes (CD20+) and macrophages (CD68+), which are localized mainly in the central zone, however, the germinal centers are not yet formed.

**Conclusions.** In the developmental process of the vermiform appendix lymphoid tissue during the prenatal period of ontogenesis, the following critical periods were noted: the 16<sup>th</sup>–18<sup>th</sup> weeks – the appearance of lymphocytes in the lamina propria, the 25<sup>th</sup> week – the formation of perivascular lymphoid follicles near venules, the 28<sup>th</sup> week – the appearance of lymphoepithelial nodules. The number of T-lymphocytes (CD3+) was decreased in the lymphoid follicles, while the number of B-lymphocytes (CD20+) and macrophages (CD68+) was increased with age.

### Key words:

appendix, lymphoid formations, prenatal period of ontogenesis.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (2), 205-211

Важливе значення в забезпеченні постійного контролю антигенного гомеостазу має лімфоїдна тканина, асоційована з кишкою загалом і червоподібним відростком (ЧВ) людини зокрема [3, 10, 17, 18, 21, 22, 24, 27, 29]. Лімфоїдний апарат ЧВ – важливий елемент імунної системи [15, 18, 21, 22, 30], оскільки відіграє роль у формуванні В-зон органів імунної системи в онтогенезі [5, 9, 24], а також потрібен для продукції речовини, яка частково заміщує дію тимозину.

Вивчення будь-якого органа чи системи у віковому аспекті дає змогу визначити критичні вікові періоди морфофункціонального дозрівання структур і виявити постадійне становлення органа [2]. Імунна функція ЧВ пов'язана з умовами його розвитку та становлення системи імунного генезу в пренатальному періоді онтогенезу людини та тварин [2, 8, 25, 26]. Саме пренатальний період в онтогенезі людини пропонують вважати переломною фазою [12, 13, 16], коли розвивається механізм розпізнавання своїх і сторонніх антигенів, а також з'являються та циркулюють різні лімфоцити [7]. Навіть нормальні неінфіковані зародки людини можуть продукувати антитіла й імуносупресивні білки щодо антигенів матері [28], які через плаценту потрапляють у кровотік матері.

Відомості щодо морфофункціональних особливостей лімфоїдних структур ЧВ людини в пренатальному періоді онтогенезу нечисленні та потребують продовження вивчення [4, 24]. Важливий аспект – знання щодо розподілу лімфоцитів із різним фенотипом у лімфоепітеліальних структурах, який досі вивчали у тварин і зовсім не досліджували в людей.

## Мета роботи

Встановити морфофункціональні особливості лімфоїдних утворень червоподібного відростка людини в пізньому пренатальному періоді онтогенезу.

## Матеріали і методи дослідження

Матеріал для дослідження – шматочки ЧВ 42 плодів (8–40 тижні) без зовнішніх ознак анатомічних відхилень або аномалій, виключаючи патології шлунково-кишкового тракту, імунної системи та кровотворення. Вік ембріонів і плодів визначали шляхом вимірювання тим'яно-куприкової довжини за А. Шульцом. Матеріал брали впродовж першої доби на базі міського патологоанатомічного відділення КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР і КНП «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» ЗОР, а також КУ «Запорізьке обласне бюро судово-медичної експертизи» ЗОР.

На зрізах, забарвлених гематоксилином і еозином, підраховували кількість клітин на 1 мм<sup>2</sup> площі лімфатичного вузлика червоподібного відростка за методом С. Б. Стефанова (1988): визначали відсотковий вміст малих, середніх лімфоцитів, лімфобластів, макрофагів, плазмоцитів, клітин строми сполучної тканини у стадії проліферації та апоптозу.

Для морфофункціональної характеристики різних популяцій імунних клітин використовували специфічні лектини: арахісу (PNA-тропні до залишків β-D-галактози) та сої (SBA, що зв'язуються із залишками N-ацетил-D-галактозаміну). Застосовували стандартні

набори лектинів НБК «Лектинтест» (м. Львів). Рецептори до лектину арахісу (PNA) на мембранах містять Т-лімфоцити у різних стадіях диференціювання [20], до лектину сої (SBA) – В, Т, Т<sub>у</sub> і Т<sub>м</sub> лімфоцити. Рецептори до обох лектинів (PNA і SBA) мають В-лімфоцити, які не завершили процеси диференціації в центральних органах імунної системи, та функціонально активні макрофаги.

Імуногістохімічні дослідження здійснили на серійних зрізах завтовшки 3 μ з використанням моноклональних антитіл *Mo a-Hu*: 1) *Ki-67 Antigen, Clone MIB-1* маркера клітинної проліферації Ki-67; 2) *CD20, Clone L26* (SBA) маркера В-лімфоцитів; 3) *CD8, T-Cell, Clone C8/144B* – Т-кілерів («ДАКО», США); 4) *CD3, Clone SP7* – Т-лімфоцитів; 5) *CD4 Ab-8, Clone 4B12* – Т-хелперів; 6) *CD68 (KP1): SC-20060* – маркера диференціювання макрофагів; 7) *Caspase 3 Ab-3, Clone 3CSP03* проти апоптозоспецифічної протеїнази каспаза-3 («NeoMarkers», США), *CD34, Clone QBEnd/10* проти ендотеліальних клітин; застосували систему візуалізації UltraVision LP («Thermo Scientific LabVision», США). Після появи результатів імуногістохімічних реакцій зрізи дозбарвлювали гематоксилином Маєра і поміщали у бальзам.

Розміри вузликів визначали окуляр-мікрометром. Площу обчислювали за формулою  $S = \pi/4 \times (a \times b)$ , де  $S$  – абсолютна площа лімфоїдних вузликів у мкм<sup>2</sup>,  $\pi = 3,14$ ;  $a$  і  $b$  – найменший і найбільший діаметри лімфоїдних утворень [1].

Статистично результати опрацювали на персональному комп'ютері, використали програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Обчислювали середнє значення ( $M$ ), стандартну помилку репрезентативності середнього значення ( $m$ ), розраховували 95 % довірчий інтервал середнього значення, що є загальноприйнятим для біологічних і медичних досліджень ( $p < 0,05$ ).

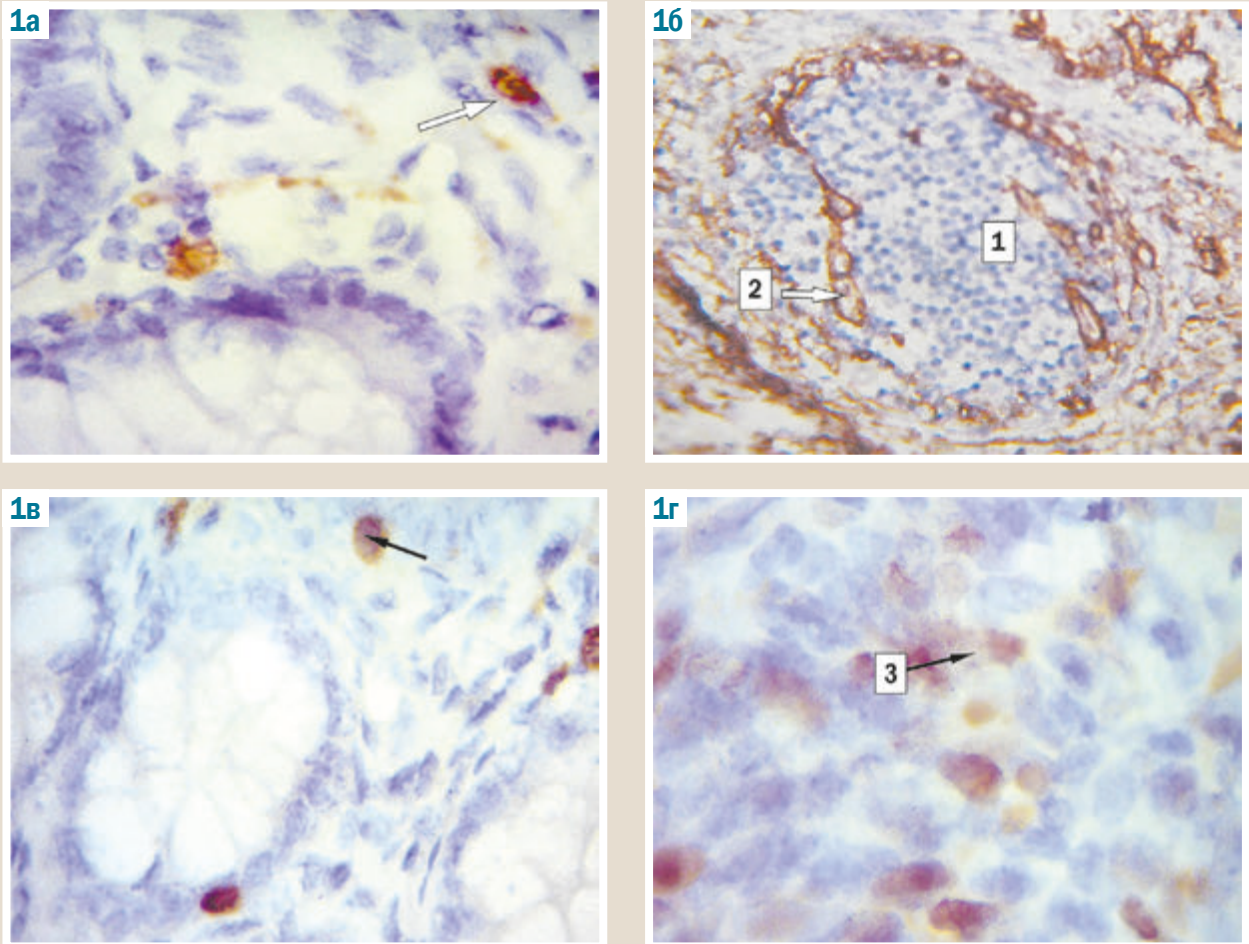
## Результати

Лімфоцити (Лф) у власній пластинці слизової оболонки ЧВ виявляли з 16–18 тижнів внутрішньоутробного розвитку людини. Вони локалізувалися біля венул. Лектингістохімічно серед них виявляли клітини з глікокон'югатами лектину арахісу (PNA+), імуногістохімічно – CD3+ клітини, що ідентифіковані як Т-лімфоцити (Т-Лф). Крім лімфоцитів, виявляли PNA+ і CD68+ макрофаги (рис. 1а).

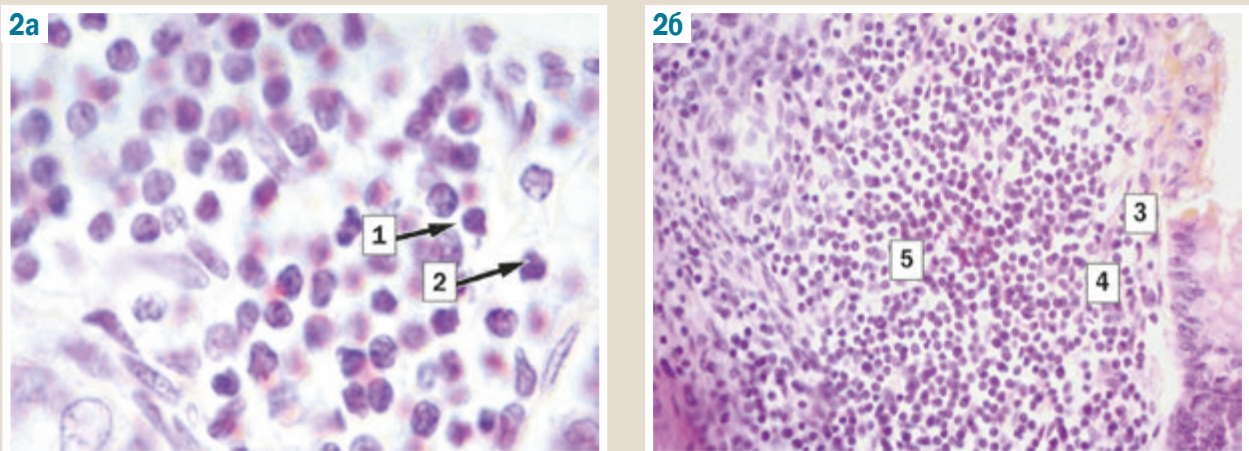
З віком вміст Лф у сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки збільшується. Протягом 18–20 тижнів з'являлися скупчення лімфоцитів (рис. 2а) передусім під епітелієм слизової оболонки. У складі лімфоїдних скупчень визначали малі, середні Лф, а імуногістохімічно – Т-Лф (CD3+ і PNA+). Частина клітин перебували на різних стадіях мітозу, імуногістохімічно вони мали експресію Ki-67+, тобто відповідали стану проліферації.

Упродовж 22–24 тижнів внутрішньоутробного розвитку плоду людини скупчення малих Т-Лф (CD3+, PNA+) збільшувалися за розмірами, у їхньому складі виявляли капіляри, тому їх визначали як периваскулярні лімфоїдні вузлики (ПЛВ). На периферії останніх концентрично розміщені колагенові волокна, що разом із фібробластами та кровоносними судинами формували сполучнотканинну капсулу. Кількість ПЛВ на поперечному зрізі ЧВ становила  $2,30 \pm 0,26$ . Вони мали кулясту чи овоїдну форму, середній діаметр –  $342,4 \pm 8,2$  мкм (рис. 1б).





**Рис. 1.** Позитивна експресія CD68+ макрофагів (а,↑), CD3+ лімфоцитів (б,↑) у сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки, CD34+ ендотеліоцитів (б) і каспаза 3+ клітин (г) у лімфоїдному вузлі червоподібного відростка 18- тижневих (а) і 24-тижневих (б, в, г) плодів людини. Імуногістохімічна реакція: а – з CD68 Antigen, Clone SP-7; б – з CD 34+ Antigen, Clone SP-7; в – з CD 3+; г – з каспаза 3 Antigen, Clone MIB – 1, усі з хромогеном DAB і дозабарвленням гематоксиліном. Зб.: а, в, г – ок. 10, об. 100; б – ок. 10, об. 20. 1 – лімфоїдний вузлик; 2 – венула; 3 – клітина з явищами апоптозу (каспаза 3+).



**Рис. 2.** Скупчення лімфоцитів слизової оболонки червоподібного відростка 20-тижневого плода людини (а) і лімфоепітеліальний вузлик червоподібного відростка 40-тижневого плода людини (б). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. 10, об. 100. 1 – малий Лф; 2 – середній Лф; 3 – стовпчастий епітелій; 4 – субепітеліальна зона; 5 – центральна зона.

У ПЛВ найчисленніша клітинна популяція – малі Лф з розмірами 4,5–6,0 мкм, відсотковий вміст яких на одиницю площі становив  $80,0 \pm 3,0$  %. Ядра в них щільні, а цитоплазма світла, у вигляді вузького обідка.

Лектино- й імуногістохімічно більшість із них становлять Т-Лф (PNA+ та CD3+), лише деякі клітини – В-Лф (CD20+ та SBA+). Виявили також середні Лф з розмірами 7,0–10,0 мкм, що за кількісними показниками

посідали проміжне місце між малими та великими; вони становили 15,7 ± 1,3 %. Ядро за формою нагадує таке в малих Лф, але менш базофільне; цитоплазма порівняно з ними більш виражена. Лектиногістохімічно вони споріднені з лектинами PNA і SBA, а імуногістохімічно виявляли позитивну реакцію з антитілами CD3, CD20. Крім клітин лімфоцитарного ряду, в лімфоїдних вузликах (ЛВ) виявляли макрофаги (Мф) (1,2 ± 0,3 %) з позитивною експресією CD68, PNA, SBA. Для них характерні великі розміри (15,0–18,0 мкм), округла, витягнута або неправильна форми. У ЛВ визначали також сітчасті клітини – 3,0 ± 0,2 %, клітини в стані апоптозу (каспаза 3+) (рис. 1е) та проліферації (Ki-67+).

Між ЛВ у проміжку між криптами слизової оболонки відростка розміщена сполучна тканина, в складі якої дифузно локалізуються поодинокі середні й малі Лф, передусім Т-Лф (CD 3+) (рис. 1в) і PNA, а також Мф (CD68, PNA+, SBA+).

Серед клітин епітелію ЧВ людини впродовж 22–24 тижнів виявляли Лф, що мігрували з підлеглого нижнього шару сполучної тканини. Гістологічно вони належали до малих Т-Лф, (CD3+, PNA+). На 100 клітин епітеліального шару над ЛВ нараховували 3,14 ± 0,36 Лф.

Упродовж 25–26 тижнів на основі скупчень Лф, що локалізувалися біля венул власної пластинки слизової оболонки ЧВ плода людини, утворювалися ПЛВ, у яких розрізняли центральну (ЦЗ) й периферичну зони (ПЗ). Остання за клітинним складом і вмістом не відрізнялася від ПЛВ у попередньому терміні. Імуногістохімічно серед виявлених Т-Лф переважали Т-хелпери (CD4+), що домінували над Т-супресорами (CD8+).

У центральній зоні ПЛВ гістологічно вміст малих Лф і макрофагів дещо зменшувався, а середніх Лф – збільшувався щодо попереднього терміну ( $p > 0,05$ ). Гістохімічно тут визначали В-Лф (SBA+, CD20+), а також клітини в стані апоптозу (каспаза 3+) й проліферації (Ki-67+). Центр розмноження в ПЛВ у цьому періоді не виявили.

Із 28 тижня ембріонального розвитку ЛВ завдяки збільшенню розмірів досягали епітелію слизової оболонки й перетворювалися на лімфоепітеліальні вузлики (ЛЕВ). Вони мали форму конуса, верхівка якого спрямована до епітелію; умовно розрізняли три зони: суб-епітеліальну (СЗ), центральну й периферичну (рис. 2б). Вузлики розділені сполучнотканинною капсулою.

Під епітелієм над вузликами, що представлений кубічними клітинами, розташована СЗ, котра, як й інші зони, репрезентована малими й середніми лімфоцитами, макрофагами (CD68+, PNA+, SBA+), сітчастими клітинами. Їхня кількість у ПЗ і ЦЗ майже не відрізнялася від такої у плодів віком 25–26 тижнів. Однак Лф СЗ і ПЗ функціонально належать до Т-Лф (CD3+, PNA+), а в центральній представлені В-Лф (CD 20+, SBA+), клітинами в стадії проліферації (Ki-67+) й апоптозу (каспаза 3+).

У 30–33-тижневому віці в ЛЕВ були добре помітні Т- і В-клітинні зони. В-лімфоцити локалізувалися передовсім у ЦЗ вузликів, а Т-лімфоцити формували СЗ і ПЗ, у незначній кількості помітні в центральній зоні. У складі ЛЕВ ЧВ людини у цьому віковому періоді переважали малі лімфоцити, але збільшувалася кількість середніх і макрофагів. Лімфоцити, що розташовані ближче до епітеліальної вистилки ЧВ, – Т-лімфоцити (CD3+ і PNA+), з-поміж них домінували Т-хелпери (CD4+). ПЛВ і ЛЕВ

на периферії мали сполучнотканинну капсулу, в складі якої виявлено елементи мікроциркуляторного русла: артеріоли, венули й капіляри.

У власній пластинці слизової оболонки істотно частіше (в 3,27 % випадків) порівняно з лімфатичними вузликами виявляли макрофаги (CD68+ і PNA+), а їхня кількість була майже втричі більшою, ніж у ЛВ. Прикметно, що макрофаги розміщені поблизу епітеліального пласта слизової оболонки.

Протягом 36–40 тижнів внутрішньоутробного періоду відсоток малих Лф у слизовій оболонці ЧВ людини зменшувався до мінімального, але вміст середніх Лф і Мф зростав в обох зонах до найбільших величин порівняно з іншими термінами спостереження, а кількість сітчастих клітин майже не змінювалася (табл. 1). У ЦЗ з'являлися лімфобласти (1,20 ± 0,03 %). Порівняно з 28–32 тижнями тут збільшувався вміст В-Лф (CD20+ і SBA+), Мф (CD68, PNA, SBA), клітин у стадії проліферації (Ki-67+) й апоптозу (каспаза 3+), зменшувалося відсоткове співвідношення Т-лімфоцитів (CD3+) і рецепторів лектину арахісу (PNA+). У периферичній зоні ПЛВ збільшувалася кількість Т-лімфоцитів (CD3+, PNA+).

У цьому терміні відбувалися також зміни ЛЕВ ЧВ людини. Їхні розміри збільшені, а в клітинному складі вузликів з'являлися лімфобласти. СЗ і ЦЗ розширювалися. Морфометричний аналіз в усіх зонах ЛЕВ показав зменшення кількості малих Лф, яке досягло найменших величин порівняно з попередніми термінами в ЦЗ (до 61,8 ± 2,6 %) та ПЗ (до 65,1 ± 3,0 %) ( $p < 0,05$ ). Натомість кількість середніх Лф і Мф зростала, більш виражено – у ЦЗ і ПЗ, досягла максимальних показників щодо попередніх термінів: Лф – до 22,3 ± 3,0 % і 21,4 ± 3,1 %; Мф – до 11,5 ± 1,0 % і 10,1 ± 0,9 % відповідно. Імуно- та лектиногістохімічно у СЗ і ПЗ виявляли переважно Т-Лф (CD3+, PNA+), у СЗ – CD68+, SBA+, PNA+ макрофаги, у ЦЗ – CD20+, SBA+ В-лімфоцити, CD 68+, SBA+, PNA+ макрофаги, клітини в стані проліферації (каспаза 3+) й апоптозу (Ki-67+).

У пухкій волокнистій сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки ЧВ плодів людини 36–40 тижнів під покривним епітелієм і навколо крипт збільшувався вміст малих лімфоцитів (CD 3+) і клітин, що експонують на поверхні рецептори лектину арахісу (PNA+). У стромі пухкої сполучної тканини частіше виявляли артеріоли, капіляри, менше – венули.

## Обговорення

За нашими відомостями, Лф у власній пластинці слизової оболонки ЧВ починають виявляти у терміні 16–18 тижнів пренатального онтогенезу людини. Це підтверджено в інших дослідженнях [5,9], де наявність Лф або їхніх невеликих скупчень у сполучній тканині визначали, починаючи з 14–15 тижнів розвитку плода. Серед Лф лектиногістохімічно визначили клітини з рецепторами до лектину арахісу (PNA+), імуногістохімічно – Т-Лф (CD3+).

У плодів 20–25 тижнів розвитку у власній пластинці слизової оболонки ЧВ дифузно розташовані поодинокі середні й малі Лф, передусім Т-клітини (CD3+ і PNA), а також Мф (CD68+, PNA+, SBA+). Починаючи з 23 тижня, біля венул помітні скупчення малих і середніх Т-Лф (CD 3+, PNA+). Поруч із Т-клітинами у лімфоїдних скупченнях

**Таблиця 1.** Середній вміст клітин в 1 мм<sup>2</sup> площі в складі лімфоїдних вузликів слизової оболонки червоподібного відростка людини в пізньому пренатальному періоді онтогенезу (%).

Вид клітин	Термін										
	ПЛВ 20–24 тижні	ПЛВ 28–32 тижні		ЛЕВ 28–32 тижні			ЛЕВ 36 тиждень			ПЛВ 36 тиждень	
		ЦЗ	ПЗ	ЦЗ	ПЗ	СЗ	ЦЗ	ПЗ	СЗ	ЦЗ	ПЗ
Малі лімфоцити	80,0 ± 3,0	74,5 ± 2,9	77,6 ± 3,1	70,7 ± 2,7*	73,2 ± 2,8	76,1 ± 3,1	61,8 ± 2,6*	65,1 ± 3,0*	73,6 ± 2,7	65,5 ± 2,9	68,8 ± 3,1
Середні лімфоцити	15,7 ± 1,3	18,4 ± 2,2	16,0 ± 1,4	19,0 ± 2,3	18,2 ± 2,3	16,2 ± 1,1	22,3 ± 3,0	21,4 ± 3,1	18,3 ± 1,8	20,8 ± 3,2	19,6 ± 2,6
Лімфобласти	–	–	–	–	–	–	1,5 ± 0,3	–	–	1,20 ± 0,03	–
Макрофаги	1,2 ± 0,3	4,0 ± 0,3	3,4 ± 0,3	7,2 ± 0,5	5,6 ± 0,3	6,5 ± 0,4	11,5 ± 1,0	10,1 ± 0,9	5,3 ± 0,3	9,8 ± 0,7	8,5 ± 0,6
Сітчасті клітини	3,0 ± 0,2	3,1 ± 0,3	3,0 ± 0,1	3,1 ± 0,3	3,0 ± 0,3	3,2 ± 0,2	2,9 ± 0,1	3,4 ± 0,3	2,8 ± 0,2	2,7 ± 0,3	3,1 ± 0,1

ПЛВ: периваскулярний вузлик; ЛЕВ: лімфоепітеліальний вузлик; ЦЗ: центральна зона; ПЗ: периферична зона; СЗ: субепітеліальна зона; \*: p < 0,05 порівняно з попереднім терміном.

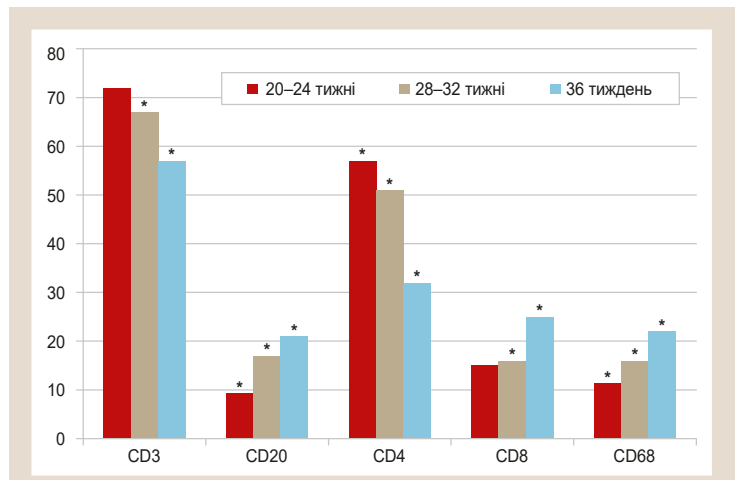
упродовж 25–26 тижнів виявляли В-Лф (CD20+ SBA+) і Мф (CD68+, PNA+, SBA+). У цей же термін поблизу кровоносних судин утворюються ПЛВ, що складаються з малих і середніх Лф, репрезентованих Т-Лф (CD3+, PNA+), а також Мф (CD68+, PNA+, SBA+). Відомості про утворення ЛВ біля судин наведені в інших роботах [4,5,8,25], але ми вперше визначили чіткі терміни їхнього формування.

У ПЛВ за клітинним складом розрізняємо ЦЗ і ПЗ. У обох зонах переважали малі й середні Лф, рідше виявляли Мф і сітчасті клітини. Імуногістохімічно у периферичній зоні ПЛВ ЧВ плодів людини визначали Т-Лф (CD3+, PNA+), здебільшого Т-хелпери (CD4+), які переважають над Т-супресорами/цитотоксичними (CD8+). У центральній зоні виявляли В-Лф (CD20+, SBA+), а також клітини у стадії апоптозу (каспаза 3+) і проліферації (Ki-67+). На периферії вузликів розташовані артеріоли, венули та капіляри. Окремі капіляри і венули визначили у складі вузликів; це збігається з даними інших авторів [8,11,25]. Так, деякі дослідники у слизових оболонках трубчастих органів розрізняють два види вузликів [6,13]: одні оточують стінки мікросудин, інші контактують з покритим епітелієм. Центр розмноження в периваскулярних вузликах у цьому віці ми не виявили, що відповідає відомостям фахової літератури [5].

З 28 тижня спостерігали збільшення розмірів ПЛВ слизової оболонки ЧВ людини. Вони досягають епітелію та перетворюються на ЛЕВ, в яких розрізняють СЗ, ЦЗ і ПЗ. Структурна основа появи ЛЕВ – консолідація міжклітинних взаємодій клітин кубічного епітелію, сполучно-тканинних елементів власної пластинки та фібрилярної строми, в якій виявляють мікросудини капілярного типу та клітини різного походження з переважанням лімфоїдних елементів.

Епітелій інфільтрований Т-Лф (CD3+, PNA+). ЛЕВ здебільшого представлені малими та середніми Лф, які у СЗ і ПЗ функціонально є Т-Лф, а в ЦЗ – В-Лф (CD20+, SBA+), клітинами у стадії проліферації з позитивною експресією (Ki-67+) та апоптозу з позитивною експресією (каспаза 3+). Наявні також Мф (CD68+, PNA+, SBA) і сітчасті клітини. У СЗ частіше, ніж у ПЗ та, особливо, у ЦЗ виявляли малі Лф, рідше – середні Лф. Вміст Мф найбільший у ЦЗ, найнижчий – у ПЗ. Навколо макрофагів спостерігали скупчення малих лімфоцитів у вигляді «розеток». Виявлені особливості структурно не відрізняються від складу ЛЕВ інших відділів товстої кишки [14,19,21,24].

З 29 тижня і до кінця внутрішньоутробного періоду в епітелії визначали міжепітеліальні Лф. У доступній



**Рис. 3.** Розподіл CD-маркерів у клітинах периваскулярних лімфоїдних вузликів в 1 мм<sup>2</sup> площі червоподібного відростка людини в пізні терміни пренатального періоду онтогенезу. Вісь абсцис – вид маркера, вісь ординат – вміст клітин, позначених CD маркером серед загальної кількості клітин.

\*: p < 0,05 порівняно з попереднім терміном.

фаховій літературі не знайшли відомості щодо наявності та кількості міжепітеліальних лімфоцитів у ЧВ людини в пізньому пренатальному періоді. Але відомо: починаючи з 20 тижня ембріонального розвитку, відбувається міграція лімфоцитів в епітеліальний пласт [5]. Головна причина цього – дія антигенів, які, припускають, починає поглинати епітелій із просвіту ЧВ при всмоктуванні амніотичної рідини [23].

Морфометричний аналіз складу клітин лімфоїдних вузликів показав: до 36–40 тижнів і в ЛЕВ, і у ПЛВ ЧВ людини спостерігають зменшення відсотка малих Лф і збільшення кількості середніх Лф і Мф порівняно з попередніми термінами. До кінця пренатального періоду завдяки збільшенню кількості середніх Лф збільшується ЦЗ, з'являються лімфобласти. Імуногістохімічно та лектингістохімічно визначили, що Лф належать до В-клітин (CD20+, SBA+), а також виявили CD68+, SBA+ і PNA+ макрофаги.

Субепітеліальна й периферична зони ПЛВ і ЛЕВ слизової оболонки ЧВ людини представлені насамперед малими Лф, які імуногістохімічно ідентифікуються як Т-Лф (CD3+), а лектингістохімічно – PNA+. З віком їхній відсоток зменшується, а кількість Мф (CD68+, PNA+, SBA+) збільшується (рис. 3). Популяція, що переважає серед Т-Лф, – Т-хелпери (CD4+), їхня кількість із віком зменшується, а кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів (CD8+) збільшується.

У ЦЗ спостерігали найпомітніше зменшення кількості малих Лф і найістотніше збільшення середніх Лф і Мф, виявили клітини у стадії проліферації (Ki-67+) та апоптозу (каспаза 3+). До кінця внутрішньоутробного періоду у ЛВ ЧВ людини спостерігали тенденцію до збільшення вмісту В-Лф (CD20+, SBA+), Мф (CD68+, PNA+ і SBA+) та появу лімфобластів.

## Висновки

1. Лімфоцити у складі власної пластинки слизової оболонки червоподібного відростка виявляють з 16–18 тижнів внутрішньоутробного розвитку людини, вони локалізуються біля венул. Лектиногістохімічно серед цих лімфоцитів виявляють PNA+, імуногістохімічно – CD3+. Крім лімфоцитів визначають макрофаги (PNA+, CD68+).

2. Формування ПЛВ на основі лімфоїдних скупчень у слизовій оболонці ЧВ починається з 25 тижня внутрішньоутробного розвитку людини. У їхньому складі малі лімфоцити становлять  $80,90 \pm 3,00$  %, середні лімфоцити –  $15,70 \pm 1,30$  %, макрофаги –  $0,30 \pm 0,03$  %, інші клітини –  $3,10 \pm 0,03$  %. У вузликах виявляють клітини з рецепторами до лектинів арахісу та сої (PNA+, SBA+), а також клітини з позитивною експресією CD3, CD20, CD68, Ki-67 та каспаза 3.

3. З 25–29 тижнів внутрішньоутробного розвитку в слизовій оболонці ЧВ людини виявляють ЛЕВ. У їхньому складі малі лімфоцити становлять  $78,1 \pm 3,0$  %, середні лімфоцити –  $17,5 \pm 3,0$  %, що мають рецептори CD3, PNA, CD20 і SBA, макрофаги –  $1,30 \pm 0,3$  % (CD68+/PNA+/SBA+), клітини у стані проліферації (Ki-67+) та апоптозу (каспаза 3+).

4. До кінця внутрішньоутробного періоду в лімфоїдних вузликах ЧВ людини спостерігали тенденцію збільшення вмісту В-лімфоцитів (CD20+), макрофагіс (CD68+), зниження відсотка Т-лімфоцитів (CD3+).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.08.2021

Після доопрацювання / Revised: 08.10.2021

Прийнято до друку / Accepted: 24.11.2021

## Відомості про авторів:

Таврог М. Л., канд. мед. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5120-8544](https://orcid.org/0000-0002-5120-8544)

Сирцов В. К., д-р мед. наук, професор каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1855-4936](https://orcid.org/0000-0003-1855-4936)

Попович Ю. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної анатомії та оперативної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2401-4699](https://orcid.org/0000-0002-2401-4699)

Григор'єва О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6101-8322](https://orcid.org/0000-0002-6101-8322)

Попович Н. Р., лікар-дієтолог, КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7802-3443](https://orcid.org/0000-0002-7802-3443)

Зідрашко Г. А., канд. мед. наук, доцент каф. гістології, цитології та ембріології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2813-0520](https://orcid.org/0000-0003-2813-0520)

## Information about authors:

Tavroh M. L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Syrtsov V. K., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Popovych Yu. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Hryhorieva O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Popovych N. R., MD, Nutritionist, CNE "Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council", Ukraine.

Zidrashko H. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] The vermiform appendix: A review / A. Barlow et al. *Clinical Anatomy*. 2013. Vol. 26. Issue 7. P. 833-842. <https://doi.org/10.1002/ca.22269>
- [2] Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine / P. Kahai, P. Mandiga, C. J. Wehrle, S. Lobo. In StatPearls. StatPearls Publishing, 2021.
- [3] Степанов Ю. М., Сирда І. Ю., Петішко О. П. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53. № 1-6. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450>
- [4] Increased regulatory T cells in pediatric acute appendicitis / L. Susic et al. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018. Vol. 29. Issue 1. P. 104-108. <https://doi.org/10.1111/pai.12797>
- [5] Антонюк О. П. Особливості органогенезу травної системи людини. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 4. Т. 1. С. 279-284.
- [6] The Place of Atopy in the Aetiology of Acute Appendicitis in Children / M. N. Cevizci et al. *West Indian Medical Journal*. 2016. Vol. 65. Issue 2. P. 287-290. <https://doi.org/10.7727/wimj.2015.005>
- [7] Гринь В. Г. Морфофункціональна характеристика окремих органів травної системи людини. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6. № 5. С. 9-15. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.05.009>
- [8] Концепція антигенно-структурного гомеостазу і проблема гістогенезу / В. К. Сырцов и др. *Світ медицини та біології*. 2006. № 2. С. 120-124.
- [9] Лімфоїдний апарат червоподібного відростка в пренатальному і постнатальному періодах онтогенезу / Ю. І. Попович, В. К. Сирцов, М. Л. Таврог, О. Г. Алієва. *Івано-Франківськ – Запоріжжя*, 2018. 204 с.
- [10] Лімфоїдна тканина слизової оболонки червоподібного відростка при апендициті (огляд літератури) / Ю. І. Попович та ін. *Патологія*. 2020. Т. 17. № 3. С. 408-415. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.3.221880>
- [11] Takabatake K., Imanishi T., Yoshikawa T. Acute eosinophilic appendicitis simulating uncomplicated appendicitis. *BMJ Case Reports*. 2018. Vol. 11. Issue 1. P. e227178. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-227178>
- [12] A Th2 Cytokine Profile in Appendicular Lavage Fluid Suggests Allergy as a Possible Etiology for Acute Appendicitis / N. Carvalho et al. *Mediators of Inflammation*. 2019. Vol. 2019. P. 8146257. <https://doi.org/10.1155/2019/8146257>
- [13] Таврог М. Л. Гистологические и гистохимические особенности эпителия и лимфоидных структур слизистой оболочки червеобразного отростка человека в период новорожденности. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011. Т. 2. Вип. 2. С. 264-266.
- [14] Lymphoid Hyperplasia of the Appendix: A Potential Pitfall in the Sonographic Diagnosis of Appendicitis / Y. Xu, R. B. Jeffrey, M. A. DiMaio, E. W. Olcott. *American Journal of Roentgenology*. 2016. Vol. 206. Issue 1. P. 189-194. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14846>
- [15] Acute Eosinophilic Appendicitis after Generalized Skin Reaction Due to Unknown Cause in a Child: Case Report and Literature Review / M. Aggelidou et al. *Clinics and Practice*. 2019. Vol. 9. Issue 3. P. 1177. <https://doi.org/10.4081/cp.2019.1177>
- [16] Spatiotemporal analysis of human intestinal development at single-cell resolution / D. Fawcner-Corbett et al. *Cell*. 2021. Vol. 184. Issue 3. P. 810-826.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.016>
- [17] Immune Profiling of Human Gut-Associated Lymphoid Tissue Identifies a Role for Isolated Lymphoid Follicles in Priming of Region-Specific Immunity / T. M. Fenton et al. *Immunity*. 2020. Vol. 52. Issue 3. P. 557-570.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.02.001>
- [18] The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? / M. Girard-Madoux et al. *Seminars in Immunology*. 2018. Vol. 36. P. 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.02.005>

- [19] Different distribution of mucosal-associated invariant T cells within the human cecum and colon / I. Hama et al. *Central European Journal of Immunology*. 2019. Vol. 44. Issue 1. P. 75-83. <https://doi.org/10.5114/cej.2019.84020>
- [20] Handbook of Mucosal Immunology / eds. P. L. Ogra et al. 1st ed. Academic Press, 1994. 766 p.
- [21] Identification, isolation and analysis of human gut-associated lymphoid tissues / P. B. Jørgensen et al. *Nature Protocols*. 2021. Vol. 16. Issue 4. P. 2051-2067. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-00482-1>
- [22] The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature / I. A. Kooij et al. *Clinical and Experimental Immunology*. 2016. Vol. 186. Issue 1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1111/cei.12821>
- [23] Developmental Histogenesis of Human Foetal Vermiform Appendix at Different Gestational Ages / R. Mohammad, M. V. Kumar, S. Sreelatha, S. D. Velichety. *Anatomy & Physiology*. 2018. Vol. 8. Issue 4. P. 303. <https://doi.org/10.4172/2161-0940.1000303>
- [24] Human gut-associated lymphoid tissues (GALT): diversity, structure, and function / U. M. Mörbe et al. *Mucosal Immunology*. 2021. Vol. 14. Issue 4. P. 793-802. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00389-4>
- [25] Prechl J. A generalized quantitative antibody homeostasis model: antigen saturation, natural antibodies and a quantitative antibody network. *Clinical & Translational Immunology*. 2017. Vol. 6. Issue 2. P. e131. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.90>
- [26] Rabi S., Indrasingh I. Follicular dendritic cells in normal and infected human appendix. *European Journal of Anatomy*. 2017. Vol. 21. Issue 1. P. 31-35. URL: <https://www.eurjanat.com/data/pdf/eja.160367sr.pdf>
- [27] CD11c immunopositive cells in the human fetal vermiform appendix / G. Radenkovic et al. *Vojnosanitetski Pregled*. 2021. Vol. 78. Issue 8. P. 882-886. <https://doi.org/10.2298/vsp.191126148r>
- [28] Microanatomical dissection of human intestinal T-cell immunity reveals site-specific changes in gut-associated lymphoid tissues over life / T. Senda et al. *Mucosal Immunology*. 2019. Vol. 12. Issue 2. P. 378-389. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0110-8>
- [29] Simon A. K., Hollander G. A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015. Vol. 282. Issue 1821. P. 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- [30] Vitetta L., Chen J., Clarke S. The vermiform appendix: an immunological organ sustaining a microbiome inoculum. *Clinical Science*. 2019. Vol. 133. Issue 1. P. 1-8. <https://doi.org/10.1042/CS20180956>
- [12] Carvalho, N., Barros, A., Coelho, H. O., Moita, C. F., Neves-Costa, A., Pedrosa, D., Borges, F. C., Moita, L. F., & Costa, P. M. (2019). A Th2 Cytokine Profile in Appendicular Lavage Fluid Suggests Allergy as a Possible Etiology for Acute Appendicitis. *Mediators of Inflammation*, 2019, Article 8146257. <https://doi.org/10.1155/2019/8146257>
- [13] Tavrov, M. L. (2011). Gistologicheskie i gistokhimicheskie osobennosti epiteliya i limfoidnykh struktur slizistoi obolochki cherveobraznogo otrostka cheloveka v period novorozhdennosti [Histological and gistokhimicheskie features of epithelium and limfoidnykh structures of mucous membrane of vermicular appendix of human in the period of new-bornness]. *Vistnyk problem biologii i medytyn*, 2(2), 264-266. [in Russian].
- [14] Xu, Y., Jeffrey, R. B., DiMaio, M. A., & Olcott, E. W. (2016). Lymphoid Hyperplasia of the Appendix: A Potential Pitfall in the Sonographic Diagnosis of Appendicitis. *American Journal of Roentgenology*, 206(1), 189-194. <https://doi.org/10.2214/AJR.15.14846>
- [15] Aggelidou, M., Kambouri, K., Kouroupi, M., Cassimos, D., Foutzitz, S., & Deftereos, S. (2019). Acute Eosinophilic Appendicitis after Generalized Skin Reaction Due to Unknown Cause in a Child: Case Report and Literature Review. *Clinics and Practice*, 9(3), Article 1177. <https://doi.org/10.4081/cp.2019.1177>
- [16] Fawcner-Corbett, D., Antanaviciute, A., Parikh, K., Jagielowicz, M., Gerós, A. S., Gupta, T., Ashley, N., Khamis, D., Fowler, D., Morrissey, E., Cunningham, C., Johnson, P., Koohy, H., & Simmons, A. (2021). Spatiotemporal analysis of human intestinal development at single-cell resolution. *Cell*, 184(3), 810-826.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.016>
- [17] Fenton, T. M., Jørgensen, P. B., Niss, K., Rubin, S., Mörbe, U. M., Riis, L. B., Da Silva, C., Plumb, A., Vandamme, J., Jakobsen, H. L., Brunak, S., Habtezion, A., Nielsen, O. H., Johansson-Lindbom, B., & Agace, W. W. (2020). Immune Profiling of Human Gut-Associated Lymphoid Tissue Identifies a Role for Isolated Lymphoid Follicles in Priming of Region-Specific Immunity. *Immunity*, 52(3), 557-570.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.02.001>
- [18] Girard-Madoux, M., Gomez de Agüero, M., Ganai-Vonarburg, S. C., Mooser, C., Belz, G. T., Macpherson, A. J., & Vivier, E. (2018). The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? *Seminars in Immunology*, 36, 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.02.005>
- [19] Hama, I., Tominaga, K., Yamagiwa, S., Setsu, T., Kimura, N., Kamimura, H., Wakai, T., & Terai, S. (2019). Different distribution of mucosal-associated invariant T cells within the human cecum and colon. *Central European Journal of Immunology*, 44(1), 75-83. <https://doi.org/10.5114/cej.2019.84020>
- [20] Ogra, P. L., Mestecky, J., Lamm, M. E., Strober, W., McGhee, J. R., & Bienenstock, J. (Eds.). (1994). *Handbook of Mucosal Immunology* (1st ed.). Academic Press.
- [21] Jørgensen, P. B., Fenton, T. M., Mörbe, U. M., Riis, L. B., Jakobsen, H. L., Nielsen, O. H., & Agace, W. W. (2021). Identification, isolation and analysis of human gut-associated lymphoid tissues. *Nature Protocols*, 16(4), 2051-2067. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-00482-1>
- [22] Kooij, I. A., Sahami, S., Meijer, S. L., Buskens, C. J., & Te Velde, A. A. (2016). The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clinical and Experimental Immunology*, 186(1), 1-9. <https://doi.org/10.1111/cei.12821>
- [23] Mohammad, R., Kumar, M. V., Sreelatha, S., & Velichety, S. D. (2018). Developmental Histogenesis of Human Foetal Vermiform Appendix at Different Gestational Ages. *Anatomy & Physiology*, 8(4), Article 303. <https://doi.org/10.4172/2161-0940.1000303>
- [24] Mörbe, U. M., Jørgensen, P. B., Fenton, T. M., von Burg, N., Riis, L. B., Spencer, J., & Agace, W. W. (2021). Human gut-associated lymphoid tissues (GALT): diversity, structure, and function. *Mucosal Immunology*, 14(4), 793-802. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00389-4>
- [25] Prechl, J. (2017). A generalized quantitative antibody homeostasis model: antigen saturation, natural antibodies and a quantitative antibody network. *Clinical & Translational Immunology*, 6(2), Article e131. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.90>
- [26] Rabi, S., & Indrasingh, I. (2017). Follicular dendritic cells in normal and infected human appendix. *European Journal of Anatomy*, 21(1), 31-35. <https://www.eurjanat.com/data/pdf/eja.160367sr.pdf>
- [27] Radenkovic, G., Petrovic, V., Nedin-Rankovic, G., Dencic, T., Zivkovic, V., & Jovic, M. (2021). CD11c immunopositive cells in the human fetal vermiform appendix. *Vojnosanitetski Pregled*, 78(8), 882-886. <https://doi.org/10.2298/vsp.191126148r>
- [28] Senda, T., Dogra, P., Granot, T., Furuhashi, K., Snyder, M. E., Carpenter, D. J., Szabo, P. A., Thapa, P., Miron, M., & Farber, D. L. (2019). Microanatomical dissection of human intestinal T-cell immunity reveals site-specific changes in gut-associated lymphoid tissues over life. *Mucosal Immunology*, 12(2), 378-389. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0110-8>
- [29] Simon, A. K., Hollander, G. A., & McMichael, A. (2015). Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1821), Article 20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- [30] Vitetta, L., Chen, J., & Clarke, S. (2019). The vermiform appendix: an immunological organ sustaining a microbiome inoculum. *Clinical Science*, 133(1), 1-8. <https://doi.org/10.1042/CS20180956>

# Оцінювання ефективності застосування адгезивних скловолоконних шин для іммобілізації нижніх фронтальних зубів у пацієнтів із пародонтитом

О. М. Слаба \*<sup>A,E,F</sup>, Х. А. Січкоріз <sup>B,C,D,F</sup>, Л. Ю. Мінько <sup>A,C,D,F</sup>, М. Т. Слобода <sup>B,C,D,F</sup>

Львівський 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:

пародонтит, пародонтальні індекси, рухомість зуба, адгезивні скловолоконні шини, результати лікування.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 212-218

## \*E-mail:

oksana.slaba@gmail.com

**Мета роботи** – оцінити ефективність застосування адгезивних скловолоконних шин для іммобілізації нижніх фронтальних зубів у схемі комплексної терапії важких стадій пародонтиту (III та IV) у безпосередній та віддалені терміни після лікування в осіб із факторами ризику та без них.

**Матеріали та методи.** Обстежили 58 хворих із III та IV стадіями пародонтиту, у них визначали фактори ризику прогресування хвороб пародонта (куріння та цукровий діабет). Після детального пародонтологічного обстеження усім пацієнтам здійснили нехірургічне лікування пародонтиту та іммобілізацію рухомих зубів, використавши адгезивні скловолоконні шини. Після шинування призначили обов'язкову підтримувальну терапію (кожні 3 місяці) з контролем динаміки стану гігієни порожнини рота (PI), глибини пародонтальних кишень (PD), втрати епітеліального прикріплення (CAL), кровоточивості ясен (BOP) та стану шинувальної конструкції (тріщини та злами шини, порушення крайового прилягання, відрив окремого зуба від загальної конструкції, сколювання матеріалу і дефекти в міжзубних проміжках). Обстеження здійснювали до лікування та в динаміці – безпосередньо після лікування (1 місяць), у віддалені (12, 24, 36 місяців) терміни.

**Результати.** Протягом 3 років у 67,24 % пацієнтів збережена цілісність шинувальної конструкції, у 32,76 % виявили дефекти шинування на різних етапах спостереження. Цілісність шинувальної конструкції протягом 3 років збережена у 18 (56,25 %) пацієнтів, у котрих визначили фактори ризику розвитку захворювань пародонта, у 21 (80,77 %) хворого без цих факторів ( $p = 0,06$ ).

**Висновки.** Застосування адгезивних скловолоконних шин для іммобілізації нижніх фронтальних зубів у схемі комплексної терапії пародонтиту (III та IV стадій) дало змогу зберегти рухомі зуби та знизити значення пародонтальних індексів, які визначали, у безпосередній та віддалені терміни після лікування в осіб з факторами ризику та без них.

## Key words:

periodontitis, periodontal indices, tooth mobility, FRC material-splint, treatment outcome.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (2), 212-218

## Evaluation of fibre-reinforced composite splints for lower front teeth immobilization in patients with periodontitis

O. M. Slaba, Kh. A. Sichkoriz, L. Yu. Minko, M. T. Sloboda

**Aim:** to evaluate the effectiveness of fibre-reinforced composite splints for lower front teeth immobilization in the scheme of complex therapy of severe periodontitis (III and IV stages) in short-term and long-term after treatment in persons with and without risk factors.

**Materials and methods.** To reach the goal, a total of 58 patients with stage III and IV periodontitis were examined with identification of risk factors for the periodontal disease progression (smoking and diabetes). After a detailed periodontal examination, all patients were non-surgically treated for periodontitis, and mobile teeth were immobilized by fibre-reinforced composite splints. After splinting, mandatory supportive periodontal care was prescribed (every 3 months) with the dynamic monitoring of oral hygiene (PI), probing depth (PD), clinical attachment loss (CAL), bleeding on probing (BOP) and the splint structure condition (cracks and fractures of the splint, violation of the marginal fit, a single tooth separation from the overall structure, chipping of the material and defects in the interdental spaces). The patients were dynamically examined before treatment, immediately after treatment (1 month) and at the long-term periods (12, 24, 36 months).

**Results.** The splinting structure integrity was preserved in 67.24 % of patients for 3 years, and splinting defects were detected in 32.76 % of patients at different stages of the follow-up. Depending on the presence or absence of risk factors for periodontal disease, the splint structure integrity was preserved for 3 years in 18 patients (56.25 %) with associated risk factors and in 21 patients (80.77 %) without risk factors ( $P = 0.06$ ).

**Conclusions.** The use of fibre-reinforced composite splints for immobilization of lower front teeth in the scheme of complex therapy for periodontitis (III and IV stages) allowed to preserve mobile teeth and reduce values of the studied periodontal indices both immediately and in the long term after treatment in individuals with and without risk factors.

Захворювання тканин пародонта – одні з найпоширеніших стоматологічних патологій, а проблема вибору етіотропного та патогенетично обґрунтованого лікування є особливо актуальною [1–3]. Якщо гінгівіт – зворотний патологічний процес, то клінічний перебіг пародонтиту є вкрай поліморбідним [4–6]. На тлі посилення запального процесу, прогресування деструктивно-резорбтивних

змін кісткової тканини, що супроводжується збільшенням глибини пародонтальних кишень, спостерігають збільшення ступеня рухомості зубів. Ця рухомість може бути спричинена зміщенням центру ротації зуба до його апікальної ділянки внаслідок клінічної втрати прикріплення (CAL) і втрати альвеолярної кістки (ABL) через вторинну оклюзійну травму або поєднання цих факторів.

У результаті порушується функція жування, змінюються міжзубні співвідношення, а також погіршується дикція. Часто саме патологічна рухомість зубів – причина звернення пацієнтів по стоматологічну допомогу.

У схемах комплексного лікування пародонтиту провідне місце посідає іммобілізація рухомих зубів для зменшення на них жувального навантаження та їх збереження для забезпечення цілісності зубного ряду. В новій класифікації захворювань тканин пародонта та періімплантних тканин (EFP & AAP World Workshop, 2017) наведено: зуби з рухомістю, що прогресує, при втраті альвеолярної кістки зазвичай потребують шинування [7,8]. Рухомість зубів – додатковий параметр для діагностування тяжких стадій пародонтиту (III, IV), що пов'язано з рентгенологічною втратою кістки до середньої третини кореня і більше, а також наявністю пародонтальних кишень  $\geq 5$  мм. Шинування рухомих зубів дає змогу поліпшити якість життя пацієнта [9], забезпечити кращий контроль міжзубних співвідношень [10] і досягти ремісії пародонтиту.

Ретроспективне та рандомізоване клінічне дослідження шинованих різців нижньої щелепи з клінічними ознаками пародонтальної патології показали високий відсоток збереження зубів і стабілізацію пародонтиту завдяки призначенню підтримувальної пародонтальної терапії (supportive periodontal care – SPC) від 3 до 15 років [9,11]. Ці результати підтверджені іншим ретроспективним дослідженням, де виявлено: шиновані зуби при пародонтиті мали високий відсоток збереженості, але для підтримання стабільності шини потребували частого ремонту [12,13].

За результатами роботи експертів EFP & AAP World Workshop (2017), до ключових аспектів прогресування пародонтиту належать такі фактори ризику: куріння та цукровий діабет (ЦД). Вони є чинниками прогресування пародонтиту до тяжких стадій і генералізації патології, що супроводжується підвищенням ступеня рухомості зубів із високим ризиком їхньої втрати [5]. Втім у доступній фаховій літературі недостатньо досліджень, де вивчали б клінічну ефективність застосування армованих (скловолоконних) шин для збереження гіпермобільних зубів, забезпечення цілісності зубного ряду та його функцій у різні терміни після лікування у пацієнтів із важким пародонтитом і факторами ризику в анамнезі.

## Мета роботи

Оцінити ефективність застосування адгезивних скловолоконних шин для іммобілізації нижніх фронтальних зубів у схемі комплексної терапії важких стадій пародонтиту (III та IV) у безпосередні та віддалені терміни після лікування в осіб із факторами ризику та без них.

## Матеріали і методи дослідження

Для досягнення мети обстежили 58 хворих із III та IV стадіями пародонтиту. Хворі отримували лікування в Стоматологічному медичному центрі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Усіх пацієнтів проінформували про ціль, методи дослідження, після цього вони підписали згоду

на участь. Дослідження здійснили згідно з положеннями Гельсінської декларації.

Клінічно-діагностичне обстеження пацієнтів передбачало стоматологічне та променеве обстеження (ортопантомограма, внутрішньоротова прицільна рентгенографія). Стан ясен, а саме їхню кровоточивість оцінювали за допомогою індексу BOP Bleeding on probing (Ainamo, Bay, 1975). Глибину пародонтальних кишень (PD) і втрату епітеліального прикріплення (CAL) визначали за допомогою пародонтометра UNC-15; індекс PI (Plaque index O'Leary et al., 1972) – із застосуванням індикатора зубного нальоту (Mira-2-Top, Miradent), ступінь рухомості зубів встановлювали за класифікацією Д. А. Ентіна (1957). Ступінь втрати кісткової тканини підтверджували рентгенологічно за допомогою ортопантомограми (Veraviewepocs 2D, Morita) та додаткових двох прицільних внутрішньооральних рентгеновських знімків у фронтальній ділянці нижньої щелепи (HelioDent Plus, Sirona). Діагноз встановлювали за класифікацією захворювань тканин пародонта та періімплантних тканин (EFP & AAP World Workshop, 2017).

Критерії залучення у групи дослідження – вік понад 18 років, встановлений діагноз пародонтит III і IV стадій, рухомість зубів фронтальної ділянки нижньої щелепи (33; 32; 31; 41; 42; 43). Критерії виключення – відсутність хоча б одного зуба фронтальної ділянки нижньої щелепи, наявність ендодонтичної патології та травми зубів фронтальної ділянки нижньої щелепи, відмова пацієнта від клінічного спостереження та лікування.

Залежно від діагнозу пацієнтів поділили на дві групи: перша – 32 хворих на пародонтит III стадії; друга – 26 осіб із пародонтитом IV стадії. У групах дослідження визначали наявність факторів ризику прогресування хвороб пародонта (куріння та цукровий діабет).

Після детального пародонтологічного обстеження всім пацієнтам здійснили нехірургічне лікування пародонтиту (NSPT: Non-surgical periodontal therapy), що передбачало зняття зубних відкладень за допомогою скейлінгу апаратом SONICFlex (Kavo) із застосуванням насадок SONICflex para (№ 60, 61, 62), надалі поверхні зубів полірували, застосовуючи PROPHYflex Perio Powder (KaVo), полірувальними голівками PoGo (Dentsply-Maillefer) та гумками з полірувальною пастою (PROXIT FINE, Ivoclar Vivadent). Для зрошення (полоскання) порожнини рота застосовували 0,12 % хлоргексидину біглюконат з 0,05 % хлорид цитилпіридином (PerioAid intensive care, DENTAID).

Для іммобілізації рухомих зубів використовували попередньо наповнені армовані (скловолоконні) шини на основі неорганічної матриці (DENTAPREG Splint, ADM DENTAPREG). Останні просочують адгезивом у заводських умовах, що робить шинувальну стрічку повністю готовою для адаптації до зубів та забезпечує утворення монолітного з'єднання шини, композиту і рухомих зубів після полімеризації. Шинування нижніх фронтальних зубів із патологічною рухомістю здійснили з орального боку, стрічку зафіксували за допомогою рідкотекучого композиту (G-AENIAL Universal, GC), після адаптації фотополімеризували та здійснили фінішну обробку, полірування шинувальної конструкції за інструкцією фірми-виробника.

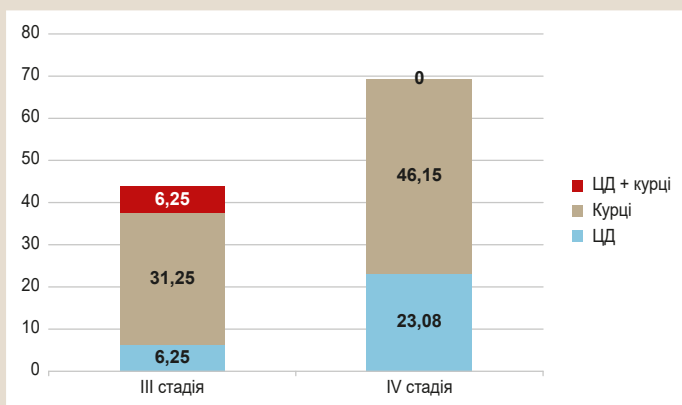


Рис. 1. Частота виявлення факторів ризику розвитку захворювань тканин пародонта в пацієнтів із III та IV стадіями пародонтиту.



Рис. 2. Частота виявлення дефектів шинувальної конструкції залежно від наявності чи відсутності факторів ризику розвитку захворювань тканин пародонта в пацієнтів із III та IV стадіями пародонтиту впродовж 3 років.

Таблиця 1. Ступінь рухомості зубів у пацієнтів із III та IV стадіями пародонтиту

Ступінь рухомості	III стадія		IV стадія		Загалом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	15	46,88	3	11,54	18	31,04
2	14	43,75	16	61,54	30	51,72
3	3	9,37	7	26,92	10	17,24
Загалом	32	100,0	26	100,0	58	100,0

Після шинування всім пацієнтам рекомендували в комплексі індивідуальної гігієни порожнини рота застосовувати міжзубні йоржики для дотримання належних інтердентальних гігієнічних умов в ділянці зашинуваних зубів. Призначили обов'язкову підтримувальну терапію (supportive periodontal care, SPC) – професійну гігієну зі зняттям над- і під'ясенних зубних відкладень (SONICFlex (KaVo), PROPHYflex (KaVo)).

Візити підтримувальної терапії супроводжувалися контролем динаміки стану гігієни порожнини рота (PI), глибини пародонтальних кишень (PD), втрати епітеліального прикріплення (CAL), кровоточивості ясен (BOR) та стану шинувальної конструкції. Стан шинувальної конструкції оцінювали за ознаками: тріщини та злами

шини, порушення крайового прилягання, відрив окремого зуба від загальної конструкції, сколювання матеріалу та дефекти в міжзубних проміжках. SPC призначена 4 рази на рік (кожні 3 місяці).

Спостереження здійснювали до лікування та в динаміці – безпосередньо після лікування (1 місяць), у віддалені (12, 24, 36 місяців) терміни. Здійснили порівняльний аналіз індексів, що вивчали, в динаміці в наведені терміни.

Статистичне опрацювання даних здійснили за допомогою програми Statistica 10.0., StatSoft Inc. Значущість різниці між двома і більше відносними показниками оцінювали за допомогою тесту Фішера із Metropolis-алгоритмом. Для перевірки нормальності розподілу кількісних даних вибірок з кількістю спостережень до 100 одиниць застосовували критерій Колмогорова–Смирнова, Лілієфорда та Шапіро–Вілка. Враховуючи обмеженість кожного з критеріїв, розподіл даних не вважали нормальним, якщо хоча б один із цих критеріїв був значущим ( $p < 0,05$ ).

Значущість різниці між двома середніми величинами, отриманими з вибірок із кількістю варіант до 100, визначали при нормальному розподілі за допомогою t-тесту; якщо розподіл даних не відповідав закону нормального розподілу, – U-критерію Манна–Вітні при порівнянні неспарених вибірок, при порівнянні спарених вибірок використали критерій Вілкоксона.

## Результати

Середній вік обстежених становив  $55,02 \pm 0,89$  року. Вірогідної різниці показників віку в чоловіків і жінок не було ( $p > 0,05$ ).

Фактори ризику розвитку хвороб тканин пародонта виявили в 32 (55,17 %) пацієнтів. Серед хворих із III стадією пародонтиту фактори ризику визначили в 14 (43,75 %): 2 (6,25 %) пацієнтів мали ЦД, 10 (31,25 %) осіб – активні курці, двоє (6,25 %) мали ЦД і були курцями одночасно. З-поміж хворих із IV стадією пародонтиту фактори ризику розвитку пародонтиту виявили у 18 (69,23 %): 6 (23,08 %) хворих мали ЦД в анамнезі, 12 (46,15 %) осіб – активні курці.

Показники частоти виявлення факторів ризику розвитку захворювань тканин пародонта у пацієнтів з III та IV стадіями пародонтиту наведено на рис. 1.

Серед 58 обстежених із пародонтитом у 18 (31,04 %) пацієнтів виявили рухомість зубів I ступеня, у 30 (51,72 %) – II, в 10 (17,24 %) осіб – III ступеня. Кількість пацієнтів із II і III ступенем рухомості більша у групі хворих із IV стадією пародонтиту, ніж із III (61,54 % проти 43,75 % при II ступені, 26,92 % проти 9,37 % при III ступені відповідно). Виявили статистично вірогідну різницю ( $p = 0,009$ ) за ступенем рухомості зубів у пацієнтів 1 і 2 груп дослідження (табл. 1).

У таблиці 2 наведено значення показників, що вивчали, до лікування та в динаміці після лікування, у віддалені терміни спостереження. Оскільки і вітчизняні, і закордонні дослідження свідчать про особливо вагомий вплив таких факторів ризику, як ЦД і куріння не лише на розвиток пародонтиту, але й на його перебіг, прогноз і відповідь на лікування, вивчення клінічних індексних показників у хворих здійснили залежно від наявності



**Таблиця 2.** Значення індексів CAL, PD, PI та BOP на етапах спостереження в пацієнтів із пародонтитом залежно від наявності чи відсутності факторів ризику розвитку хвороб тканин пародонта

Показник, одиниці вимірювання	Фактори ризику	До лікування	Після лікування (через)								
			1 місяць		12 місяців		24 місяці		36 місяців		
			п	Me (25 %; 75 %)	п	Me (25 %; 75 %)	п	Me (25 %; 75 %)	п	Me (25 %; 75 %)	
CAL, мм	Наявні	32	6,59 (5,99–7,51)	32	6,26 (5,69–7,25)	32	6,29 (5,71–7,26)	30	6,35 (5,73–7,31)	29	6,45 (5,78–7,29)
	Відсутні	26	5,62 (4,98–5,94)	26	5,33 (4,77–5,63)	26	5,34 (4,77–5,66)	26	5,38 (4,80–5,72)	26	5,40 (4,83–5,74)
	Загалом	58	5,97 (5,63–6,68)	58	5,69 (5,33–6,43)	58	5,71 (5,33–6,42)	56	5,74 (5,35–6,50)	55	5,78 (5,39–6,61)
PD, мм	Наявні	32	5,88 (5,44–6,24)	32	5,51 (5,20–5,99)	32	5,54 (5,21–6,03)	30	5,56 (5,24–6,06)	29	5,59 (5,27–5,99)
	Відсутні	26	5,15 (4,83–5,62)	26	4,92 (4,60–5,22)	26	4,94 (4,52–5,24)	26	4,97 (4,54–5,27)	26	4,99 (4,59–5,29)
	Загалом	58	5,52 (5,18–5,97)	58	5,22 (4,97–5,62)	58	5,23 (4,98–5,64)	56	5,28 (4,96–5,68)	55	5,29 (4,93–5,71)
PI, %	Наявні	32	62,15 (54,03–67,69)	32	20,16 (18,86–27,84)	32	24,28 (21,98–33,34)	30	28,82 (23,43–39,22)	29	29,42 (25,34–45,67)
	Відсутні	26	45,72 (41,76–56,73)	26	17,27 (15,97–19,50)	26	19,93 (18,22–22,13)	26	21,91 (20,34–23,88)	26	24,20 (22,21–26,44)
	Загалом	58	56,77 (45,59–64,35)	58	19,22 (16,35–21,33)	58	22,44 (19,22–27,55)	56	23,80 (21,62–34,31)	55	26,06 (23,48–40,11)
BOP, %	Наявні	32	73,29 (65,87–79,32)	32	32,25 (27,48–42,11)	32	35,03 (30,09–47,88)	30	38,94 (32,05–53,32)	29	40,44 (34,88–57,84)
	Відсутні	26	59,27 (54,98–64,68)	26	24,48 (21,43–30,21)	26	26,97 (23,47–32,55)	26	29,97 (25,98–34,98)	26	31,95 (28,94–37,83)
	Загалом	58	66,03 (59,17–77,14)	58	29,13 (22,53–38,66)	58	31,76 (25,71–44,63)	56	34,09 (28,08–48,97)	55	36,07 (29,42–52,11)

чи відсутності цих факторів в анамнезі. Трьом особам не завершили визначення показників на всіх етапах спостереження, бо вони не пройшли всі курси підтримувальної терапії.

Під час обстеження пацієнтів із пародонтитом до початку нехірургічної терапії визначення втрати епітеліального прикріплення (CAL) в осіб із факторами ризику в анамнезі показало, що цей показник становив 6,59 (5,99–7,51) мм при значенні глибини пародонтальних кишень (PD) 5,88 (5,44–6,24) мм.

У хворих без таких факторів ризику ці показники становили 5,62 (4,98–5,94) мм і 5,15 (4,83–5,62) мм відповідно. Стан гігієни порожнини рота за значенням індексу зубного нальоту O'Leary (PI) у курців та осіб із ЦД був поганим (62,15 (54,03–67,69) %), а в осіб, які не курили та не мали ЦД, – задовільним (45,72 (41,76–56,73) %). Ступінь запалення ясен за показником кровоточивості при зондуванні у хворих на пародонтит із факторами ризику становив 73,29 (65,87–79,32) %, а в пацієнтів без цих факторів – 59,27 (54,98–64,68) %. Порівняння показників виявило, що в курців та осіб із ЦД їхні значення вірогідно вищі, ніж у групі пацієнтів без факторів ризику в усі терміни спостереження ( $p < 0,001$ ).

Безпосередньо після лікування в пацієнтів із пародонтитом спостерігали вірогідне ( $p < 0,001$ ) зниження показників, які вивчали, щодо значень до лікування як разом у всіх пацієнтів, так і окремо в осіб з факторами ризику та без них. Гігієна ротової порожнини у хворих у віддалених термінах спостереження під час регулярної підтримувальної терапії зберігалася хорошою; в осіб без факторів ризику PI на всіх етапах вірогідно нижчий щодо показника пацієнтів, котрі курять та/або мають ЦД. Аналогічну тенденцію виявили щодо кровоточивості ясен. Це підтверджує негативний вплив факторів ризику на перебіг пародонтиту та відповідь на терапію. Безпосередні показники індексу BOP були нижчими ( $p < 0,01$ ), ніж віддалені. Порівняння цих показників залежно від наявності чи відсутності факторів ризику показало, що в курців та/або осіб із ЦД спостерігають більш виражений запальний процес у динаміці.

Моніторинг і щоквартальна SPC дали змогу стабілізувати значення CAL і PD у віддалені терміни. В осіб без факторів ризику розвитку хвороб тканин пародонта

**Таблиця 3.** Стан шинувальної конструкції у групах спостереження протягом 3 років

Ступінь рухомості	III стадія		IV стадія		Загалом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повністю збережена	24	75,00	15	57,69	39	67,24
З дефектами	8	25,00	11	42,31	19	32,76
Загалом	32	100,00	26	100,00	58	100,00

рівні цих показників залишалися стабільними впродовж тривалішого періоду, а за наявності факторів ризику спостерігали їхнє поступове підвищення. Так, CAL у пацієнтів без факторів ризику безпосередньо після лікування та через 12, 24 і 36 місяців становила 5,33 (4,77–5,63) %, 5,34 (4,77–5,66) %, 5,38 (4,80–5,72) % і 5,40 (4,83–5,74) % відповідно; за наявності цих факторів – 6,26 (5,69–7,25) %, 6,29 (5,71–7,26) %, 6,35 (5,73–7,31) % і 6,45 (5,78–7,29) % відповідно. PD у пацієнтів без факторів ризику безпосередньо після лікування та через 12, 24 і 36 місяців дорівнювала 4,92 (4,60–5,22) %, 4,94 (4,52–5,24) %, 4,97 (4,54–5,27) % та 4,99 (4,59–5,29) % відповідно; за наявності цих факторів – 5,51 (5,20–5,99) %, 5,54 (5,21–6,03) %, 5,56 (5,24–6,06) % та 5,59 (5,27–5,99) % відповідно.

Цілісність шинувальної конструкції протягом 3 років збережена у 39 (67,24 %) осіб, у 19 (32,76 %) хворих виявили дефекти шинування на різних етапах спостереження. Стан шинувальної конструкції в ділянці нижніх фронтальних зубів у хворих 1 і 2 груп показано в таблиці 3.

Статистично вірогідну різницю за станом шинувальної конструкції в обстежених із III та IV стадіями не виявили ( $p = 0,27$ ).

За час спостереження:

– через 12 місяців після лікування у 1 пацієнта виявили порушення крайового прилягання шинувальної конструкції (1,72 %);

– через 24 місяці в 3 (5,17 %) осіб визначили тріщини і злами, у 3 (5,17 %) – порушення крайового прилягання, в 3 (5,17 %) хворих – сколювання матеріалу та дефекти в міжзубних проміжках;

– через 36 місяців у 3 (5,17 %) осіб виявили тріщини та злами, в 1 (1,72 %) – порушення крайового прилягання, в 2 (3,45 %) – відрив окремого зуба від загальної

конструкції, в 3 (5,17 %) пацієнтів – сколювання матеріалу та дефекти в міжзубних проміжках.

У групі пацієнтів, у яких визначили фактори ризику розвитку захворювань тканин пародонта, цілісність шинувальної конструкції впродовж 3 років збережена у 18 (56,25 %) осіб, у 14 (43,75 %) хворих виявили дефекти шинування. У групі без факторів ризику шинувальна конструкція збережена у 21 (80,77 %) пацієнта, дефекти шинування виявили в 5 (19,23 %) осіб. Статистично вірогідну різницю за станом шинувальної конструкції в обстежених із факторами ризику та без них не виявили ( $p = 0,06$ ) (рис. 2).

## Обговорення

Утворення бактеріальної біоплівки ініціює захворювання тканин пародонта, проте фактори ризику впливають на тяжкість і прогресування захворювань тканин пародонта [5]. Класифікація захворювань тканин пародонта (EFP & AAP World Workshop, 2017) забезпечує індивідуальне оцінювання пацієнта, крім тяжкості та ступеня захворювання, які визначають складність ведення конкретного випадку та ризик більшого прогресування, а також стратифікацію ризику, що базується на перевірених факторах ризику, включаючи куріння та ЦД, клінічні ознаки прогресування [7,8].

Результати нашого дослідження збігаються з даними інших авторів [1–8]. Серед пацієнтів із пародонтитом III і IV стадій у понад половині випадків (55,17 %) виявили фактори ризику розвитку хвороб тканин пародонта в анамнезі. В усіх пацієнтів діагностували рухомість нижніх фронтальних зубів; у результаті порівняння хворих із III і IV стадіями пародонтиту виявили статистично вірогідну різницю ( $p = 0,009$ ) за цим показником.

Так, частота діагностування II та III ступенів рухомості була вищою у пацієнтів із IV стадією пародонтиту, ніж із III (61,54 % проти 43,75 % при II ступені та 26,92 % проти 9,37 % при III ступені відповідно). Вивчення втрати епітеліального прикріплення (CAL), глибини пародонтальних кишень (PD), кровоточивості ясен (BOP) при зондуванні та стану гігієни порожнини рота (PI) показало: в пацієнтів, у яких виявили фактори ризику, ці показники вірогідно вищі, ніж у групі осіб без факторів ризику ( $p < 0,001$ ).

Безпосередньо після нехірургічного лікування пародонтиту та шинування нижніх фронтальних зубів встановили вірогідно ( $p < 0,001$ ) нижчі їхні значення щодо показників до лікування. Під час регулярної підтримувальної пародонтальної терапії спостерігали стабілізацію показників у віддалених термінах. У хворих без факторів ризику розвитку хвороб тканин пародонта їхні рівні залишалися стабільними протягом тривалішого періоду, а за наявності факторів ризику спостерігали поступове їхнє підвищення.

Підвищена рухомість зубів негативно впливає на функцію, естетику та комфорт пацієнта. Шинування зубів дає змогу розв'язати ці проблеми та «подовжити життя» таких зубів [9, 10, 14–16]. Дослідження показують високий відсоток збереження шинованих зубів і стабільність тканин пародонта під час підтримувальної пародонтальної терапії [9, 11, 14, 16], але шини потребували частого ремонту [12, 13, 17, 18].

Застосування адгезивних скловолоконних шин для іммобілізації нижніх фронтальних зубів у схемі комплексної терапії пародонтиту (III та IV стадій) у нашому дослідженні дало змогу зберегти рухомі зуби та знизити значення пародонтальних індексів, що вивчали, у безпосередні та віддалені терміни після лікування у хворих із факторами ризику та без них. Впродовж 3 років у 67,24 % пацієнтів збережена цілісність шинувальної конструкції, у 32,76 % хворих виявили дефекти шинування на різних етапах спостереження. І серед обстежених із III і IV стадіями ( $p = 0,27$ ), і серед осіб з факторами ризику в анамнезі та без них ( $p = 0,06$ ) не виявили статистично вірогідної різниці за станом шинувальної конструкції впродовж усього часу спостереження.

## Висновки

1. Застосування адгезивних скловолоконних шин для іммобілізації нижніх фронтальних зубів у схемі комплексної терапії важких стадій пародонтиту (III та IV) у безпосередні та віддалені терміни після лікування осіб із факторами ризику та без них показало хороші результати: цілісність шинувальної конструкції впродовж 3 років спостереження збережена у 67,24 % осіб.

2. Цілісність шинувальної конструкції протягом 3 років збережена у 18 (56,25 %) пацієнтів, у котрих виявили фактори ризику розвитку захворювань тканин пародонта (куріння, ЦД), у 21 (80,77 %) хворого без цих факторів ( $p = 0,06$ ).

**Перспективи подальших досліджень.** Наступні дослідження необхідні для діагностування цілісності шини, оцінювання її впливу на результати лікування зі збереженням рухомих зубів для забезпечення зубного ряду. Ці показники дадуть змогу визначити критерії стратифікації пацієнтів для прогнозованого застосування шинувальної конструкції у терміни спостереження понад 3 роки.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Порушення метаболізму та його вплив на розвиток поєднаної стоматологічної та соматичної патології», № держреєстрації 0120U002131.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.12.2021

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2022

## Відомості про авторів:

Слаба О. М., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4566-7178](https://orcid.org/0000-0003-4566-7178)

Січкоріз Х. А., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5534-8173](https://orcid.org/0000-0002-5534-8173)

Мінько Л. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1631-478X](https://orcid.org/0000-0002-1631-478X)

Слобода М. Т., канд. мед. наук, асистент каф. ортодонції, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7792-4867](https://orcid.org/0000-0001-7792-4867)

#### Information about authors:

Slaba O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry of the FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Sichkoriz Kh. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Therapeutic Dentistry of the FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Minko L. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry of the FPGE, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Sloboda M. T., MD, PhD, Assistant of the Department of Orthodontics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

#### Список літератури





- [1] Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance / M. Nazir et al. 2020. *The Scientific World Journal*. Vol. 2020. P. 2146160. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>
- [2] Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors / N. J. Kassebaum et al. *Journal of Dental Research*. 2017. Vol. 96. Issue 4. P. 380-387. <https://doi.org/10.1177/0022034517693566>
- [3] Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, 75(1), 7-23. <https://doi.org/10.1111/prd.12221>
- [4] Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life / S. L. Buset et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016. Vol. 43. Issue 4. P. 333-344. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12517>
- [5] Tonetti M. S., Greenwell H., Kornman K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*. 2018. Vol. 89. Suppl. 1. P. S159-S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- [6] Tooth loss in periodontally compromised patients: Retrospective long-term results 10 years after active periodontal therapy – tooth-related outcomes / H. Petsos et al. *Journal of Periodontology*. 2021. Vol. 92. Issue 12. P. 1761-1775. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0056>
- [7] A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification / J. G. Caton et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018. Vol. 45. Suppl. 20. P. S1-S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- [8] Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions / S. Jepsen et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018. Vol. 45. Suppl. 20. P. S219-S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
- [9] The impact of splinting mobile mandibular incisors on Oral Health-Related Quality of Life-Preliminary observations from a randomized clinical trial / S. K. Sonnenschein et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2021. Vol. 48. Issue 6. P. 816-825. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13454>
- [10] To Splint or Not to Splint: The Current Status of Periodontal Splinting / R. Kathariya et al. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2016. Vol. 18. Issue 2. P. 45-56.
- [11] Long-term stability of splinted anterior mandibular teeth during supportive periodontal therapy / S. K. Sonnenschein et al. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2017. Vol. 75. Issue 7. P. 475-482. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1340668>
- [12] Long-term survival and maintenance efforts of splinted teeth in periodontitis patients / C. Graetz et al. *Journal of Dentistry*. 2019. Vol. 80. P. 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.10.009>
- [13] Brignardello-Petersen R. Splinted teeth do not seem to have a higher risk of tooth loss in highly compliant patients. *Journal of the American Dental Association*. 2019. Vol. 150. Issue 5. P. e54. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.01.012>
- [14] Brignardello-Petersen R. Good long-term prognosis of splinted anterior mandibular teeth in patients who adhere to supportive periodontal therapy. *Journal of the American Dental Association*. 2017. Vol. 148. Issue 11. P. e182. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.08.036>
- [15] Попович І. Ю., Петрушанко Т. О. Можливості лікування пацієнтів із хронічним генералізованим пародонтитом. *Вісник стоматології*. 2020. Т. 36. № 2. С. 27-33. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2020-36-2-27-33>
- [16] Шинування зубів з різним ступенем їх рухомості / М. Д. Король та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. № 4. Ч. 2. С. 241-243. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-241-243>
- [17] A Glass Fiber-Reinforced Resin Composite Splint to Stabilize and Replace Teeth in a Periodontally Compromised Patient / A. Rauch, S. Mehlhorn, M. Mühle, D. Ziebolz. *Case Reports in Dentistry*. 2020. Vol. 2020. P. 8886418. <https://doi.org/10.1155/2020/8886418>
- [18] Белікова Н. І. Аналіз помилок і недоліків адгезивного шинування при патологічній рухомості фронтальних зубів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. № 1. Ч. 1. С. 351-355. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-351-355>

#### References

- [1] Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *The Scientific World Journal*, 2020, Article 2146160. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>
- [2] Kassebaum, N. J., Smith, A., Bernabé, E., Fleming, T. D., Reynolds, A. E., Vos, T., Murray, C., Marcenes, W., & GBD 2015 Oral Health Collaborators. (2017). Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *Journal of Dental Research*, 96(4), 380-387. <https://doi.org/10.1177/0022034517693566>
- [3] Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, 75(1), 7-23. <https://doi.org/10.1111/prd.12221>
- [4] Buset, S. L., Walter, C., Friedmann, A., Weiger, R., Borgnakke, W. S., & Zitzmann, N. U. (2016). Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(4), 333-344. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12517>
- [5] Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl. 1), S159-S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- [6] Petsos, H., Ramich, T., Nickles, K., Dannewitz, B., Pfeifer, L., Zuhr, O., & Eickholz, P. (2021). Tooth loss in periodontally compromised patients: Retrospective long-term results 10 years after active periodontal therapy – tooth-related outcomes. *Journal of Periodontology*, 92(12), 1761-1775. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0056>
- [7] Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl. 20), S1-S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- [8] Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchar, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., Preshaw, P. M., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl. 20), S219-S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
- [9] Sonnenschein, S. K., Ziegler, P., Ciardo, A., Ruetters, M., Krisam, J., & Kim, T. S. (2021). The impact of splinting mobile mandibular incisors on Oral Health-Related Quality of Life-Preliminary observations from a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(6), 816-825. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13454>
- [10] Kathariya, R., Devanoorkar, A., Golani, R., Shetty, N., Vallakattla, V., & Bhat, M. Y. (2016). To Splint or Not to Splint: The Current Status of Periodontal Splinting. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 18(2), 45-56.
- [11] Sonnenschein, S. K., Betzler, C., Rütters, M. A., Krisam, J., Saure, D., & Kim, T. S. (2017). Long-term stability of splinted anterior mandibular teeth during supportive periodontal therapy. *Acta Odontologica Scandinavica*, 75(7), 475-482. <https://doi.org/10.1080/00016357.2017.1340668>
- [12] Graetz, C., Ostermann, F., Woeste, S., Sälzer, S., Dörfer, C. E., & Schwendicke, F. (2019). Long-term survival and maintenance efforts of splinted teeth in periodontitis patients. *Journal of Dentistry*, 80, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.10.009>
- [13] Brignardello-Petersen, R. (2019). Splinted teeth do not seem to have a higher risk of tooth loss in highly compliant patients. *Journal of the American Dental Association*, 150(5), Article e54. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.01.012>
- [14] Brignardello-Petersen, R. (2017). Good long-term prognosis of splinted anterior mandibular teeth in patients who adhere to supportive periodontal therapy. *Journal of the American Dental Association*, 148(11), Article e182. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.08.036>

- [15] Popovich, I. Yu., & Petrushanko, T. A. (2020). Mozhyvosti likuvannya patsientiv iz khronichnym heneralizovanyim parodontytom [Possibilities for treating patients with chronic generalized periodontitis]. *Visnyk stomatolohii*, 36(2), 27-33. <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2020-36-2-27-33> [in Ukrainian].
- [16] Korol, M. D., Skubiy, O. M., Korol, D. M., Cherevko, F. A., & Davydo-va, O. V. (2018). Shynuvannya zubiv z riznym stupenem yikh rukhomosti [Splinting of teeth with different mobility degree]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (4, Pt. 2), 241-243. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-241-243> [in Ukrainian].
- [17] Rauch, A., Mehlhorn, S., Mühle, M., & Ziebolz, D. (2020). A Glass Fiber-Reinforced Resin Composite Splint to Stabilize and Replace Teeth in a Periodontally Compromised Patient. *Case Reports in Dentistry*, 2020, Article 8886418. <https://doi.org/10.1155/2020/8886418>
- [18] Belikova, N. I. (2018). Analiz pomylok i nedolikiv adhezyvnoho shynuvannya pry patolohichnii rukhomosti frontalnykh zubiv [Analysis of errors and complications of adhesive splinting with the abnormal mobility of frontal teeth]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (1, Pt. 1), 351-355. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-351-355> [in Ukrainian].

## Патобіохімічні аспекти алкогольної кардіоміопатії. Роль гідроген сульфїду в механізмах кардіоцитопротекції (огляд літератури)

Н. І. Волощук  \*<sup>1,A,B,C,D,F</sup>, К. В. Руденко  <sup>2,E,F</sup>, О. Р. Матяш  <sup>2,C,D</sup>,  
О. М. Денисюк  <sup>1,D,E</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, <sup>2</sup>ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова 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** – систематизація знань щодо патобіохімічних механізмів ураження серця при алкогольній кардіоміопатії (АКМП) та пошук перспективних шляхів кардіоцитопротекції за цих умов.

Зловживання алкоголем – важлива медико-соціальна проблема сьогодення, адже є фактором ризику ураження більшості органів і систем організму, порушення обміну речовин, дефіциту харчування, розвитку деяких видів раку, деменції, нейропатії, інших патологій і настання смерті. Вживання великої кількості етанолу збільшує ризик раптової серцевої смерті та серцевих аритмій. Термін «алкогольна кардіоміопатія» описує захворювання серцевого м'язу, виявлене в людей з історією тривалого вживання алкоголю. Вона характеризується дилатацією лівого шлуночка, зменшенням його стінки, збільшенням маси, а на пізніх стадіях – зменшенням фракції викиду лівого шлуночка (менше ніж 40 %).

Аналіз та узагальнення відомостей фахової літератури щодо механізмів алкоголь-індукованої кардіотоксичності виявив тригерні чинники пошкодження міокарда при АКМП. Негативний вплив етанолу на серце реалізується через індукцію оксидативно-нітрозативного стресу, апоптозу, запалення, фіброгенезу, виникнення гіпоенергетичного стану та дисфункцію юнних насосів, розвиток ендотеліальної дисфункції, порушення рибосомального синтезу білків. Пріоритетний напрям для покращення кардіоцитопротекції – поглиблене вивчення біохімічних механізмів та ідентифікація нових молекулярних мішеней, інтегрованих у патогенез АКМП.

Гідроген сульфід ( $H_2S$ ) – важливий метаболічний чинник, що бере участь у регуляції серцево-судинної діяльності, а застосування екзогенного  $H_2S$  має потужний кардіопротекторний вплив у разі уражень серця різного ґенезу. Донори  $H_2S$  і  $H_2S$ -вивільняючі лікарські засоби (гібридних молекул –  $H_2S$ -аспірин,  $H_2S$ -NO) відіграють потужну кардіопротекторну роль при різних патологічних станах. Тому доцільні наступні дослідження ролі системи гідроген сульфїду в патогенезі АКМП для розроблення нових підходів до ефективнішого лікування цієї патології.

**Висновки.** Модуляція рівня  $H_2S$  в організмі може бути предиктором тяжкості уражень міокарда, а також перспективним вектором у фармакотерапії, зокрема алкогольного ураження серця.

### Ключові слова:

алкогольна кардіоміопатія, механізми, гідроген сульфїду, оксидативний стрес, запалення, апоптоз, кардіоцитопротекція.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 219-229

\*E-mail:  
voloshchuknatali@gmail.com

## Pathobiochemical aspects of alcoholic cardiomyopathy. The role of hydrogen sulfide in the mechanism of cardiocytoprotection (a review)

N. I. Voloshchuk, K. V. Rudenko, O. R. Matiash, O. M. Denysiuk

**Aim:** systematization of knowledge about the pathobiochemical mechanisms of heart disease in alcoholic cardiomyopathy (ACMP) and the search for promising ways of cardiocytoprotection.

Alcohol abuse is an important medical and social problem, risk factor for metabolic disorders, malnutrition, cancers, dementia, neuropathy, and others. Consumption of large amounts of ethanol increases a risk of sudden cardiac death and cardiac arrhythmias. The term “alcoholic cardiomyopathy” describes a heart disease in people with a history of long-term alcohol use. ACMP is characterized by left ventricular dilatation, decreased wall thickness and (at the later stages) decreased left ventricular ejection fraction (less than 40 %).

Analysis of literature data about the mechanisms of alcohol-induced cardiotoxicity revealed trigger factors for myocardial damage. Negative effect of ethanol on the heart is realized through induction of oxidative-nitrosative stress, apoptosis, inflammation, fibrogenesis, hypoenergetic state and ion pump dysfunction, development of endothelial dysfunction, impaired ribosomal synthesis. In-depth study of biochemical mechanisms and identification of new molecular targets, integrated into the pathogenesis of ACMP, will optimize the pharmacotherapy for this pathology.

Hydrogen sulfide ( $H_2S$ ), is a metabolic factor involved in the regulation of cardiovascular activity. Use of exogenous  $H_2S$  has potent cardioprotective properties in cardio-vascular diseases. Donors of  $H_2S$  and  $H_2S$ -releasing drugs (hybrid molecules –  $H_2S$ -aspirin,  $H_2S$ -NO) show a powerful cardioprotective role in various pathological conditions. Therefore, it is advisable to further study the role of  $H_2S$  system in the pathogenesis of ACMP to develop new approaches to more effective treatment of this disease.

**Conclusions.** Modulation of the  $H_2S$  level in the organism may be a predictor of the severity of myocardial damage, as well as a promising vector in pharmacotherapy, including alcoholic cardiomyopathy.

### Key words:

alcoholic cardiomyopathy, mechanisms, hydrogen sulfide, oxidative stress, inflammation, apoptosis, cardiocytoprotection.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (2), 219-229

Історія розвитку людства майже нерозривно пов'язана з історією та культурою вживання алкоголю. Здавна відомі його властивості як антибактеріального та знеболювального засобу. В невеликих кількостях вживання алкоголю вважають клінічно корисним, але зі збільшенням дози цей «чудовий» засіб стає шкідливим, а інколи й життєво небезпечним. Деякі дані свідчать, що вживання легкого та помірного алкоголю захищає від серцево-судинних захворювань. Проте на популяційному рівні не підтверджено цей кардіопротекторний ефект від вживання алкоголю у дорослих. Приблизно 20–30 % пацієнтів, які потрапили до лікарні, зловживають алкоголем. Етанол характеризується вкрай шкідливою дією щодо серця, якщо споживання алкоголю перевищує 90–100 г/добу. Вживання великої кількості етанолу збільшує ризик раптової серцевої смерті та серцевих аритмій [1]. Зловживання алкоголем – важлива медико-соціальна проблема сьогодення, адже є фактором ризику ураження більшості органів і систем організму, порушення обміну речовин, дефіциту харчування, розвитку деяких видів раку, деменції, нейропатії, інших патологій і настання смерті [2–5]. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця вживання алкоголю асоціювалося зі збільшенням смертності.

Рання ознака алкогольного ураження серця – збільшення відношення товщини стінки шлуночка до його діаметра. Якщо безперервне вживання алкоголю (60 г/добу і більше) продовжується, спостерігають розвиток алкогольної кардіоміопатії (АКМП), що має гірший перебіг і прогноз для пацієнта порівняно з ідіопатичною дилатаційною кардіоміопатією [6].

Термін «алкогольна кардіоміопатія» описує захворювання серцевого м'яза, виявлене в пацієнтів з історією тривалого вживання алкоголю. Алкогольна кардіоміопатія характеризується розширенням лівого шлуночка, нормальною або зменшеною товщиною його стінки, збільшенням маси лівого шлуночка, на пізніх стадіях – зменшенням фракції його викиду (менше ніж 40 %) [7].

Алкогольна кардіоміопатія – одна з основних причин інвалідації та смерті пацієнтів, які вживають алкоголь у великих дозах. За результатами епідеміологічних досліджень (2015 р.), серед провідних причин смертності від зловживання алкоголю – АКМП (34,7 %) та алкогольна хвороба печінки (17,9 %), тобто на кожний випадок смерті від ураження печінки припадає два випадки смерті від пошкодження серця [8]. Виявили відмінності щодо розвитку алкоголь-асоційованих уражень серця залежно від статі. Так, аналізуючи бази даних стаціонарних пацієнтів, Mogos et al. [9] показали: частота вперше виявленої або наявної алкогольної кардіоміопатії в чоловіків вища, ніж у жінок і становить 8 до 1. Згідно з результатами інших авторів, у жінок з алкогольною залежністю алкогольна кардіоміопатія розвивається швидше та після вживання менших доз алкоголю, ніж у чоловіків такого ж віку та алкогольного «стажу» [10]. У жінок з АКМП порівняно з чоловіками діагностують більше супутніх патологічних станів, що потребує особливих підходів до лікування та ускладнює їхній прогноз [11].

Отже, проблема АКМП залишається актуальною, асоціюється з невірністю питань патогенезу, ранньої діагностики та корекції уражень серця при зловживанні алкоголем.

## Мета роботи

Систематизація знань щодо патобіохімічних механізмів ураження серця при алкогольній кардіоміопатії та пошук перспективних шляхів кардіоцитопротекції за цих умов.

**Патобіохімічні механізми розвитку алкогольної кардіоміопатії.** Виникає питання щодо тригерного чинника, який зумовлює пошкодження міокарда за цих умов. За даними фахової літератури, кардіотоксичну дію мають етанол і продукт його метаболізму ацетальдегід. В експерименті показано, що ацетальдегід безпосередньо погіршує скорочувальну функцію серця [12], порушує зв'язок між процесами збудження та скорочення в міокарді, спричиняє окисне пошкодження та перекисне окиснення ліпідів мембран кардіоміоцитів [13]. Ацетальдегід утворює з аміногрупами білків шифові основи, що характеризуються високою реакційною здатністю, можуть ініціювати запальний процес та імунологічні порушення [14]. Основне місце утворення ацетальдегіду – печінка, а в серці його рівень частіше не досягає токсичних значень. Тому вважають, що головним тригером ураження серця є етанол, а ацетальдегід має другорядну роль у патогенезі кардіотоксичності: найчастіше він підтримує запалення, оксидативний стрес та апоптоз, індукований етанолом [12, 13].

Кардіотоксичність етанолу асоційована з його впливом на різні структури кардіоміоцитів (мембрани, рецептори, мітохондрії, рибосоми, сарколему, ДНК і цитоскелет), що пов'язано з його малими розмірами, здатністю швидко дифундувати через біліпідний шар мембран, а також високою реакційною здатністю [7, 15–17]. Негативний вплив етанолу на серце реалізується через різноманітні патобіохімічні механізми: індукцію оксидативно-нітрозативного стресу, апоптозу, запалення, фіброгенезу, виникнення гіпоенергетичного стану та дисфункцію іонних насосів, розвиток ендотеліальної дисфункції, порушення рибосомального синтезу білків [12], порушення тіол-дисульфідної системи.

**Оксидативний стрес** [7, 12, 18–21]. Показано, що при АКМП спостерігають накопичення активних кисневих дериватів (оксидативний стрес) на тлі розвитку дисбалансу в системі про-антиоксидантів. За цих умов визначають депресію антиоксидантної системи: зменшуються запаси відновленого глутатіону, активності глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази. Поряд із цим посилюється генерація активних форм кисню, що пов'язано зі зростанням активності НАДФН-оксидази та порушенням роботи електроннотранспортного ланцюга мітохондрій (через збільшення співвідношення НАДН/НАД<sup>+</sup>, що асоціюється з метаболізмом етанолу). Розвиток оксидативного стресу спричиняє модифікацію ліпідів і протеїнів, що має низку негативних наслідків: пошкодження клітинних мембран, мітохондріальний і саркоплазматичний стрес, зниження активності міофібрилярної АТФ-ази та чутливості міофібрил до Ca<sup>2+</sup>, фрагментація та деградація скоротливих білків (призводить до зменшення скоротливої здатності міокарда).

**Апоптоз** [19]. Виявили, що АКМП супроводжується активацією рецептор-незалежного апоптозу (під впливом активних форм кисню) та рецептор-залежного апоптозу (ініційованого FAS-лігандом, фактором некрозу пухлин TNF-α), що призводить до зменшення

кількості функціонально активних кардіоміоцитів. На тлі тривалого застосування етанолу реєструють збільшення експресії проапоптотичних факторів Вах, каспази-3 і зниження експресії антиапоптотичного фактора Bcl-2.

**Запалення** [12]. В експерименті показано, що етанол може стимулювати сигналінг, опосередкований NF- $\kappa$ B (нуклеарним фактором каппа-В) та MAPK (мітогенактивованою протеїнкіназою), що супроводжується збільшенням синтезу прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-2 тощо. Ще один із можливих шляхів індукції запалення при АКМП – розвиток оксидативного стресу.

**Фіброгенез** [12,22–24]. АКМП супроводжується активацією фіброгенезу, розвитком субендокардіального й інтерстиційного фіброзу серця. При алкогольному ураженні серця понад 30 % міоцитів шлуночків можуть бути замінені фіброзою тканиною, що супроводжується зменшенням еластичності та скоротливої здатності міокарда. Нині є різні погляди щодо механізмів індукції фіброзу:

1) фіброгенез – компенсаторна реакція у відповідь на загибель кардіоміоцитів шляхом апоптозу та некрозу;

2) етанол спричиняє активацію PAC, посилює експресію TGF- $\beta$ , який через SMAD-сигналінг викликає ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, стимулює проліферацію фібробластів та їхню трансформацію у міофібробласти.

**Гіпоенергетичний стан і порушення роботи іонних насосів** [7,19]. За даними фахової літератури, алкогольне ураження серця спричиняє зменшення запасів АТФ, що є наслідком різних причин: зменшення активності гліколітичного шляху, циклу трикарбонових кислот Кребса; зниження швидкості транспорту жирних кислот у мітохондрії для окиснення та їхня трансформація в тригліцериди; зниження активності I, III, IV комплексів дихального ланцюга; порушення зв'язку процесів тканинного дихання та окисного фосфорилування.

У результаті пригнічення функції дихального ланцюга мітохондрій виникає гіпоксія міокарда. Це супроводжується активацією анаеробного гліколізу, виникненням внутрішньоклітинного лактат-ацидозу та накопиченням активних форм кисню та інших кисневих дериватів, змінами метаболізму оксиду азоту та простагландинів [25]. Відомо, що в механізмах ураження клітин при цих станах – різке підвищення рівня прозапальних цитокінів, зокрема IL-1b [26]. Останній взаємодіє з рецепторами, відбувається активація ядерних факторів транскрипції AP-1 і NF- $\kappa$ B, що приводить до зміни функціонування клітин-мішеней, викликає експресію інших прозапальних факторів, стимуляцію індукцибельної NO-синтази та цитотоксичних дериватів оксиду азоту, підвищення проникності мітохондріальної пори й ініціацію процесів апоптозу [25,26].

Розбалансування окисно-відновних процесів викликає істотні **порушення тіол-дисульфідної системи клітин**, що захищає клітини міокарда, нейрони головного мозку та клітини інших органів від наслідків оксидативного та нітрозативного стресів. Як показано в експериментальних моделях гострого та хронічного ішемічних уражень головного мозку, в умовах гіпоенергетичних станів виникає зменшення відновлених форм глутатіону, зниження активності глутатіонпероксидази, глутатіонтрансферази та глутатіонредуктази, а дефіцит

відновлених тіолів і глутатіону асоціюється зі зменшенням вмісту цистеїну і метіоніну в мозку тварин [26,27]. Ці зміни корелюють зі зростанням рівня гомоцистеїну та зменшенням активності H<sub>2</sub>S-продукуючих ферментів – цистатіонін-гама-ліази (ЦГЛ) та цистатіонін-бета-синтази (ЦБС). Підвищена концентрація гомоцистеїну стимулює внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема викликає модифікацію рецепторів, індукцію низки кіназ (наприклад, MAPK), активацію нейроапоптозу, а також посилення ексайтотоксичності через стимуляцію NMDA і AMPA-рецепторів [28]. Виявили також паралельне зниження активності нейрональної NO-синтази, а вміст нітротірозину в гомогенатах мозку щурів суттєво збільшувався [27].

Важливий компонент механізмів ураження серця при АКМП – порушення роботи кальцієвих насосів, спричинене дефіцитом АТФ. Внаслідок цього відбувається затримка кальцію в кардіоміоцитах та їхнє пошкодження, а також дисфункція Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-насосу, що супроводжується накопиченням натрію та набряканням клітин серця. Електролітні зрушення, а також порушення АТФ-азної активності міозину призводять до зниження скоротливої здатності міокарда.

**Ендотеліальна дисфункція.** В експерименті показано: тривале вживання алкоголю супроводжується дисбалансом у системі вазодилатори/вазоконстриктори [29–33]. За цих умов активується симпат-адреналова система (САС) та PAC, а також виникає дисфункція в системі NO-синтаз (NOS): зменшується експресія ендотеліальної ізоформи NOS і знижується чутливість судин до вазодилатуючої дії нітроген монооксиду; збільшується експресія індукцибельної ізоформи NOS, що зумовлює нітрозативний стрес.

**Пригнічення рибосомального синтезу білків** [34–36]. Показано, що етанол індукує зниження рибосомального синтезу різних міокардіальних білків: скоротливих протеїнів (актину та міозину); мітохондріальних дегідрогеназ та електронотранспортних білків; ферментів обміну вуглеводів – глікогенфосфорилази, альфа-енолази; білків, які беруть участь у метаболізмі жирних кислот (білковий транспортер жирних кислот та ацил-КоА-лігазу довголанцюгових жирних кислот). Етанол-індуковане пригнічення синтезу білків пов'язують зі зменшенням активності рапаміцину (mTOR) – специфічної кінази, що регулює ріст, проліферацію клітин, синтез білка та транскрипцію.

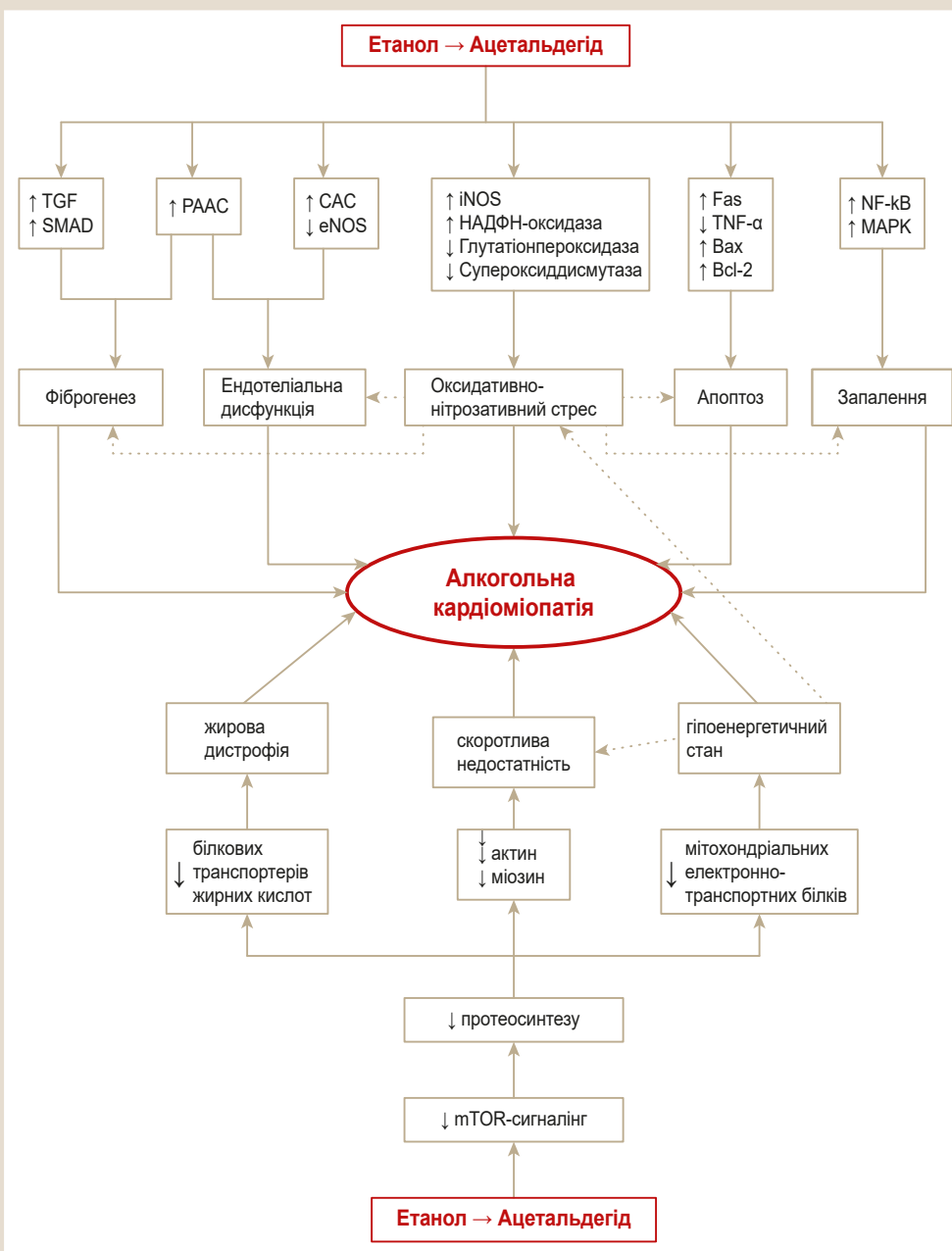
Узагальнена схема молекулярних і патофізіологічних механізмів розвитку АКМП наведена на *рис. 1*.

Пріоритетний напрям наступних досліджень – вивчення нових біохімічних механізмів та ідентифікація нових молекулярних мішеней, інтегрованих у патогенез АКМП, для оптимізації фармакотерапії алкогольного ураження серця.

**Роль системи гідроген сульфід у механізмах ураження серця та кардіоцитопротекції.** В останні роки вивчають важливу сигнальну молекулу гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S), її роль у фізіології та патофізіології серцево-судинної системи. Відомо, що утворення H<sub>2</sub>S забезпечують такі ферментні системи:

1) цистатіонін- $\gamma$ -ліаза (КФ 4.4.1.1) – V<sub>6</sub>-залежний цитозольний фермент, який каталізує утворення H<sub>2</sub>S у реакції гідролітичного розщеплення цистеїну;

Рис. 1. Молекулярні та патофізіологічні механізми розвитку АКМП.



2) цистатіонін-β-синтаза (КФ 4.2.1.22) –  $V_6$ -залежний цитозольний фермент, що забезпечує синтез  $H_2S$  у реакції конденсації сірковмісних амінокислот цистеїну та гомоцистеїну;

3) цистеїнамінотрансфераза (КФ 2.6.1.3) –  $V_6$ -залежний цитозольний фермент, що бере участь у реакції трансамінування цистеїну з  $\alpha$ -кетоглутаратом з утворенням 3-меркаптопірувату, який під впливом 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази ( $V_6$ -незалежний, представлений у цитозолі та мітохондріях, КФ 2.8.1.2) зазнає десульфуровання з утворенням  $H_2S$ .

Тривалий час вважали, що в серці та судинах найбільше експресується цистатіонін- $\gamma$ -ліаза, менше – цистеїнамінотрансфераза та 3-меркаптопіруватсульфур-трансфераза. Відомості останніх років дещо змінили ці уявлення. Так, показано: 3-меркаптопіру-

ватсульфуртрансфераза (3-MST), що локалізується в цитоплазмі та мітохондріях кардіоцитів, відіграє важливішу роль в ендогенному утворенні гідроген сульфіді в міокарді [37]. Ба більше, саме цей ензим є основним в утворенні гідроген сульфіді в коронарних артеріях [38]. Одна з фізіологічних ролей гідроген сульфіді, що синтезується в мітохондріях за допомогою 3-MST, – регуляція чутливості серцевого м'яза до навантаження кальцієм, оскільки, за даними [39], інгібування мітохондріального синтезу  $H_2S$  збільшує чутливість мітохондрій серця до дії  $Ca^{2+}$ , зумовлюючи їхнє набрякання та суттєво знижуючи здатність міокарда регулювати кальцевий метаболізм.

Утилізація  $H_2S$  відбувається передусім у мітохондріях кардіоцитів шляхом послідовного окиснення до сульфатів і сульфатів; невелика частина  $H_2S$  метилюєть-



ся або інкорпорується в металопротеїни (наприклад, у метгемоглобін з утворенням сульфгемоглобіну) [40–42].

З порушеннями вмісту та продукції  $H_2S$  у тканинах асоціюються різні патологічні стани. Зниження базального вмісту  $H_2S$  у плазмі крові спостерігають у хворих з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, тромбозами глибоких вен нижніх кінцівок, хворобою Альцгеймера, гіпергомоцистеїнемією [43]. Підвищення рівня  $H_2S$  виявляють при синдромі Дауна, декомпенсованому цирозі печінки, сепсисі, ішемічному інсульті, хронічних обструктивних захворюваннях легень [41,44].

$H_2S$  відіграє важливу регуляторну роль у фізіології серцево-судинної системи:

1) має негативний інотропний ефект, що асоціюється з його інгібувальним впливом на  $Ca^{2+}$ -канали L-типу в кардіоцітах;

2) регулює тонус судин і зменшує агрегацію тромбоцитів через активацію АТФ чутливих  $K^+$ -каналів та індукцію ендотеліальної ізоформи NO-синтази;

3) характеризується цитопротекторною, антиапоптотичною, протизапальною та антифіброгенною активностями, що пояснюється його впливом на активність окремих сигнальних шляхів і транскрипційних факторів [40–42,45–47].

За результатами експериментальних досліджень, в умовах ішемії/реперфузії серця, інфаркту міокарда, цукрового діабету зменшується вміст  $H_2S$  у серці та сироватці крові, а порушення метаболізму  $H_2S$  тісно асоціюються з пошкодженням серця при цих патологічних станах [48–51].

Кардіопротекторна дія гідроген сульфідів реалізується різними ендотеліальними шляхами [52]. Важлива роль належить його антиоксидантним властивостям. Так, при ішемічно-реперфузійному ураженні  $H_2S$  діє як прямий поглинач активних форм кисню та індукуює сигнальний механізм боротьби з окислювальним стресом через активацію Nrf2-залежного ядерного фактора. Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), член сімейства NF-E2 ядерних базових факторів транскрипції лейцину, регулює експресію генів низки ферментів, що сприяють відновленню активності прооксидативних чинників. Антиоксидантна дія  $H_2S$  проявляється також збереженням функцій мітохондрій шляхом інгібування мітохондріального дихання [53].  $H_2S$  знижує артеріальний тиск, спричиняючи вазорелаксацію, що є наслідком відкриття  $K_{ATP}$ -каналів і збільшення  $K^+$ -струмів. Це призводить до гіперполяризації мембрани гладком'язових клітин, має антигіпертензивну дію, активуючи ендотеліальну синтазу оксиду азоту (eNOS) і підвищуючи біодоступність NO та зменшуючи його деградацію. Екзогенні донори  $H_2S$  діалілтрисульфід і NaHS зменшують експресію iNOS, а відтак пригнічують запальну відповідь [54,55]. Є дані, що гідроген сульфід в ішемічних умовах активує неензиматичне утворення NO шляхом активації сульфід-залежного відновлення нітритів до NO [56].  $H_2S$  разом із NO регулюють функцію судин і стимулюють ангиогенез за допомогою спільних механізмів: шляхом збільшення експресії VEGF і активації деяких транскрипційних факторів (Akt, STAT3, ERK і p38) [47]. Нещодавно виявили, що крім впливу на метаболізм NO  $H_2S$  взаємодіє з його метаболітами [57].  $H_2S/HS^-$  (гідросульфід-іон),

сильний нуклеофіл, може опосередковано реагувати з електрофільним NO через його окиснені або нітрозуючі форми з утворенням окремих біологічних сполук. У дослідженні [58] показано: сульфід реагує з нітрозіолами, утворюючи нітросперсульфід (SSNO-), який може активувати NO-індуковану вазорелаксацію. Однак взаємодію цих газотрансмітерів ще остаточно не з'ясували, особливо при використанні надфізіологічних концентрацій донорів  $H_2S$ , NO та їхніх адуктів.

Важливий ефект гідроген сульфідів – інгібує дія на патогенез атеросклерозу, де  $H_2S$  запобігає запальній відповіді, опосередкованій прозапальними цитокінами [59]. Інший, не менш важливий механізм захисної дії гідроген сульфідів на серце, – пригнічення різних видів клітинної смерті кардіоцітів після пошкодження міокарда (апоптозу, аутофагії, некрозу та піроптозу). Механізми цих ефектів пов'язані з його антиоксидантним ефектом, інгібуванням цитокинового сигналіну, зменшенням активності проапоптотичних генів та активацією антиапоптотичних (каспази-3, bcl-2), посиленням експресії глікогенсинтази-кінази-3 (GSK3-), а також синергістичною взаємодією з системою нітроген монооксиду [60].

Нині немає відомостей щодо змін обміну  $H_2S$  та їхньої ролі в ураженні серця при алкогольній кардіоміопатії. Це може стати предметом наступних досліджень.

Така важлива та всебічна роль гідроген сульфідів в фізіології та патології серцево-судинної системи пояснює науковий інтерес дослідників до використання кардіопротекторних засобів, що можуть контролювано вивільняти екзогенний  $H_2S$ , або таких, що активують ендогенну продукцію гідроген сульфідів [61]. Сучасні засоби, що підвищують рівень гідроген сульфідів в організмі, поділяють на класи: натуральні продукти рослинного походження; донори  $H_2S$ , що гідролізуються з утворенням гідроген сульфідів; проліки з контрольованим вивільненням  $H_2S$  [62,63].

Серед природних сполук на особливу увагу заслужують передусім біологічно активні компоненти часнику. Відомі здавна корисні властивості часнику та цибулі знайшли наукове пояснення в останнє десятиліття: вазопротективна здатність компонентів часнику (S-аліл-цистеїн (SAC), діалілдисульфід (DADS) і діалілтрисульфід (DATS)) корелює з утворенням гідроген сульфідів [64].

В огляді [63] узагальнено сучасні наукові розробки щодо  $H_2S$ -вивільняючих сполук, які оцінюють як потенційні кардіопротекторні засоби. За цими даними, за ступенем впровадження їх можна поділити на групи:

– ті, що проходять доклінічні дослідження: водорозчинний похідний Lawesson' reagent, сполука GYY4137 [65,66], серія фосфонамідотонатів, названих донорами JK [67], N-(бензоілітіо)бензамідів [68], ацил пертіолів [69], арилтіоамідів [70], 1,2,4-тіадіазолідін-3,5-діонів [70], імінотіоетерів [71], меркаптопіруватів [72], дітіоатів [73], ізотіоціанатів [74, 75], тіокарбаматів [76], нова  $H_2S$ -NO-вивільняюча молекула, 2-(N-Вос-аміно)-3-проп-2-інілсульфаніл пропіонова кислота, яка має лабораторну назву ZY2803 [77],  $H_2S$ -вивільняючий аспірин, сполука ACS 14 [78], а також сполука AP-39, що має таргетну дію та зменшує проникність мітохондріальної пори [79];

– ті, що пройшли I фазу клінічних випробувань і проходять II фазу: полісульфат натрію – сполука SG-1002. Доведена клінічна ефективність цієї H<sub>2</sub>S-вивільнюючої речовини в пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, а також виявлена її здатність підвищувати вміст сульфатів і NO в організмі здорових волонтерів і пацієнтів із серцевою недостатністю [80];

Низка інших сполук – на етапі фармакологічних досліджень, що, вочевидь, дадуть змогу виявити серед них ефективні та безпечні препарати для лікування серцево-судинної патології.

Дослідження із використанням екзогенного H<sub>2</sub>S на експериментальних моделях ураження серця (інфаркт міокарда, ішемія/реперфузія серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 1 і 2 типів, застосування солей важких металів) доказово засвідчили: кардіопротекторна дія H<sub>2</sub>S асоціюється з його антиапоптотичною, антифіброгенною, протизапальною активністю, покращенням мітохондріальної функції, зменшенням ендоплазматично-ретикулярного стресу, вазорелаксацією, посиленням ангіогенезу [49,51].

Зауважимо, що нині питання щодо впливу донорів H<sub>2</sub>S на розвиток алкогольного ураження міокарда залишається майже невивченим. У доступній фаховій літературі виявили лише одне повідомлення щодо здатності донора H<sub>2</sub>S суттєво зменшувати прояви фіброзу міокарда у мишей з алкогольною кардіоміопатією, а основний механізм, на думку авторів, пов'язаний зі зниженням рівня аутофагії, експресії miR-21 та miR-211 [81].

Серед лікарських засобів, що використовують під час лікування патології серцево-судинної системи та які здатні підвищувати рівень H<sub>2</sub>S в організмі, описані інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (наприклад, раміприл [82]), статини [83], дигоксин [84], метформін [85], а також деякі нестероїдні протизапальні засоби [86].

На наш погляд, цікавий і перспективний вітчизняний препарат, який можна розглядати в межах нашого дослідження, – інноваційний препарат метаболітотропної дії тіотриазолін. У багатоцентричних клінічних дослідженнях доведена його висока ефективність під час лікування стабільної стенокардії напруження, гострого інфаркту міокарда та його ускладнень, показана його здатність покращувати показники кардіогемодинаміки в осіб похилого та старечого віку, виявлена протиішемічна, протиаритмічна дії тощо. Його органопротекторний вплив виявляли на рівні не тільки клітин міокарда, але і ЦНС, печінки та інших органів [87]. Дослідження щодо його ефективності під час лікування алкогольного ураження серця досі не здійснили, хоча в роботі [88] показана його захисна гепатопротекторна дія при алкогольній хворобі печінки. Механізм дії цього препарату передбачає виразну антиоксидантну, мембраноцитопротекторну, антиапоптотичну дії, здатність відновлювати тиол-дисульфідний та енергетичний баланс, активувати регенеративні процеси тощо. Втім немає даних щодо впливу тіотриазоліну на рівень гідроген сульфідну, хоча є всі підстави сподіватися на наявність цього ефекту. Названі механізми дії тіотриазоліну можна екстраполювати на патогенез ураження серця при АКМП, і можливі дослідження в цьому напрямі дадуть змогу розширити фармакологічне досвід цього лікарського засобу.

## Висновки

1. Гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S) – важливий метаболічний чинник, що бере участь у регуляції серцево-судинної діяльності, а застосування екзогенного H<sub>2</sub>S має потужний кардіопротекторний вплив у разі уражень серця різного ґенезу.

2. Зміни рівня H<sub>2</sub>S в організмі можуть бути предиктором тяжкості уражень міокарда, а також перспективним вектором у фармакотерапії, зокрема алкогольного ураження серця.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення хворобомодифікувальної дії гідроген сульфідну при АКМП дасть змогу обґрунтувати нові підходи до кардіопротекції шляхом розроблення лікарських засобів із модульовальним впливом на систему H<sub>2</sub>S, а також підвищити тривалість і якість життя пацієнтів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.10.2021

Після доопрацювання / Revised: 05.12.2021

Прийнято до друку / Accepted: 10.12.2021

## Відомості про авторів:

Волошук Н. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0166-9676](https://orcid.org/0000-0002-0166-9676)

Руденко К. В., д-р мед. наук, професор, заступник директора з лікувально-координаційної роботи, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1508-9293](https://orcid.org/0000-0002-1508-9293)

Матяш О. Р., молодший науковий співробітник, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-9797-1588](https://orcid.org/0000-0002-9797-1588)

Денисюк О. М., канд. мед. наук, доцент каф. фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0698-6945](https://orcid.org/0000-0002-0698-6945)

## Information about authors:

Voloshchuk N. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director of Therapeutic and Coordinating Work, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Matiash O. R., Junior Researcher, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery affiliated to National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Denysiuk O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Effects of alcohol on the heart / C. D. Spies et al. *Current Opinion in Critical Care*. 2001. Vol. 7. Issue 5. P. 337-343. <https://doi.org/10.1097/00075198-200110000-00004>
- [2] Krenz M., Korthuis R. J. Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms. *Journal Molecular and Cellular Cardiology*. 2012. Vol. 52. Issue 1. P. 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.10.011>

- [3] The Good, the Bad, and the Ugly with Alcohol Use and Abuse on the Heart / R. K. Walker et al. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*. 2013. Vol. 37. Issue 8. P. 1253-1260. <https://doi.org/10.1111/acer.12109>
- [4] Мостбауер Г. В. Шемічна хвороба серця та алкоголь: дві сторони однієї медалі. *Здоров'я України*. 2020. № 6 (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). С. 38-40. URL : <https://health-ua.com/multimedia/6/2/7/2/6/1609233517.pdf>
- [5] Мостбауер Г. В. Шемічна хвороба серця та алкоголь: дві сторони однієї медалі. *Здоров'я України*. 2021. № 1 (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). С. 52-54. URL : <https://health-ua.com/multimedia/6/3/6/2/8/1615542952.pdf>
- [6] Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature / D. Reichart, C. Magnusson, T. Zeller, S. Blankenberg. *Journal of Internal Medicine*. 2019. Vol. 286. Issue 4. P. 362-372. <https://doi.org/10.1111/joim.12944>
- [7] Piano M. R., Phillips S. A. Alcoholic cardiomyopathy: Pathophysiologic insights. *Cardiovascular Toxicology*. 2014. Vol. 14. Issue 4. P. 291-308. <https://doi.org/10.1007/s12012-014-9252-4>
- [8] Дорогой А. П. Алкогольна кардіоміопатія і алкогольна хвороба печінки: проблеми та наслідки вживання алкоголю. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток 1. С. 22-31.
- [9] Contemporary Appraisal of Sex Differences in Prevalence, Correlates, and Outcomes of Alcoholic Cardiomyopathy / M. F. Mogos, J. L. Salemi, S. A. Phillips, M. R. Piano. *Alcohol and Alcoholism*. 2019. Vol. 54. Issue 4. P. 386-395. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agz050>
- [10] Comparison of Alcoholic Cardiomyopathy in Women Versus Men / J. Fernández-Solà et al. *The American Journal of Cardiology*. 1997. Vol. 80. Issue 4. P. 481-485. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00399-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00399-8)
- [11] Effects of Alcohol on the Cardiovascular System in Women / M. R. Piano, L. A. Thur, C. L. Hwang, S. A. Phillips. *Alcohol Research: Current Reviews*. 2020. Vol. 40. Issue 2. P. 12. <https://doi.org/10.35946/arcrc.v40.2.12>
- [12] Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*. 2020. Vol. 12. Issue 2. P. 572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
- [13] Ren J., Wold L. E. Mechanisms of alcoholic heart disease. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2008. Vol. 2. Issue 6. P. 497-506. <https://doi.org/10.1177/1753944708095137>
- [14] Leibing E., Meyer T. Enzymes and signal pathways in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy. *Herz*. 2016. Vol. 41. Issue 6. P. 478-483. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4459-8>
- [15] Fernández-Solà J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nature Reviews Cardiology*. 2015. Vol. 12. Issue 10. P. 576-587. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.91>
- [16] Alcohol Abuse: Critical Pathophysiological Processes and Contribution to Disease Burden / P. E. Molina, J. D. Gardner, F. M. Souza-Smith, A. M. Whitaker. *Physiology*. 2014. Vol. 29. Issue 3. P. 203-215. <https://doi.org/10.1152/physiol.00055.2013>
- [17] Laurent D., Edwards J. G. Alcoholic Cardiomyopathy: Multigenic Changes Underlie Cardiovascular Dysfunction. *Journal of Cardiology & Clinical Research*. 2014. Vol. 2. Issue 1. P. 1022.
- [18] Беленичев И. Ф., Кучер Т. В. Влияние тиольных антиоксидантов на состояние нитрозирующего стресса в головном мозге крыс, подверженных хронической алкогольной интоксикации. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 2. С. 24-29.
- [19] Steiner J. L., Lang C. H. Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2017. Vol. 89. P. 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.06.009>
- [20] Fernández-Solà J., Planavila Porta A. New Treatment Strategies for Alcohol-Induced Heart Damage. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17. Issue 10. P. 1651. <https://doi.org/10.3390/ijms17101651>
- [21] Rajbanshi S. L., Pandanaboina C. S. Alcohol stress on cardiac tissue – Ameliorative effects of *Thespesia populnea* leaf extract. *Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 63. Issue 6. P. 449-459. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2013.10.015>
- [22] Cardiac pathology in chronic alcoholics: A preliminary study / P. Vaideeswar et al. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2014. Vol. 60. Issue 4. P. 372-376. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.143958>
- [23] Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy / X. Li, Y. Nie, H. Lian, S. Hu. *Medicine*. 2018. Vol. 97. Issue 39. P. 12259. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012259>
- [24] Tertyshnyi S. I., Shuliatnikova T. V., Zubko M. D. Heart pathomorphological changes in the long-term alcohol consumption. *Pathologia*. 2020. Vol. 17. Issue 2. P. 149-155. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212734>
- [25] Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев и др. Донецк : Издатель Заславский А. Ю. 2009. 262 с.
- [26] The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs / I. F. Belenichev, S. V. Gorbacheva, A. V. Demchenko, N. V. Bukhtiyarova. *Neurochemical Journal*. 2014. Vol. 8. Issue 1. P. 24-27. <https://doi.org/10.1134/s181971241401005x>
- [27] Pharmacological Correction of Thiol-Disulphide Imbalance in the Rat Brain by Intranasal Form of 11-1b Antagonist in a Model of Chronic Cerebral Ischemia / I. F. Belenichev et al. *Neurochemical Journal*. 2021. Vol. 15. Issue 1. P. 30-36. <https://doi.org/10.1134/s1819712421010153>
- [28] Тиол-дисульфідна система: роль в ендогенній цито- і органопротекції, пути фармакологічної модуляції / И. Ф. Беленичев и др. Киев : ТОВ Видавництво «Юстон», 2020. 232 с.
- [29] Day E., Rudd J. Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*. 2019. Vol. 114. Issue 9. P. 1670-1678. <https://doi.org/10.1111/add.14703>
- [30] Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known / A. Mirijello et al. *European Journal of Internal Medicine*. 2017. Vol. 43. P. 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.014>
- [31] Беленичев И. Ф., Стеблюк В. С., Камышний А. М. Характер экспрессии мРНК iNOS и eNOS в миокарде крыс с алкогольной кардиомиопатией и на фоне проводимой терапии метаболическими кардиопротекторами. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 2. С. 82-87.
- [32] Expression of mRNA iNOS and mRNA eNOS in the liver of rats with chronic alcohol intoxication and with the introduction of *Achillea Micanthoides* Klok herb extract. Et krytzka / I. F. Belenichev et al. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*. 2020. Vol. 4. Issue 1. P. 6-10. <https://doi.org/10.29256/v.04.01.2020.escbm02>
- [33] Marchi K. C., Muniz J. J., Tirapelli C. R. Hypertension and chronic ethanol consumption: What do we know after a century of study? *World Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 6. Issue 5. P. 283-294. <https://doi.org/10.4330/wjcv.v6.i5.283>
- [34] Vary T. C., Deiter G., Lanry R. Chronic Alcohol Feeding Impairs mTOR(Ser<sup>2448</sup>) Phosphorylation in Rat Hearts. *Alcoholism, Clinical & Experimental Research*. 2008. Vol. 32. Issue 1. P. 43-51. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00544.x>
- [35] Impact of Chronic Alcohol Ingestion on Cardiac Muscle Protein Expression / R. L. Fogle et al. *Alcoholism, Clinical & Experimental Research*. 2010. Vol. 34. Issue 7. P. 1226-1234. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01200.x>
- [36] Lang C. H., Korzick D. H. Chronic alcohol consumption disrupts myocardial protein balance and function in aged, but not adult, female F344 rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014. Vol. 306. Issue 1. P. 23-33. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00414.2013>
- [37] Hydrogen Sulfide as an Endogenous Modulator in Mitochondria and Mitochondria Dysfunction / W. Guo et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012. P. 878052. <https://doi.org/10.1155/2012/878052>
- [38] MPST but not CSE is the primary regulator of hydrogen sulfide production and function in the coronary artery / M. M. Kuo et al. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016. Vol. 310. Issue 1. P. H71-H79. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00574.2014>
- [39] Пригнічення мітохондріального шляху синтезу сірководню погіршує скоротливу функцію серця та підвищує чутливість мітохондріальної пори до Ca<sup>2+</sup> у серці щурів / А. Ю. Лучкова та ін. *Фізіологічний журнал*. 2017. Т. 63. № 4. С. 3-9. <https://doi.org/10.15407/fz63.04.003>
- [40] Murphy B., Bhattacharya R., Mukherjee P. Hydrogen sulfide signaling in mitochondria and disease. *FASEB Journal*. 2019. Vol. 33. Issue 12. P. 13098-13125. <https://doi.org/10.1096/fj.201901304R>
- [41] Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role / N. V. Zaichko et al. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2014. Vol. 86. Issue 5. P. 5-25. <https://doi.org/10.15407/ubj86.05.005>
- [42] Kimura H. Production and Physiological Effects of Hydrogen Sulfide. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2014. Vol. 20. Issue 5. P. 783-793. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5309>
- [43] Łowicka E., Bętkowski J. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) – the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacological Reports*. 2007. Vol. 59. Issue 1. P. 4-24. [http://if-pan.krakow.pl/pjip/pdf/2007/1\\_4.pdf](http://if-pan.krakow.pl/pjip/pdf/2007/1_4.pdf)
- [44] Feliers D., Lee H. J., Kasinath B. S. Hydrogen Sulfide in Renal Physiology and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2016. Vol. 25. Issue 13. P. 720-731. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6596>
- [45] Wu D., Hu Q., Zhu D. An Update on Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Interactions in the Cardiovascular System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. Vol. 2018. P. 4579140. <https://doi.org/10.1155/2018/4579140>
- [46] Calvert J. W., Coetzee W. A., Lefter D. J. Novel Insights Into Hydrogen Sulfide – Mediated Cytoprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010. Vol. 12. Issue 10. P. 1203-1217. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2882>
- [47] Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis / A. Papapetropoulos et al. *PNAS*. 2009. Vol. 106. Issue 51. P. 21972-21977. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908047106>

- [48] Вплив метформіну та його поєднання з натрій гідрогенсульфідом на стан системи H<sub>2</sub>S та асоційовані біохімічні порушення в міокарді та нирках щурів за стрептозотозин-індукованого діабету / І. В. Паламарчук, О. Б. Струтинська, А. В. Мельник, Н. В. Заїчко. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020. Вип. 3. С. 133-137. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-133-137>
- [49] Kang S. C., Sohn E. H., Lee S. R. Hydrogen Sulfide as a Potential Alternative for the Treatment of Myocardial Fibrosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020. Vol. 2020. P. 4105382. <https://doi.org/10.1155/2020/4105382>
- [50] The H<sub>2</sub>S Donor NaHS Changes the Expression Pattern of H<sub>2</sub>S-Producing Enzymes after Myocardial Infarction / N. Li et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. P. 6492469. <https://doi.org/10.1155/2016/6492469>
- [51] Статеві особливості впливу сірководню на перебіг ішемії-реперфузії в міокарді щурів / А. В. Мельник, Н. В. Заїчко, О. А. Ходаківський, О. В. Ходаківська. *Фізіологічний журнал*. 2018. Т. 64. № 1. С. 40-46. <https://doi.org/10.15407/fz64.01.040>
- [52] The role of H<sub>2</sub>S bioavailability in endothelial dysfunction / R. Wang et al. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015. Vol. 36. Issue 9. P. 568-578. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.05.007>
- [53] Bioenergetic effects of hydrogen sulfide suppress soluble Flt-1 and soluble endoglin in cystathionine gamma-lyase compromised endothelial cells / L. C. Sanchez-Aranguren et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 15810. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72371-2>
- [54] Altaany Z., Yang G., Wang R. Crosstalk between hydrogen sulfide and nitric oxide in endothelial cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2013. Vol. 17. Issue 7. P. 879-888. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12077>
- [55] Hydrogen sulfide inhibits oxidative stress in lungs from allergic mice in vivo / L. R. Benetti et al. *European Journal of Pharmacology*. 2013. Vol. 698. Issue 1-3. P. 463-469. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.025>
- [56] Hydrogen Sulfide Stimulates Ischemic Vascular Remodeling Through Nitric Oxide Synthase and Nitrite Reduction Activity Regulating Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and Vascular Endothelial Growth Factor-Dependent Angiogenesis / S. C. Bir et al. *Journal of the American Heart Association*. 2012. Vol. 1. Issue 5. P. e004093. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004093>
- [57] Chapter Fifteen – H<sub>2</sub>S Regulation of Nitric Oxide Metabolism / G. K. Kolluru, S. Yuan, X. Shen, C. G. Kevil. *Methods in Enzymology*. 2015. Vol. 554. P. 271-297. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.040>
- [58] Nitrosopersulfide (SSNO) accounts for sustained NO bioactivity of S-nitrosothiols following reaction with sulfide / M. M. Cortese-Krott et al. *Redox Biology*. 2014. Vol. 2. P. 234-244. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.031>
- [59] Role of Hydrogen Sulfide in the Development of Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E Knockout Mice / Y. Wang et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009. Vol. 29. Issue 2. P. 173-179. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179333>
- [60] Kar S., Kambis T. N., Mishra P. K. Hydrogen sulfide-mediated regulation of cell death signaling ameliorates adverse cardiac remodeling and diabetic cardiomyopathy. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2019. Vol. 316. Issue 6. P. H1237-H1252. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00004.2019>
- [61] Hydrogen sulfide and cardiovascular disease: Doubts, clues, and interpretation difficulties from studies in geothermal areas / F. Gorini et al. *Science of The Total Environment*. 2020. Vol. 743. P. 140818. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140818>
- [62] Hydrogen sulfide prodrugs – a review / Y. Zheng, X. Ji, K. Ji, B. Wang. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015. Vol. 5. Issue 5. P. 367-377. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.06.004>
- [63] Trends in H<sub>2</sub>S-Donors Chemistry and Their Effects in Cardiovascular Diseases / A. Corvino et al. *Antioxidants*. 2021. Vol. 10. Issue 3. P. 429. <https://doi.org/10.3390/antiox10030429>
- [64] Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic / G. A. Benavides et al. *PNAS*. 2007. Vol. 104. Issue 46. P. 17977-17982. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705710104>
- [65] Characterization of a Novel, Water-Soluble Hydrogen Sulfide-Releasing Molecule (GYY4137): New Insights Into the Biology of Hydrogen Sulfide / L. Li et al. *Circulation*. 2008. Vol. 117. Issue 18. P. 2351-2360. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.753467>
- [66] Rose P., Dymock B. W., Moore P. K. Chapter Nine – GYY4137, a Novel Water-Soluble, H<sub>2</sub>S-Releasing Molecule. *Methods in Enzymology*. 2015. Vol. 554. P. 143-167. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.014>
- [67] Yuan S., Shen X., Kevil C. G. Beyond a Gasotransmitter: Hydrogen Sulfide and Polysulfide in Cardiovascular Health and Immune Response. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017. Vol. 27. Issue 10. P. 634-653. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7096>
- [68] Zhao Y., Wang H., Xian M. Cysteine-Activated Hydrogen Sulfide (H<sub>2</sub>S) Donors. *Journal of the American Chemical Society*. 2011. Vol. 133. Issue 1. P. 15-17. <https://doi.org/10.1021/ja1085723>
- [69] New Biologically Active Hydrogen Sulfide Donors / T. Roger et al. *ChemBioChem*. 2013. Vol. 14. Issue 17. P. 2268-2271. <https://doi.org/10.1002/cbic.201300552>
- [70] Arylthioamides as H<sub>2</sub>S Donors:  $\gamma$ -Cysteine-Activated Releasing Properties and Vascular Effects in Vitro and in Vivo / A. Martelli et al. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2013. Vol. 4. Issue 10. P. 904-908. <https://doi.org/10.1021/ml400239a>
- [71] Iminoethers as Hydrogen Sulfide Donors: From the Gasotransmitter Release to the Vascular Effects / E. Barresi et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 60. Issue 17. P. 7512-7523. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00888>
- [72] Mercaptopyruvate acts as endogenous vasodilator independently of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase activity / E. Mitidieri et al. *Nitric Oxide*. 2018. Vol. 75. P. 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.02.003>
- [73] Anti-metastatic Properties of Naproxen-HBTA in a Murine Model of Cutaneous Melanoma / G. Ercolano et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. Vol. 10. P. 66. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00066>
- [74] Pharmacological characterization of the vascular effects of aryl isothiocyanates: Is hydrogen sulfide the real player? / A. Martelli et al. *Vascular Pharmacology*. 2014. Vol. 60. Issue 1. P. 32-41. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2013.11.003>
- [75] Structure-activity relationships study of isothiocyanates for H<sub>2</sub>S releasing properties: 3-Pyridyl-isothiocyanate as a new promising cardioprotective agent / V. Citi et al. *Journal of Advanced Research*. 2020. Vol. 27. P. 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.02.017>
- [76] Zhao, Y., Steiger A. K., Pluth M. D. Cyclic Sulfenyl Thiocarbamates Release Carbonyl Sulfide and Hydrogen Sulfide Independently in Thiol-Promoted Pathways. *Journal of the American Chemical Society*. 2019. Vol. 141. Issue 34. P. 13610-13618. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b06319>
- [77] Wu D., Hu Q., Ma F., Zhu Y. Z. Vasorelaxant Effect of a New Hydrogen Sulfide-Nitric Oxide Conjugated Donor in Isolated Rat Aortic Rings through cGMP Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. P. 7075682. <https://doi.org/10.1155/2016/7075682>
- [78] Activity of a new hydrogen sulfide-releasing aspirin (ACS14) on pathological cardiovascular alterations induced by glutathione depletion in rats / G. Rossoni et al. *European Journal of Pharmacology*. 2010. Vol. 648. Issue 1-3. P. 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.08.039>
- [79] AP39, a mitochondria-targeting hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donor, protects against myocardial reperfusion injury independently of salvage kinase signalling / Q. G. Karwi et al. *British Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 174. Issue 4. P. 287-301. <https://doi.org/10.1111/bjph.13688>
- [80] A Novel Hydrogen Sulfide Prodrug, SG1002, Promotes Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Bioavailability in Heart Failure Patients / D. J. Polhemus et al. *Cardiovascular Therapeutics*. 2015. Vol. 33. Issue 4. P. 216-226. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12128>
- [81] Hydrogen sulfide alleviates myocardial fibrosis in mice with alcoholic cardiomyopathy by downregulating autophagy / B. Liang et al. *International Journal of Molecular Medicine*. 2017. Vol. 40. Issue 6. P. 1781-1791. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3191>
- [82] Ramipril Affects Hydrogen Sulfide Generation in Mouse Liver and Kidney / B. Wiliński et al. *Folia Biologica*. 2010. Vol. 58. Issue 3-4. P. 177-180. [https://doi.org/10.3409/fb58\\_3-4.177-180](https://doi.org/10.3409/fb58_3-4.177-180)
- [83] Statins upregulate cystathionine  $\gamma$ -lyase transcription and H<sub>2</sub>S generation via activating Akt signaling in macrophage / Y. Xu et al. *Pharmacological Research*. 2014. Vol. 87. P. 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.06.006>
- [84] Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice / B. Wiliński et al. *Pharmacological Reports*. 2011. Vol. 63. Issue 5. P. 1243-1247. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70645-4](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70645-4)
- [85] Administration of metformin alleviates atherosclerosis by promoting H<sub>2</sub>S production via regulating CSE expression / X. Ma, Z. Jiang, Z. Wang, Z. Zhang. *Journal of Cellular Physiology*. 2020. Vol. 235. Issue 3. P. 2102-2112. <https://doi.org/10.1002/jcp.29112>
- [86] Toxicities and beneficial protection of H<sub>2</sub>S donors based on nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. Zhang et al. *MedChemComm*. 2019. Vol. 10. Issue 5. P. 742-756. <https://doi.org/10.1039/c8md00611c>
- [87] Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств / И. Ф. Беленничев, В. А. Визир, В. И. Мамчур, А. В. Курята. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21. № 1. С. 118-128. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856>
- [88] Метаболитотропные препараты / И. А. Мазур и др. Запорожье, 2007. 304 с.

## References

- [1] Spies, C. D., Sander, M., Stangl, K., Fernandez-Sola, J., Preedy, V. R., Rubin, E., Andreasson, S., Hanna, E. Z., & Kox, W. J. (2001). Effects of alcohol on the heart. *Current Opinion in Critical Care*, 7(5), 337-343. <https://doi.org/10.1097/00075198-200110000-00004>

- [2] Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2012). Moderate ethanol ingestion and cardiovascular protection: from epidemiologic associations to cellular mechanisms. *Journal Molecular and Cellular Cardiology*, 52(1), 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.10.011>
- [3] Walker, R. K., Cousins, V. M., Umoh, N. A., Jeffress, M. A., Taghipour, D., Al-Rubaiee, M., & Haddad, G. E. (2013). The Good, the Bad, and the Ugly with Alcohol Use and Abuse on the Heart. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*, 37(8), 1253-1260. <https://doi.org/10.1111/acer.12109>
- [4] Mostbauer, H. V. (2020). Ishemichna khvoroba sertsia ta alkohol: dvi storony odnii medali [Ischemic heart disease and alcohol: two sides of the same coin]. *Zdorovia Ukrainy*, (6. Kardiologia. Revmatologia. Kardiokhirurhiia), 38-40. <https://health-ua.com/multimedia/6/3/6/2/7/2/6/1609233517.pdf> [in Ukrainian].
- [5] Mostbauer, H. V. (2021). Ishemichna khvoroba sertsia ta alkohol: dvi storony odnii medali [Ischemic heart disease and alcohol: two sides of the same coin]. *Zdorovia Ukrainy*, (1. Kardiologia. Revmatologia. Kardiokhirurhiia), 52-54. <https://health-ua.com/multimedia/6/3/6/2/8/1615542952.pdf> [in Ukrainian].
- [6] Reichart, D., Magnussen, C., Zeller, T., & Blankenberg, S. (2019). Dilated cardiomyopathy: from epidemiologic to genetic phenotypes: A translational review of current literature. *Journal of Internal Medicine*, 286(4), 362-372. <https://doi.org/10.1111/joim.12944>
- [7] Piano, M. R., & Phillips, S. A. (2014). Alcoholic cardiomyopathy: Pathophysiological insights. *Cardiovascular Toxicology*, 14(4), 291-308. <https://doi.org/10.1007/s12012-014-9252-4>
- [8] Dorogoi, A. P. (2016). Alkoholna kardiomiopatiia i alkoholna khvoroba pechinky: problemy ta naslidky vzhvyvannia alkoholiu [Alcohol cardiomyopathy and alcohol liver disease: problems and consequences of alcohol consumption]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (Supl. 1), 22-31. [in Ukrainian].
- [9] Mogos, M. F., Salemi, J. L., Phillips, S. A., & Piano, M. R. (2019). Contemporary Appraisal of Sex Differences in Prevalence, Correlates, and Outcomes of Alcoholic Cardiomyopathy. *Alcohol and Alcoholism*, 54(4), 386-395. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg050>
- [10] Fernández-Solà, J., Estruch, R., Nicolás, J.-M., Paré, J.-C., Sacanella, E., Antúnez, E., & Urbano-Marquez, A. (1997). Comparison of Alcoholic Cardiomyopathy in Women Versus Men. *The American Journal of Cardiology*, 80(4), 481-485. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(97\)00399-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(97)00399-8)
- [11] Piano, M. R., Thur, L. A., Hwang, C. L., & Phillips, S. A. (2020). Effects of Alcohol on the Cardiovascular System in Women. *Alcohol Research: Current Reviews*, 40(2), Article 12. <https://doi.org/10.35946/arc.v40.2.12>
- [12] Fernández-Solà, J. (2020). The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*, 12(2), Article 572. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
- [13] Ren, J., & Wold, L. E. (2008). Mechanisms of alcoholic heart disease. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2(6), 497-506. <https://doi.org/10.1177/1753944708095137>
- [14] Leibing, E., & Meyer, T. (2016). Enzymes and signal pathways in the pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy. *Herz*, 41(6), 478-483. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4459-8>
- [15] Fernández-Solà, J. (2015). Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nature Reviews Cardiology*, 12(10), 576-587. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.91>
- [16] Molina, P. E., Gardner, J. D., Souza-Smith, F. M., & Whitaker, A. M. (2014). Alcohol Abuse: Critical Pathophysiological Processes and Contribution to Disease Burden. *Physiology*, 29(3), 203-215. <https://doi.org/10.1152/physiol.00055.2013>
- [17] Laurent, D., & Edwards, J. G. (2014). Alcoholic Cardiomyopathy: Multigenic Changes Underlie Cardiovascular Dysfunction. *Journal of Cardiology & Clinical Research*, 2(1), Article 1022.
- [18] Belenichev, I. F., & Kucher, T. V. (2016). Vliyanie tiol'nykh antioksidantov na sostoyanie nitroziruyushchego stressa v golovnom mozge krysa, podverzhennykh khronicheskoi alkogol'noi intoksikatsii [The influence of thiol antioxidants on the state of nitrosating stress in brain of rats with chronic ethanol intoxication]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, (2), 24-29. [in Russian].
- [19] Steiner, J. L., & Lang, C. H. (2017). Etiology of alcoholic cardiomyopathy: Mitochondria, oxidative stress and apoptosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 89, 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.06.009>
- [20] Fernández-Solà, J., & Planavila Porta, A. (2016). New Treatment Strategies for Alcohol-Induced Heart Damage. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(10), Article 1651. <https://doi.org/10.3390/ijms17101651>
- [21] Rajbanshi, S. L., & Pandanaboina, C. S. (2014). Alcohol stress on cardiac tissue – Ameliorative effects of *Thespesia populnea* leaf extract. *Journal of Cardiology*, 63(6), 449-459. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2013.10.015>
- [22] Vaideeswar, P., Chaudhari, C., Rane, S., Gondhalekar, J., & Dandekar, S. (2014). Cardiac pathology in chronic alcoholics: A preliminary study. *Journal of Postgraduate Medicine*, 60(4), 372-376. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.143958>
- [23] Li, X., Nie, Y., Lian, H., & Hu, S. (2018). Histopathologic features of alcoholic cardiomyopathy compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Medicine*, 97(39), Article e12259. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012259>
- [24] Tertyshnyi, S. I., Shuliatnikova, T. V., & Zubko, M. D. (2020). Heart pathomorphological changes in the long-term alcohol consumption. *Pathologia*, 17(2), 149-155. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2020.2.212734>
- [25] Belenichev, I. F., Chernii, V. I., Kolesnik, Yu. M., Pavlov, S. V., Andronova, I. A., Abramov, A. V., Ostrovaya, T. V., Bukhtiyarova, N. V., & Kucherenko, L. I. (2009). *Ratsional'naya neuroproteksiya [Rational neuroprotection]*. Izdatel' Zaslavskii A. Yu. [in Russian].
- [26] Belenichev, I. F., Gorbacheva, S. V., Demchenko, A. V., & Bukhtiyarova, N. V. (2014). The thiol-disulfide balance and the nitric oxide system in the brain tissue of rats subjected to experimental acute impairment of cerebral blood flow: The therapeutic effects of nootropic drugs. *Neurochemical Journal*, 8(1), 24-27. <https://doi.org/10.1134/s181971241401005x>
- [27] Belenichev, I. F., Burlaka, B. S., Bukhtiyarova, N. V., Aliyeva, E. G., Suprun, E. V., Ishchenko, A. M., & Simbirtev, A. S. (2011). Pharmacological Correction of Thiol-Disulphide Imbalance in the Rat Brain by Intranasal Form of Il-1b Antagonist in a Model of Chronic Cerebral Ischemia. *Neurochemical Journal*, 15(1), 30-36. <https://doi.org/10.1134/s1819712421010153>
- [28] Belenichev, I. F., Chekman, I. S., Nagornaya, E. A., Gorbacheva, S. V., Gorchakova, N. A., Bukhtiyarova, N. V., Reznichenko, N. Yu., & Feroz Shakh. (2020). *Tiol-disulfidnaya sistema: rol' v endogennoi tsito- i organoproteksii, puti farmakologicheskoi modulatsii [Thiol-disulfide system: the role in endogenous cyto- and organ protection, pharmacological modulation pathways]*. TOV Vidavnitstvo «Yuston». [in Russian].
- [29] Day, E., & Rudd, J. (2019). Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*, 114(9), 1670-1678. <https://doi.org/10.1111/add.14703>
- [30] Mirijello, A., Tarli, C., Vassallo, G. A., Sestito, L., Antonelli, M., d'Angelo, C., Ferrulli, A., De Cosmo, S., Gasbarrini, A., & Addolorato, G. (2017). Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *European Journal of Internal Medicine*, 43, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.014>
- [31] Belenichev, I. F., Stebliuk, V. S., & Kamyshnyi, A. M. (2017). Kharakter ekspresii mRNK iNOS v miokarde krysa s alkogol'noi kardiomiopatiie i na fone provodimoj terapii metabolitotropnykh kardioprotektorami [The mRNA expression character of inos and enos in the rats myocardium with alcoholic cardiomyopathy during metabolitotropic cardioprotectors therapy]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, (2), 82-87. [in Ukrainian].
- [32] Belenichev, I. F., Duyun, I. F., Kamyshnyi, O. M., Mazulin, O. V., Suprun, E. V., & Makyeyeva, L. V. (2020). Expression of mRNA iNOS and mRNA eNOS in the liver of rats with chronic alcohol intoxication and with the introduction of *Achillea Micranthoides* Klok herb extract. *Et krytzka. Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*, 4(1), 6-10. <https://doi.org/10.29256/v.04.01.2020.escbm02>
- [33] Marchi, K. C., Muniz, J. J., & Tirapelli, C. R. (2014). Hypertension and chronic ethanol consumption: What do we know after a century of study? *World Journal of Cardiology*, 6(5), 283-294. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i5.283>
- [34] Vary, T. C., Deiter, G., & Lanry, R. (2008). Chronic Alcohol Feeding Impairs mTOR(Ser<sup>2448</sup>) Phosphorylation in Rat Hearts. *Alcoholism, Clinical & Experimental Research*, 32(1), 43-51. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00544.x>
- [35] Fogle, R. L., Lynch, C. J., Palopoli, M., Deiter, G., Stanley, B. A., & Vary, T. C. (2010). Impact of Chronic Alcohol Ingestion on Cardiac Muscle Protein Expression. *Alcoholism, Clinical & Experimental Research*, 34(7), 1226-1234. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01200.x>
- [36] Lang, C. H., & Korzick, D. H. (2014). Chronic alcohol consumption disrupts myocardial protein balance and function in aged, but not adult, female F344 rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 306(1), R23-R33. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00414.2013>
- [37] Guo, W., Kan, J. T., Cheng, Z. Y., Chen, J. F., Shen, Y. Q., Xu, J., Wu, D., & Zhu, Y. Z. (2012). Hydrogen Sulfide as an Endogenous Modulator in Mitochondria and Mitochondria Dysfunction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, Article 878052. <https://doi.org/10.1155/2012/878052>
- [38] Kuo, M. M., Kim, D. H., Jandu, S., Bergman, Y., Tan, S., Wang, H., Pandey, D. R., Abraham, T. P., Shoukas, A. A., Berkowitz, D. E., & Santhanam, L. (2016). MPST but not CSE is the primary regulator of hydrogen sulfide production and function in the coronary artery. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 310(1), H71-H79. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00574.2014>
- [39] Luchkova, A. Yu., Hoshovska, Yu. V., Fedichkina, R. A., Strutynska, N. A., & Sagach, V. F. (2017). Pryhynchennia mitokondrialnoho shliakhu syntezu sirkovodniu pohirshue skorotlyvu funktsiiu sertsia

- ta pidvyschchie chutlyvist mitokhondrialnoi pory do  $\text{Sa}^{2+}$  u sertsii shchuriv [Inhibition of mitochondrial  $\text{H}_2\text{S}$  synthesis depresses heart function and increases sensitivity of mitochondrial pore to calcium load]. *Fiziolohichnyi zhurnal*, 63(4), 3-9. <https://doi.org/10.15407/fz63.04.003> [in Ukrainian].
- [40] Murphy, B., Bhattacharya, R., & Mukherjee, P. (2019). Hydrogen sulfide signaling in mitochondria and disease. *FASEB Journal*, 33(12), 13098-13125. <https://doi.org/10.1096/fj.201901304R>
- [41] Zaichko, N. V., Melnik, A. V., Yoltukhivskyy, M. M., Olhovskiy, A. S., & Palamarchuk, I. V. (2014). Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role. *Ukrainian Biochemical Journal*, 86(5), 5-25. <https://doi.org/10.15407/ubj86.05.005>
- [42] Kimura, H. (2014). Production and Physiological Effects of Hydrogen Sulfide. *Antioxidants & Redox Signaling*, 20(5), 783-793. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5309>
- [43] Lowicka, E., & Beltowski, J. (2007). Hydrogen sulfide ( $\text{H}_2\text{S}$ ) – the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacological Reports*, 59(1), 4-24. [http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2007/1\\_4.pdf](http://if-pan.krakow.pl/pjp/pdf/2007/1_4.pdf)
- [44] Feliars, D., Lee, H. J., & Kasinath, B. S. (2016). Hydrogen Sulfide in Renal Physiology and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25(13), 720-731. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6596>
- [45] Wu, D., Hu, Q., & Zhu, D. (2018). An Update on Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Interactions in the Cardiovascular System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, Article 4579140. <https://doi.org/10.1155/2018/4579140>
- [46] Calvert, J. W., Coetzee, W. A., & Lefer, D. J. (2010). Novel Insights Into Hydrogen Sulfide – Mediated Cytoprotection. *Antioxidants & Redox Signaling*, 12(10), 1203-1217. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2882>
- [47] Papapetropoulos, A., Pyriochou, A., Altaany, Z., Yang, G., Marazioti, A., Zhou, Z., Jeschke, M. G., Branski, L. K., Herndon, D. N., Wang, R., & Szabo, C. (2009). Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis. *PNAS*, 106(51), 21972-21977. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908047106>
- [48] Palamarchuk, I. V., Strutynska, O. B., Melnyk, A. V., & Zaichko, N. V. (2020). Vplyv metforminu ta yoho poiednannia z natrii hidrohensulfidom na stan systemy  $\text{H}_2\text{S}$  ta asotsiovani biokhimichni porushennia v miokardi ta nyrykakh shchuriv za streptozototsyn-indukovanoho diabetu [Influence of metformin and its combination with sodium hydrogen sulphide on  $\text{H}_2\text{S}$  system and associated biochemical disorders in myocardium and kidney of rats with streptozotocin-induced diabetes]. *Visnyk problem biolohii i medytyny*, (3), 133-137. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-3-157-133-137> [in Ukrainian].
- [49] Kang, S. C., Sohn, E. H., & Lee, S. R. (2020). Hydrogen Sulfide as a Potential Alternative for the Treatment of Myocardial Fibrosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, Article 4105382. <https://doi.org/10.1155/2020/4105382>
- [50] Li, N., Wang, M. J., Jin, S., Bai, Y. D., Hou, C. L., Ma, F. F., Li, X. H., & Zhu, Y. C. (2016). The  $\text{H}_2\text{S}$  Donor NaHS Changes the Expression Pattern of  $\text{H}_2\text{S}$ -Producing Enzymes after Myocardial Infarction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Article 6492469. <https://doi.org/10.1155/2016/6492469>
- [51] Melnyk, A. V., Zaichko, N. V., Khodakovskiy, O. A., & Khodakovska, O. V. (2018). Statevi osoblyvosti vplyvu sirkovodniu na perebih ishemii-reperfuzii v miokardi shchuriv [Sex characteristics of hydrogen sulfide influence on ischemiareperfusion in myocardium of rats]. *Fiziolohichnyi zhurnal*, 64(1), 40-46. <https://doi.org/10.15407/fz64.01.040> [in Ukrainian].
- [52] Wang, R., Szabo, C., Ichinose, F., Ahmed, A., Whiteman, M., & Papapetropoulos, A. (2015). The role of  $\text{H}_2\text{S}$  bioavailability in endothelial dysfunction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 36(9), 568-578. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.05.007>
- [53] Sanchez-Aranguren, L. C., Ahmad, S., Dias, I., Alzahrani, F. A., Rezaei, H., Wang, K., & Ahmed, A. (2020). Bioenergetic effects of hydrogen sulfide suppress soluble Flt-1 and soluble endoglin in cystathionine gamma-lyase compromised endothelial cells. *Scientific Reports*, 10(1), Article 15810. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72371-2>
- [54] Altaany, Z., Yang, G., & Wang, R. (2013). Crosstalk between hydrogen sulfide and nitric oxide in endothelial cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(7), 879-888. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12077>
- [55] Benetti, L. R., Campos, D., Gurgueira, S. A., Vercesi, A. E., Guedes, C. E., Santos, K. L., Wallace, J. L., Teixeira, S. A., Florenzano, J., Costa, S. K., Muscará, M. N., & Ferreira, H. H. (2013). Hydrogen sulfide inhibits oxidative stress in lungs from allergic mice in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 698(1-3), 463-469. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.025>
- [56] Bir, S. C., Kolluru, G. K., McCarthy, P., Shen, X., Pardue, S., Pattillo, C. B., & Kevil, C. G. (2012). Hydrogen Sulfide Stimulates Ischemic Vascular Remodeling Through Nitric Oxide Synthase and Nitrite Reduction Activity Regulating Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and Vascular Endothelial Growth Factor-Dependent Angiogenesis. *Journal of the American Heart Association*, 1(5), Article e004093. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004093>
- [57] Kolluru, G. K., Yuan, S., Shen, X., & Kevil, C. G. (2015). Chapter Fifteen –  $\text{H}_2\text{S}$  Regulation of Nitric Oxide Metabolism. *Methods in Enzymology*, 554, 271-297. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.040>
- [58] Cortese-Krott, M. M., Fernandez, B. O., Santos, J. L., Mergia, E., Grman, M., Nagy, P., Kelm, M., Butler, A., & Feelisch, M. (2014). Nitrosopersulfide (SSNO) accounts for sustained NO bioactivity of S-nitrosothiols following reaction with sulfide. *Redox Biology*, 2, 234-244. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.031>
- [59] Wang, Y., Zhao, X., Jin, H., Wei, H., Li, W., Bu, D., Tang, X., Ren, Y., Tang, C., & Du, J. (2009). Role of Hydrogen Sulfide in the Development of Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(2), 173-179. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179333>
- [60] Kar, S., Kambis, T. N., & Mishra, P. K. (2019). Hydrogen sulfide-mediated regulation of cell death signaling ameliorates adverse cardiac remodeling and diabetic cardiomyopathy. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 316(6), H1237-H1252. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00004.2019>
- [61] Gorini, F., Bustaffa, E., Chatzianagnostou, K., Bianchi, F., & Vassalle, C. (2020). Hydrogen sulfide and cardiovascular disease: Doubts, clues, and interpretation difficulties from studies in geothermal areas. *Science of The Total Environment*, 743, Article 140818. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140818>
- [62] Zheng, Y., Ji, X., Ji, K., & Wang, B. (2015). Hydrogen sulfide products – a review. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), 367-377. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.06.004>
- [63] Corvino, A., Frecentese, F., Magli, E., Perissutti, E., Santagada, V., Scognamiglio, A., Caliendo, G., Fiorino, F., & Severino, B. (2021). Trends in  $\text{H}_2\text{S}$ -Donors Chemistry and Their Effects in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants*, 10(3), Article 429. <https://doi.org/10.3390/antiox10030429>
- [64] Benavides, G. A., Squadrito, G. L., Mills, R. W., Patel, H. D., Isbell, T. S., Patel, R. P., Darley-Usmar, V. M., Doeller, J. E., & Kraus, D. W. (2007). Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *PNAS*, 104(46), 17977-17982. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705710104>
- [65] Li, L., Whiteman, M., Guan, Y. Y., Neo, K. L., Cheng, Y., Lee, S. W., Zhao, Y., Baskar, R., Tan, C. H., & Moore, P. K. (2008). Characterization of a Novel, Water-Soluble Hydrogen Sulfide-Releasing Molecule (GYY4137): New Insights Into the Biology of Hydrogen Sulfide. *Circulation*, 117(18), 2351-2360. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.753467>
- [66] Rose, P., Dymock, B. W., & Moore, P. K. (2015). Chapter Nine – GYY4137, a Novel Water-Soluble,  $\text{H}_2\text{S}$ -Releasing Molecule. *Methods in Enzymology*, 554, 143-167. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2014.11.014>
- [67] Yuan, S., Shen, X., & Kevil, C. G. (2017). Beyond a Gasotransmitter: Hydrogen Sulfide and Polysulfide in Cardiovascular Health and Immune Response. *Antioxidants & Redox Signaling*, 27(10), 634-653. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7096>
- [68] Zhao, Y., Wang, H., & Xian, M. (2011). Cysteine-Activated Hydrogen Sulfide ( $\text{H}_2\text{S}$ ) Donors. *Journal of the American Chemical Society*, 133(1), 15-17. <https://doi.org/10.1021/ja1085723>
- [69] Roger, T., Raynaud, F., Bouillaud, F., Ransy, C., Simonet, S., Crespo, C., Bourguignon, M. P., Villeneuve, N., Vilaine, J. P., Artaud, I., & Galardon, E. (2013). New Biologically Active Hydrogen Sulfide Donors. *Chembiochem*, 14(17), 2268-2271. <https://doi.org/10.1002/cbic.201300552>
- [70] Martelli, A., Testai, L., Citi, V., Marino, A., Pugliesi, I., Barresi, E., Nesi, G., Rapposelli, S., Taliani, S., Da Settimo, F., Breschi, M. C., & Calderone, V. (2013). Arylthioamides as  $\text{H}_2\text{S}$  Donors: Cysteine-Activated Releasing Properties and Vascular Effects in Vitro and in Vivo. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 4(10), 904-908. <https://doi.org/10.1021/ml400239a>
- [71] Barresi, E., Nesi, G., Citi, V., Piragine, E., Piano, I., Taliani, S., Da Settimo, F., Rapposelli, S., Testai, L., Breschi, M. C., Gargini, C., Calderone, V., & Martelli, A. (2017). Iminothioethers as Hydrogen Sulfide Donors: From the Gasotransmitter Release to the Vascular Effects. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(17), 7512-7523. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00888>
- [72] Mitidieri, E., Tramontano, T., Gurgone, D., Citi, V., Calderone, V., Brancaleone, V., Katsouda, A., Nagahara, N., Papapetropoulos, A., Cirino, G., d'Emmanuele di Villa Bianca, R., & Sorrentino, R. (2018). Mercaptopyruvate acts as endogenous vasodilator independently of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase activity. *Nitric Oxide*, 75, 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2018.02.003>
- [73] Ercolano, G., De Cicco, P., Frecentese, F., Saccone, I., Corvino, A., Giordano, F., Magli, E., Fiorino, F., Severino, B., Calderone, V., Citi, V., Cirino, G., & Ianaro, A. (2019). Anti-metastatic Properties of Naproxen-HBTA in a Murine Model of Cutaneous Melanoma. *Frontiers in Pharmacology*, 10, Article 66. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00066>
- [74] Martelli, A., Testai, L., Citi, V., Marino, A., Bellagambi, F. G., Ghimentani, S., Breschi, M. C., & Calderone, V. (2014). Pharmacological characterization of the vascular effects of aryl isothiocyanates: Is hydrogen

- sulfide the real player? *Vascular Pharmacology*, 60(1), 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2013.11.003>
- [75] Citi, V., Corvino, A., Fiorino, F., Frecentese, F., Magli, E., Perissutti, E., Santagada, V., Brogi, S., Flori, L., Gorica, E., Testai, L., Martelli, A., Calderone, V., Caliendo, G., & Severino, B. (2020). Structure-activity relationships study of isothiocyanates for H<sub>2</sub>S releasing properties: 3-Pyridyl-isothiocyanate as a new promising cardioprotective agent. *Journal of Advanced Research*, 27, 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.02.017>
- [76] Zhao, Y., Steiger, A. K., & Pluth, M. D. (2019). Cyclic Sulfenyl Thiocarbamates Release Carbonyl Sulfide and Hydrogen Sulfide Independently in Thiol-Promoted Pathways. *Journal of the American Chemical Society*, 141(34), 13610–13618. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b06319>
- [77] Wu, D., Hu, Q., Ma, F., & Zhu, Y. Z. (2016). Vasorelaxant Effect of a New Hydrogen Sulfide-Nitric Oxide Conjugated Donor in Isolated Rat Aortic Rings through cGMP Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Article 7075682. <https://doi.org/10.1155/2016/7075682>
- [78] Rossoni, G., Manfredi, B., Tazzari, V., Sparatore, A., Trivulzio, S., Del Soldato, P., & Berti, F. (2010). Activity of a new hydrogen sulfide-releasing aspirin (ACS14) on pathological cardiovascular alterations induced by glutathione depletion in rats. *European Journal of Pharmacology*, 648(1-3), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.08.039>
- [79] Karwi, Q. G., Bornbaum, J., Boengler, K., Torregrossa, R., Whiteman, M., Wood, M. E., Schulz, R., & Baxter, G. F. (2017). AP39, a mitochondria-targeting hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donor, protects against myocardial reperfusion injury independently of salvage kinase signalling. *British Journal of Pharmacology*, 174(4), 287–301. <https://doi.org/10.1111/bph.13688>
- [80] Polhemus, D. J., Li, Z., Pattillo, C. B., Gojon, G., Sr. Gojon, G., Jr, Giordano, T., & Krum, H. (2015). A Novel Hydrogen Sulfide Prodrug, SG1002, Promotes Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Bioavailability in Heart Failure Patients. *Cardiovascular Therapeutics*, 33(4), 216–226. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12128>
- [81] Liang, B., Xiao, T., Long, J., Liu, M., Li, Z., Liu, S., & Yang, J. (2017). Hydrogen sulfide alleviates myocardial fibrosis in mice with alcoholic cardiomyopathy by downregulating autophagy. *International Journal of Molecular Medicine*, 40(6), 1781–1791. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3191>
- [82] Wiliński, B., Wiliński, J., Somogyi, E., Górska, M., & Piotrowska, J. (2010). Ramipril Affects Hydrogen Sulfide Generation in Mouse Liver and Kidney. *Folia Biologica*, 58(3-4), 177–180. [https://doi.org/10.3409/fb58\\_3-4\\_177-180](https://doi.org/10.3409/fb58_3-4_177-180)
- [83] Xu, Y., Du, H. P., Li, J., Xu, R., Wang, Y. L., You, S. J., Liu, H., Wang, F., Cao, Y. J., Liu, C. F., & Hu, L. F. (2014). Statins upregulate cystathionine  $\gamma$ -lyase transcription and H<sub>2</sub>S generation via activating Akt signaling in macrophage. *Pharmacological Research*, 87, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.06.006>
- [84] Wiliński, B., Wiliński, J., Somogyi, E., Piotrowska, J., & Górska, M. (2011). Digoxin increases hydrogen sulfide concentrations in brain, heart and kidney tissues in mice. *Pharmacological Reports*, 63(5), 1243–1247. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70645-4](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70645-4)
- [85] Ma, X., Jiang, Z., Wang, Z., & Zhang, Z. (2020). Administration of metformin alleviates atherosclerosis by promoting H<sub>2</sub>S production via regulating CSE expression. *Journal of Cellular Physiology*, 235(3), 2102–2112. <https://doi.org/10.1002/jcp.29112>
- [86] Zhang, J., Zhang, Q., Wang, Y., Li, J., Bai, Z., Zhao, Q., Wang, Z., He, D., Zhang, J., & Chen, Y. (2019). Toxicities and beneficial protection of H<sub>2</sub>S donors based on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *MedChemComm*, 10(5), 742–756. <https://doi.org/10.1039/c8md00611c>
- [87] Bielenichev, I. F., Vizir, V. A., Mamchur, V. Yo., & Kuriata, O. V. (2019). Mesto tiotriazolina v galeree sovremennykh metabolitotropnykh lekarstvennykh sredstv [Place of tiotriazoline in the gallery of modern metabolitotropic medicines]. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 118–128. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856> [in Russian].
- [88] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Voloshin, N. A., Gorchakova, N. A., & Kucherenko, L. I. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropic drugs]*. Zaporozhye. [in Russian].

## Сучасні підходи до діагностики та лікування спонтанної внутрішньочерепної гіпотензії (огляд літератури)

К. А. Степанченко<sup>id</sup>\*C,D, В. Г. Марченко<sup>id</sup>A,F, Ю. В. Шматько<sup>id</sup>B, О. Б. Бондар<sup>id</sup>E

Харківська медична академія післядипломної освіти, 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:

спонтанна внутрішньочерепна гіпотензія, етіологія, діагностика, лікування.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 230-239

\*E-mail: oleg0205@gmail.com

### Key words:

spontaneous intracranial hypotension, etiology, diagnosis, treatment.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (2), 230-239

**Мета роботи** – аналіз та узагальнення відомостей сучасної фахової літератури щодо діагностики та лікування спонтанної внутрішньочерепної гіпотензії.

Спонтанна внутрішньочерепна гіпотензія виникає через зменшення об'єму ліквору внаслідок його спонтанного витоку, має клінічні й нейровізуалізаційні особливості, іноді відмінні від лікворної гіпотонії після звичайної спинномозкової пункції. Анатомічні зміни спонтанного витоку ліквору складні, часто пов'язані зі структурними порушеннями сполучної тканини, слабкістю окремих ділянок твердої мозкової оболонки та її дивертикульозом. Один із наслідків зменшення об'єму ліквору – опускання мозку, що призводить до тракції чутливих до болю структур мозку, а отже і до головних болів, які є ортостатичними або мають певні ортостатичні особливості. Методи вибору під час визначення місця витоку ліквору – КТ-мієлографія та радіоізотопна цистернографія. Епідуральна кров'яна плomba найчастіше є основним методом лікування.

**Висновки.** Вивчення найбільш інформативних і менш інвазивних методик визначення місця витоку ліквору, уточнення ефективності консервативних і хірургічних методів лікування залежно від етіологічних факторів спонтанної внутрішньочерепної гіпотензії – надзвичайно важливі та перспективні наукові напрями, що потребують продовження досліджень із розробленням персоналізованих підходів, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта.

## Modern approaches to the diagnosis and treatment of spontaneous intracranial hypotension (a literature review)

K. A. Stepanchenko, V. H. Marchenko, Yu. V. Shmatko, O. B. Bondar

**The aim** of this review is to analyze and summarize the existing evidence regarding the diagnosis and treatment of spontaneous intracranial hypotension.

Spontaneous intracranial hypotension occurs due to a decrease in cerebrospinal fluid (CSF) volume as a result of its spontaneous leakage and has a variety of clinical and neuroimaging features, sometimes different from CSF hypotension after a lumbar puncture. Anatomical changes in spontaneous CSF leakage are complex and are often associated with structural disorders of the connective tissue, weakness of certain areas of the dura mater and its diverticulosis. One consequence of decreased CSF volume is brain descent. This leads to traction of pain-sensitive brain structures and, therefore, to headaches that are orthostatic or with some orthostatic features. The methods of choice to identify the site of CSF leak are CT-myelography and radioisotope cisternography. Epidural blood patch is the main treatment in most cases.

**Conclusions.** The study on the most informative and minimally invasive methods to locate the site of CSF leak, conservative and surgical methods of treatment efficacy evaluation depending on the etiological factors of spontaneous intracranial hypotension are extremely important and promising scientific fields requiring further research with the development of personalized approaches considering the individual characteristics of each patient.

Термін спонтанна внутрішньочерепна гіпотензія (СВГ) визначає клінічний стан, що характеризується виснажливими постуральними головними болями, які виникають внаслідок спонтанного витоку спинномозкової рідини та/або лікворної гіпотензії. Згідно з Міжнародною класифікацією головного болю (ICHD-3), СВГ діагностують, коли головний біль розвинувся спонтанно та за часом пов'язаний із витоком ліквору (видно на знімках) та/або лікворної гіпотензії (тиск ліквору під час люмбальної пункції менше ніж 60 мм водн. ст.) [1].

Спонтанна внутрішньочерепна гіпотензія – розлад, який часто діагностують неправильно. Так, пацієнтам із СВГ нерідко помилково діагноз визначають як мігрень і головний біль напруження [2,3]. Епідеміологічне оцінювання показує, що СВГ не є рідкістю, щорічна захворюваність – 5 на 100 000 осіб, що становить половину

випадків субарахноїдальної кровотечі. Втім, навіть ці цифри применшені, оскільки СВГ у пацієнтів без типових нейровізуалізаційних змін мозку діагностують рідше, а тому їх виключають із популяційних досліджень. Крім того, досі немає специфічного діагностичного коду для цього розладу [4].

Спонтанну внутрішньочерепну гіпотензію частіше діагностують у жінок, ніж у чоловіків; здебільшого вона проявляється на четвертому – п'ятому десятилітті, хоча може виникати у будь-якому віці. Пацієнти можуть мати симптоми СВГ протягом років або навіть десятиліть до того, як їм поставлять правильний діагноз [4].

Через поширення МРТ-досліджень у практиці невролога СВГ діагностують частіше, що зумовило вивчення значно ширшого клінічного спектра цього розладу. Спонтанний витік ліквору не слід ототожнювати, як це було



раніше, тільки з головними болями після спинномозкової пункції, оскільки часто є суттєві відмінності загальної клінічної картини, анатомії витоку, реакції на лікування, клінічного результату [5].

Незважаючи на відсутність об'єктивних даних про вплив СВГ на якість життя пацієнтів, характерний для цього стану ортостатичний головний біль робить таких хворих на певний час обмежено працездатними, впливаючи на них у години найбільшої активності. За різними даними, 16–57 % пацієнтів із СВГ страждають від ускладнень, зокрема субдуральних гематом, що переважають у чоловіків, можуть мати і доброякісний перебіг, і спричиняти навіть летальні наслідки [2,5].

Точний патогенетичний механізм СВГ не відомий, і цей брак знань зумовив виникнення низки хибних концепцій. Ба більше, діагностичні критерії ICHD-3 для СВГ істотно змінилися протягом останніх кількох десятиліть, запропоновано альтернативні діагностичні критерії [1]. Ці фактори, ймовірно, вплинули на сучасну невизначеність щодо того, як надійно діагностувати СВГ та ефективно лікувати таких пацієнтів.

## Мета роботи

Аналіз та узагальнення відомостей сучасної фахової літератури щодо діагностики та лікування спонтанної внутрішньочерепної гіпотензії.

Усі випадки СВГ – наслідок спонтанного витоку ліквору, як правило, на рівні хребта. Спонтанні (нетравматичні) витоки з основи черепа (наприклад, дірчастої пластинки) трапляються зрідка. Коли пацієнти із СВГ повідомляють про виділення з носа прозорої рідини, у переважній більшості (хоча і не завжди) виявляється, що це не ліквор [6].

Причини та фактори схильності до синдрому спонтанної внутрішньочерепної гіпотензії [2,5]:

1. Справжній гіповолемічний стан, коли загальна кількість води в організмі (включаючи ліквор) зменшується;
2. Істотна втрата ліквору через шунтування;
3. Травматичні витоки ліквору: суттєві травми (внаслідок ДТП, спортивні травми тощо); пошкодження плечового сплетення (наприклад, розрив рукава нервового корінця) [7]; ятрогенний фактор (після спинномозкових пункцій або епідуральної катетеризації); післяхірургічні (після операцій на черепі, хребті, синусах або вухах);
4. Слабкість дурального мішка: наявність мозкових дивертикулів (часто, але не завжди, множинних) [8]; ектазія дурального мішка; ослаблені чи навіть майже відсутні дуральні зони (за даними хірургічних втручань) [9]; клінічні стигми порушення структури сполучної тканини [10] (синдром Марфана або марфаноподібні ознаки, синдром Елерса–Данло тип II, атосомно-домінантний полікістоз нирок, гіпермобільність суглобів, відшарування сітківки в молодому віці, аномалії еластину/фібриліну в культурах шкірних фібробластів [11], сімейні випадки виникнення витоків ліквору [12], особиста або сімейна історія дисекції артерій, аневризм або неревматичної хвороби клапанів серця [13]); звичайна травма (стає актуальною в умовах, коли є слабкість твердої мозкової оболонки): пов'язана з напруженням (підйом важкого, кашель, розтягнення), повторюване скручування тулуба (теніс, гольф, йога, каякінг, каное);

5. Грижі міжхребцевих дисків або остеофіти, які проколюють або послаблюють тверду мозкову оболонку [14];

6. Лікворно-венозна фістула;
7. Баріатрична хірургія;
8. Невідома причина.

Один із наслідків зменшення об'єму ліквору – опускання мозку, що призводить до тракції чутливих до болю структур мозку, а отже і до головних болів, які є ортостатичними або мають певні ортостатичні особливості [15]. Розширення внутрішньочерепних венозних структур також відіграє певну роль. Вважають, що тракція, перекручення або стиснення деяких черепних нервів, часток мозку, стовбура мозку, довгастого та проміжного мозку відповідальні за інші, крім головного болю, прояви цього захворювання. Кохлеовестибулярні прояви (шум у вухах, зміна слуху, запаморочення) можуть бути пов'язані з тракцією восьмої пари черепних нервів, але інший та імовірніший механізм – зміна тиску в перилімфатичній/ендолімфатичній рідині внутрішнього вуха [16].

Ортостатичний головний біль – найпоширеніший клінічний прояв СВГ, що виникає, коли пацієнт займає вертикальне положення, і полегшується в положенні лежачи [17,18]. Зазвичай тривалість появи або полегшення головного болю у зв'язку зі зміною положення тіла – кілька хвилин, але може бути довшою. Головний біль може бути пульсуючим і стискальним, інтенсивність – від легкого до дуже сильного. Біль часто, але не завжди, двобічний, локалізується в лобній, лобно-потиличній, потиличній ділянках або дифузно [19]. До чинників виникнення належать кашель, чхання, сміх, підймання речей, нахили вперед, напруження (маневр Вальсальви), сексуальна активність та фізичні вправи, що можуть посилити витікання ліквору через спинномозкові дуральні дефекти. Головний біль може полегшуватися на великій висоті (гори), при вживанні кофеїну, після блокади великого потиличного нерва та, можливо, ін'єкції онаботулотоксину А [20,21].

Зазначимо, що не в усіх пацієнтів з ортостатичним головним болем виявляють витік ліквору і не всі головні болі, пов'язані з витоками ліквору, є ортостатичними. Іноді при хронізації головного болю ортостатична ознака може послаблюватися з поступовим перетворенням на тривалий хронічний щоденний головний біль, який може нагадувати мігрень або головний біль напруження з болем у шиї та міжлопаткової ділянці [2,3,22]. Саме в цих ділянках часто визначають больовий синдром при головному болі напруження у зв'язку з міофасціальною больовою дисфункцією трапецієподібних, передніх драбинчастих, грудинно-ключично-соскоподібних м'язів, нижніх косих м'язів голови [23].

Отже, розрізняють форми головного болю при СВГ [4–6,24]:

1. Ортостатичні головні болі (виникають у вертикальному положенні та полегшуються в положенні лежачи);
2. Біль у шиї, міжлопаткової ділянці або тривалий неортостатичний головний біль, який передуює ортостатичному головному болю (за кілька днів або тижнів);
3. Ортостатичний головний біль, що поступово переростає в тривалий неортостатичний хронічний постійний головний біль (трансформований ортостатичний головний біль);

4. Неортостатичні щоденні головні болі від початку;
5. Головні болі внаслідок фізичного навантаження (та викликані маневром Вальсальви) [25];
6. Гострий «громоподібний» початок ортостатичних головних болів [26];
7. Головний біль другої половини дня (часто з певними ортостатичними особливостями) [27];
8. Парадоксальні ортостатичні головні болі (виникають у положенні лежачи, полегшуються у вертикальному положенні) [28];
9. Постійні головні болі, пов'язані з періодичними витками ліквору;
10. Відсутність головного болю, «ацефальгічна форма» (у пацієнтів визначають інші клінічні прояви витoku ліквору) [29].

Крім головного болю, в пацієнтів із СВГ визначають інші симптоми: біль у хребті, частіше в шиї та міжлопатковій ділянці (місце болю не обов'язково відповідає місцю витoku ліквору); кохлеовестибулярні прояви – неппульсуючий шум у вухах, зміна слуху (наприклад, приглушений, віддалений, ехоподібний, спотворений, зменшений), запаморочення (ліпотимічні стани, затемненість свідомості), зрідка Меньєроподібні прояви [30]; нудота та блювота, часто ортостатичні; зорові порушення – диплопія (паралічі III, IV черепних нервів), розмиття зору, дефекти поля зору; когнітивні та поведінкові зміни аж до проявів фронтотемпоральної деменції [31]; порушення руху – атактична хода, хорея, паркінсонізм, тремор [32]; нечасті або рідкісні прояви [19] – оніміння/парестезії обличчя, задньої частини голови та верхніх кінцівок, корінцеві симптоми на верхніх кінцівках, енцефалопатія, ступор, кома, сфінктерні порушення, галакторея, випадіння поля зору, аміотрофія верхніх кінцівок.

Ключ до діагностики – високий рівень клінічної настороженості та ретельний анамнез [33]. Пацієнти здебільшого худорляві, з витягнутою стрункою шиєю. Хворих слід ретельно обстежувати на наявність гіпермобільності суглобів за шкалою Бейтона [34]. Симптом поліпшення стану в положенні Тренделенбурга (нахил головного кінця ліжка вниз на 10–20° протягом 5–10 хвилин) істотно збільшує імовірність наявності в пацієнта СВГ [35].

Діагностичні критерії спонтанного витoku ліквору та внутрішньочерепної гіпотензії [36]:

1. Очевидні ознаки спінального витoku ліквору (наприклад, екстратекальне скупчення ліквору);
  - зміни головного мозку на МРТ, що характерні для інтракраніальної гіпотензії (субдуральне скупчення ліквору, контрастне посилення твердої мозкової оболонки, опускання (провисання) головного мозку), та наявність хоча б одного з факторів: низький тиск ліквору ( $\leq 60$  мм водн. ст.), дивертикул спінальної мозкової оболонки, покращення симптомів після процедури епідуральної кров'яної пломби;
2. Якщо є ортостатичні головні болі, наявність усіх або хоча б двох симптомів: низький тиск ліквору ( $\leq 60$  мм водн. ст.), дивертикул спінальної мозкової оболонки, покращення симптомів після процедури епідуральної кров'яної пломби.

Наголошуємо, що ці критерії не застосовують у пацієнтів із симптомами, що виникли відразу після спинномозкової пункції або проникної спінальної травми.

Поперекова пункція корисна для діагностики СВГ лише у випадках, коли тиск ліквору низький ( $\leq 60$  мм водн. ст.). У дослідженні за участі 106 пацієнтів, котрі відповідали діагностичним критеріям головного болю внаслідок СВГ (розроблені Schievink et al.), 34 % осіб мали тиск ліквору 60 мм водн. ст. чи менше, 45 % – 60–120 мм водн. ст., 16 % – 120–200 мм водн. ст., 5 % – понад 200 мм водн. ст. [36]. Отже, більшість пацієнтів із СВГ мали нормальний тиск ліквору.

Дослідження ліквору може істотно відрізнитися в пацієнтів із СВГ: концентрація білка – нормальна або висока (до 100 мг/дл, зрідка – до 1000 мг/дл); кількість лейкоцитів – нормальна, але можливий лімфоцитарний плеоцитоз до 50 клітин/мм<sup>3</sup> (навіть до 222 клітин/мм<sup>3</sup>) [19]. Тому зрідка СВГ імітує асептичний менінгіт із лімфоцитарним плеоцитозом або підвищеною концентрацією білка в лікворі [37].

Індій-111 – радіоіотоп вибору при радіоізотопній цистернографії. Під час люмбальної пункції його вводять інтратекально, а потім відстежують послідовними скануваннями, що виконують із заданими інтервалами через 24 або 48 годин. Зазвичай через 24 години, але часто навіть раніше виявляють істотну радіоактивність над мозковими півкулями [38]. Недостатність радіоактивності над ними протягом 24 годин – найпоширеніша ознака витoku ліквору. Радіоактивність навколо твердої мозкової оболонки, що вказує на рівень або приблизне місце витoku, на жаль, визначають зрідка. Рання поява радіоактивності в нирках і сечовому міхурі – ще одна доволі поширена знахідка, що свідчить про витік інтратекально введеного радіоіотопу та потраплення його в системний кровообіг, внаслідок чого він і з'являється передчасно в сечовому міхурі. Втім це не завжди дуже надійний показник витoku ліквору, оскільки помилкове екстрадуральне введення або зворотний витік радіоіотопу через місце дуральної пункції може також призвести до ранньої появи радіоактивності в сечовому міхурі. Інколи під час цифрової субтракційної мієлографії в пацієнтів із СВГ виявляють прями лікворно-венозні свищі, що також можуть бути фактором ранньої появи радіоактивності сечового міхура [39–41].

Звичайна КТ голови має обмежене значення для оцінювання спонтанних витоків ліквору. СВГ, яка виникає у дітей і підлітків, може змінити морфологію черепа: спричинити потовщення його склепіння, розширення навколососових пазух та зменшення розміру турецького сідла [42].

Повне дослідження МРТ головного мозку для виявлення спонтанних витоків ліквору має включати сагітальні знімки в режимі T1, а також посилені гадолінієм T1 коронарні знімки через турецьке сідло та гіпофіз. Основні зміни на МРТ головного мозку в пацієнтів із СВГ включають дифузне пахіменінгеальне (дуральне) контрастне посилення гадолінієм, однак без контрастного посилення лептоменінгеальних (піааракноїдальних) оболонок головного мозку, занурення або провисання головного мозку, опускання та перекинуття стовбура головного мозку, довгастого та проміжного мозку, сплюснення передньої частини моста головного мозку та хіазми зорового нерва, збільшення гіпофіза, переповненість задньої черепної ямки, субдуральне скупчення рідини, переповненість мозкових венозних

синусів, облітерацію деяких базальних цистерн (наприклад препонтинної, перихіазмальної) та зменшення розмірів шлуночків [43,44].

Незважаючи на те, що дифузне посилення твердої мозкової оболонки – патогномонічна ознака МРТ головного мозку при СВГ, у деяких пацієнтів його не виявляють. Ба більше, на МРТ головного мозку в 3-Тесла, пахіменінгеальні (дуральні) оболонки можуть виглядати яскравішими, контрастнішими, і це можна помилково трактувати як їхні патологічні зміни [40].

Основні зміни МРТ хребта при спонтанних витоках ліквору – субдуральні скупчення рідини, екстрадуральне розташування ліквору, контрастне посилення спінальних дуральних оболонок, дивертикули менінгеальних оболонок і розширені рукави (муфти) нервових корінців, а також переповнене епідуральне венозне сплетення [45].

Ділянки стоншення та розшарування твердої мозкової оболонки дають змогу грижі павутинної оболонки випинатися через дуральний дефект, що призводить до утворення мозкових дивертикулів, схильних до розриву [8,9]. Вони, як правило, розташовуються вздовж рукавів нервових корінців, часто мають великі розміри та неправильну форму. Дегенеративні зміни хребта: остеофіти та кальциновані виступи диска, – можуть безпосередньо розривати тверду мозкову оболонку, найчастіше локалізуються вентрально в нижніх шийних і грудних відділах [46]. Лікворно-венозні свищі (фістули) виявляють у невеликого відсотка пацієнтів із СВГ. Отже, анатомія витоку може бути складною, а точне місце витоку залишитися невизначеним. У 46–55 % пацієнтів, включаючи випадки з повільними або періодичними витоками, лікворно-венозними свищами, місце витоку неможливо знайти [5,6,44].

Пояснюючи механізми змін на МРТ, багато авторів спираються на правило Монро–Келлі: «В неушкодженому черепі сума об'ємів речовини мозку, ліквору та внутрішньочерепної крові постійна». Тому збільшення (або зменшення) одного об'єму призведе до зменшення (або збільшення) іншого об'єму або обох із тих двох, що залишилися. При витіканні ліквору та зменшенні його об'єму (враховуючи, що речовина мозку сама по собі не може збільшуватися, і твердий череп сам по собі не може скластися (зменшитися)), втрата об'єму ліквору компенсується збільшенням внутрішньочерепного об'єму крові, передусім внаслідок збільшення венозного компонента. Отже, виникає внутрішньочерепна венозна гіперволемія, що може супроводжуватися розширенням мозкових венозних синусів, набряком гіпофіза та дифузним набряком пахіменінгеальних оболонок. Оскільки лептоменінгеальні оболонки мають гематоенцефалічні бар'єри, а пахіменінгеальні – ні, то лише пахіменінгеальні оболонки посилюються контрастом з гадолінієм. Інший компенсаторний механізм втрати об'єму – субдуральне скупчення рідини. Припустили, що причиною цих скупчень рідини є трансудація плазми із застійних дуральних вен, що депонується на межі твердої та павутинної оболонок в шарі пухко розташованих фібробластів із великими міжклітинними просторами та нечисленними колагеновими волокнами [15,47].

В одному дослідженні пацієнти без дурального контрастного посилення мали триваліші симптоми,

ніж хворі з посиленням, а провисання мозку та розтягнення вен не корелювали з тривалістю симптомів [48]. При відновленні внутрішньочерепного тиску спершу регресують ознаки дислокації мозку, відносно швидко зазнають зворотного розвитку субдуральні скупчення рідини. Це свідчить про те, що оперативне втручання для їх евакуації не потрібне. Найтривалішим є накопичення контрасту потовщеними мозковими оболонками (від 1 місяця до 1 року).

Неправильне тлумачення результатів МРТ може мати несприятливі наслідки для пацієнта. Провисання мозку можуть помилково діагностувати як мальформацію Кіарі типу I, що спричинить непотрібну операцію, яка може погіршити стан пацієнта. Видалення субдуральних гематом, утворених внаслідок ускладнення внутрішньочерепної гіпотензії, без усунення її причини може викликати фатальну кровотечу [49].

КТ-мієлографія – найнадійніший тест, який показує точне місце витоку, а також дає змогу виміряти тиск ліквору. Мієлографія та КТ-мієлографія можуть виявити екстрадуральну рідину, менінгеальні дивертикули, екстрадуральний вихід контрасту, що поширюється на параспінальні м'які тканини. І швидкий, і повільний витік ліквору становлять істотні труднощі під час визначення фактичного місця витоку [50,51]. Визначення місця витікання ліквору часто залишається проблематичним, а іноді досить неприємним для пацієнта та лікаря [52]. Беручи до уваги широкий і висхідний клінічний спектр спонтанних витоків ліквору, алгоритм дій є важливим, складним і, ймовірно, стане ще складнішим у майбутньому (рис. 1) [53].

Коли після успішного лікування симптоми СВГ залишаються, то причиною може бути неповне припинення витоку, розвиток ускладнень або виникнення іншого типу головного болю (головний біль напруження, мігрень). Ускладнення спонтанних витоків ліквору – субдуральні гематоми, рикошетна внутрішньочерепна гіпертензія, тромбоз мозкових вен і венозних синусів, поверхневий сидероз, бібрахіальна аміотрофія та сириномієлія (часто асоціюється з істотним опущенням мозочкових мигдалин) [54].

Як уже зазначали, не всі ортостатичні головні болі зумовлені саме витоками ліквору. Так, спостерігали ортостатичні головні болі, поєднанні з іншими станами, включаючи синдром постуральної тахікардії, наслідки хірургічного втручання при мальформації Кіарі, «трепанційний синдром» (у пацієнтів із великими краніоектоміями під час лікування набряку мозку, що збільшується), посилення піддатливості дурального мішка, рідкісні випадки колоїдної кісти третього шлуночка [55,56].

Зазвичай хворим із СВГ рекомендують постільний режим, хоча не всі пацієнти на початку хвороби мають ортостатичні симптоми. Гідратація – ще один широко рекомендований захід, але інколи він призводить до гіпергідратації, оскільки багато пацієнтів не мають ознак зневоднення на початку захворювання. Кілька досліджень вказували на ефективність кофеїну та теофіліну, але їхнє клінічне використання не є разючим [57].

Ефект анальгетиків для зменшення болю у вертикальному положенні може бути тільки частковим, а в положенні лежачи у багатьох пацієнтів голова не болить [58].

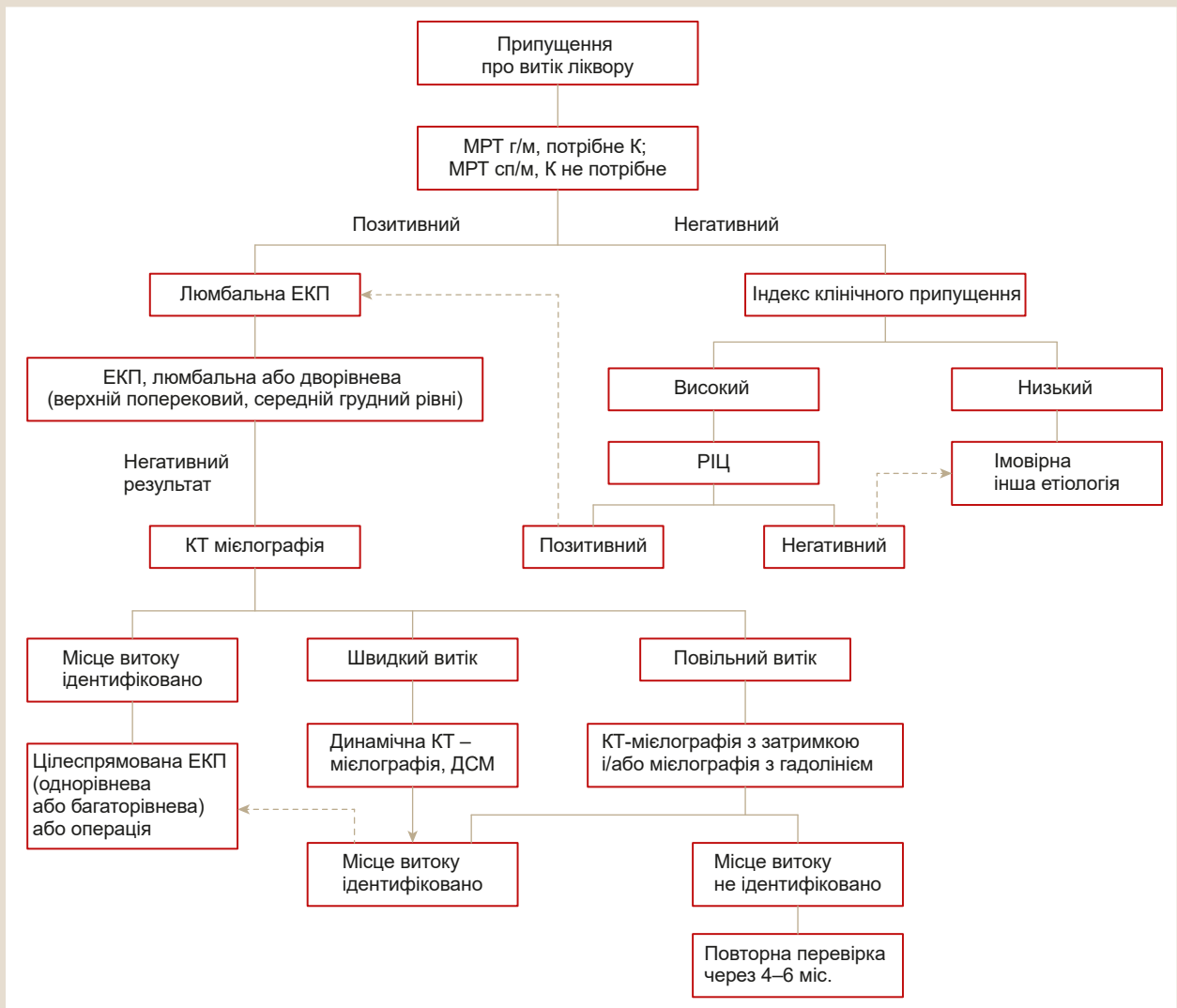


Рис. 1. Алгоритм діагностичних заходів у разі припущення про витік ліквору.

**ЕКП:** епідуральна кров'яна пломба; **ДСМ:** дигітальна субтракційна мієлографія; **МРТ г/м:** магнітно-резонансна томографія головного мозку; **МРТ сп/м:** магнітно-резонансна томографія спинного мозку; **К:** контрастування; **КТ:** комп'ютерна томографія; **РІЦ:** радіоізотопна цистернографія.

Ефективність кортикостероїдів (початкова доза преднізону 50 мг/добу з поступовим скасуванням протягом 2–4 тижнів) для контролю симптомів може коливатися від нульової до виняткового ефекту (на жаль, у небагатьох випадках). Беручи до уваги потенційні побічні ефекти тривалої терапії кортикостероїдами, вони не мають бути ліками для тривалого приймання [59].

Про призначення вітаміну А нещодавно повідомляли в окремих клінічних випадках, але потрібні наступні дослідження з визначення ефективності, дози та побічних ефектів препарату [58].

Інtrateкальні інфузії рідини (для швидкого заміщення втраченого об'єму ліквору в разі суттєвого погіршення стану: оглушення, ступор або кома, внаслідок опущення та компресії стовбура мозку та середнього мозку) або епідуральні інфузії кристалоїдів та колоїдів час від часу випробували в обмеженій кількості пацієнтів після невдачі інших терапевтичних утручань. Проте виникало обґрунтоване занепокоєння щодо

інфекції та несправності інфузійного катетера в разі тривалих процедур [60].

Інколи в терапії СВГ використовували черевний бандаж і двобічну блокаду великого потиличного нерва [61].

Епідуральна кров'яна пломба (ЕКП) – метод вибору в пацієнтів, у котрих початкове застосування простіших консервативних методів лікування було невдалим [62]. Ефект ЕКП подвійний: ранній ефект (іноді майже негайний) – пов'язаний просто з заміщенням об'єму, якого не вистачало; прихований ефект, що виникає в результаті «заклеювання» місця витіку. При СВГ частота успіху кожного наступного ЕКП становить майже 30 % [63]. Багатьом пацієнтам потрібно здійснити більше ніж одну процедуру ЕКП. Але успіх у разі СВГ менший, ніж той, якого досягають при головних болях внаслідок спинномозкової пункції, коли вже перша ЕКП допомагає у переважній більшості пацієнтів, а друга – майже у всіх випадках. Цю різницю можна пояснити кількома факторами: по-перше, чітким розумінням місця витіку

ліквору внаслідок спинномозкової пункції, по-друге, часто складнішою анатомією витоку при СВГ.

Додаткові варіанти лікування – епідуральна ін'єкція фібринового клею (трансламінарно або трансфорамінально) або комбінація фібринового клею та аутокрові [64]. Епідуральні ін'єкції можна виконувати на одному, двох або навіть кількох рівнях. Залежно від місця витоку розрізняють цілеспрямовані, віддалені ін'єкції та «сліпі епідуральні кров'яні пломби» (коли місце витоку ліквору не визначене). Такі «сліпі ЕКП» виконують самостійно чи в поєднанні з фібриновим клеєм зазвичай на поперековому рівні хребта. Багаторівневі ЕКП можна робити за один сеанс [65]. Успіх процедури підвищують, призначаючи ацетазоламід (250 мг перорально за 18 і 6 годин до процедури), щоб зменшити об'єм ліквору, мати змогу ввести більший об'єм крові в епідуральний простір і надати пацієнту положення Тренделенбурга під час і відразу після процедури [66]. Об'єм гомологічної крові, призначеної для ЕКП, з часом збільшився від 5 мл до 20 мл; протягом багатьох років деякі автори вважають це «золотим стандартом» лікування. Звісно, цей об'єм не всі пацієнти переносять добре, але деякі хворі витримують навіть більші об'єми крові. Інколи лікарі використовували більші об'єми, особливо для поперекових ЕКП, звертаючи увагу на біль пацієнта та непереносність процедури як стоп-фактор [33,63]. Загалом допустимий об'єм ЕКП на шийному та грудному відділах менший, ніж на поперековому [67,68].

У деяких випадках необхідне хірургічне втручання. Це стосується пацієнтів, для яких неефективними були консервативні заходи та менш інвазивне лікування (як-от ЕКП), або якщо анатомія витоку складна (наприклад, коли кальцинований диск або остеофіт викликають дуральний дефект), або при явному витіканні з відносно великих менінгеальних дивертикулів [9,69]. В останньому випадку виконують їх перев'язку або кліпування. Втім, дуже важливо спробувати визначити точне місце витоку ліквору перед операцією, розуміючи, що дивертикул мозкової оболонки, навіть якщо він великий, не обов'язково може бути фактичним місцем витоку [9]. Більші дуральні дефекти закривають м'язовим або жировим тампоном, желатиновою губкою та фібриновим герметиком або зашивають [70]. Накладення швів може бути менш успішним у пацієнтів із тонкою та рихлою твердою мозковою оболонкою. У рефракторних випадках іноді виконують хірургічне ушивання поперекового відділу твердої мозкової оболонки шляхом поперекової ламінектомії та резекції смужки твердої мозкової оболонки з наступним її закриттям, тим самим зменшуючи потрібний об'єм ліквору та піддатливість нижнього спинномозкового простору [71].

## Висновки

1. СВГ – майже завжди результат спонтанного витоку ліквору. Попередні теорії збільшення поглинання або зменшення вироблення ліквору не є достатньо обґрунтованими.

2. Переважна більшість спонтанних витоків відбувається на рівні хребта, часто в ділянках слабкості дуральної оболонки внаслідок порушення матриксу сполучної тканини. На відміну від післятравматичних

і післяопераційних витоків, спонтанні витoki з основи черепа дуже рідкісні.

3. Діагностична тріада: ортостатичні головні болі, дифузне посилення твердої мозкової оболонки на МРТ і низький тиск ліквору, – дуже притаманна СВГ, але з певною варіабельністю кожного симптому. При цьому розладі основний патофізіологічний фактор – саме зменшення об'єму ліквору, а не зниження його тиску.

4. Швидкість витоку ліквору може бути різною. І швидкі, і повільні витoki становлять діагностичну проблему. Методи вибору під час визначення місця витоку ліквору – КТ-мієлографія та радіоізотопна цистернографія.

5. Епідуральна кров'яна пломба – метод вибору, коли початкові консервативні заходи не ефективні. Її виконують на одному (часто), двох (іноді) або багатьох рівнях (у деяких випадках). Хірургічне втручання, спрямоване на припинення витоку ліквору, виконують, коли менш інвазивні заходи не були вдалимими, коли встановлено точне місце витоку або коли, за результатами нейровізуалізаційних досліджень, анатомія витоку така, що успіх від епідуральної кров'яної пломби буде незначним.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні найбільш інформативних і менш інвазивних методик визначення місця витікання ліквору, оскільки воно часто залишається проблематичним. Також потрібно здійснити дослідження з порівняння ефективності консервативних і хірургічних методів лікування залежно від етіологічних чинників СВГ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 30.11.2021

Прийнято до друку / Accepted: 10.12.2021

## Відомості про авторів:

Степанченко К. А., д-р мед. наук, професор каф. невропатології та нейрохірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3624-4109](https://orcid.org/0000-0002-3624-4109)

Марченко В. Г., д-р мед. наук, професор каф. невропатології та нейрохірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7388-5530](https://orcid.org/0000-0001-7388-5530)

Шматко Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. невропатології та нейрохірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0578-5559](https://orcid.org/0000-0003-0578-5559)

Бондар О. Б., канд. мед. наук, асистент каф. невропатології та нейрохірургії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6264-1335](https://orcid.org/0000-0002-6264-1335)

## Information of authors:

Stepanchenko K. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Marchenko V. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Shmatko Yu. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Bondar O. B., MD, PhD, Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

## Список літератури

- [1] International Headache Society. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38. Issue 1. P. 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [2] Kranz P. G., Gray L., Amrhein T. J. Spontaneous Intracranial Hypotension: 10 Myths and Misperceptions. *Headache*. 2018. Vol. 58. Issue 7. P. 948-959. <https://doi.org/10.1111/head.13328>
- [3] Subramanian A., Kecler-Pietrzyk A., Murphy S. M. Spontaneous intracranial hypotension—a common misdiagnosis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2020. Vol. 113. Issue 6. P. 421-422. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa012>
- [4] Graff-Radford S. B., Schievink W. I. High-Pressure Headaches, Low-Pressure Syndromes, and CSF Leaks: Diagnosis and Management. *Headache*. 2014. Vol. 54. Issue 2. P. 394-401. <https://doi.org/10.1111/head.12283>
- [5] Upadhyaya P., Ailani J. A Review of Spontaneous Intracranial Hypotension. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2019. Vol. 19. Issue 5. P. 22-32. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0938-7>
- [6] Spontaneous intracranial hypotension: key features for a frequently misdiagnosed disorder / C. Perez-Vega et al. *Neurological Sciences*. 2020. Vol. 41. Issue 9. P. 2433-2441. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04368-8>
- [7] Hebert-Blouin M. N., Mokri B., Shin A. Y. Cerebrospinal fluid volume-depletion headaches in patients with traumatic brachial plexus injury. *Journal of Neurosurgery*. 2013. Vol. 118. Issue 1. P. 149-154. <https://doi.org/10.3171/2012.9.JNS112368>
- [8] Cultrera F., Lofrese G., Nasi M. T. Spontaneous intracranial hypotension due to sacral diverticula: Two-case history and a pocket-sized review. *Neurocirugia*. 2019. Vol. 30. Issue 5. P. 228-232. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2018.06.003>
- [9] Surgical Anatomy Of Dural Defects In Spontaneous Spinal Cerebrospinal Fluid Leaks / A. A. Cohen-Gadol et al. *Operative Neurosurgery*. 2006. Vol. 58. Suppl. 4. P. ONS-238-ONS-245. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000204712.16099.FB>
- [10] Mokri B., Maher C. O., Sencakova D. Spontaneous CSF leaks: Underlying disorder of connective tissue. *Neurology*. 2002. Vol. 58. Issue 5. P. 814-816. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.5.814>
- [11] Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and minor skeletal features of Marfan syndrome: a microfibrilopathy / I. Schrijver et al. *Journal of Neurosurgery*. 2002. Vol. 96. Issue 3. P. 483-489. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.3.0483>
- [12] Mokri B. Familial Occurrence of Spontaneous Spinal CSF Leaks: Underlying Connective Tissue Disorder (CME). *Headache*. 2008. Vol. 48. Issue 1. P. 146-149. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00979.x>
- [13] Orthostatic Headache Syndrome with Csf Leak Secondary To Bony Pathology of the Cervical Spine / E. J. Eross et al. *Cephalalgia*. 2002. Vol. 22. Issue 6. P. 439-443. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00385.x>
- [14] Spontaneous intracranial hypotension due to thoracic disc herniation. Case report / S. C. Winter, N. F. Maartens, P. Anslow, P. J. Teddy. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2002. Vol. 96. Issue 3. P. 343-345. <https://doi.org/10.3171/spi.2002.96.3.0343>
- [15] Spontaneous Intracranial Hypotension: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment / P. G. Kranz, L. Gray, M. D. Malinzak, T. J. Amrhein. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2019. Vol. 29. Issue 4. P. 581-594. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2019.07.006>
- [16] Spontaneous Intracranial Hypotension May Be an Under-recognized Cause of Endolymphatic Hydrops / H. Sakano, A. Jafari, W. Allehaiby, J. P. Harris. *Otology & Neurotology*. 2020. Vol. 41. Issue 7. P. e860-e863. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002665>
- [17] A clinical analysis on 40 cases of spontaneous intracranial hypotension syndrome / C. Li et al. *Somatosensory & Motor Research*. 2019. Vol. 36. Issue 1. P. 24-30. <https://doi.org/10.1080/08990220.2019.1566122>
- [18] A case of spontaneous intracranial hypotension with transient neurological symptoms / M. Sugiura et al. *Rinsho Shinkeigaku*. 2019. Vol. 59. Issue 8. P. 530-535. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.011298>
- [19] Mokri B. Spontaneous Low Pressure, Low CSF Volume Headaches: Spontaneous CSF Leaks. *Headache*. 2013. Vol. 53. Issue 7. P. 1034-1053. <https://doi.org/10.1111/head.12149>
- [20] Greater Occipital Nerve Treatment in the Management of Spontaneous Intracranial Hypotension Headache: A Case Report / G. Niraj, P. Critchley, M. Kovidalasa, M. Dorgham. *Headache*. 2017. Vol. 57. Issue 6. P. 952-955. <https://doi.org/10.1111/head.13095>
- [21] Mathew P. G., Cutrer F. M. Injecting Under Pressure: The Pain of Low CSF Pressure Headache Responsive to Botulinum Toxin Injections. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014. Vol. 14. Issue 9. P. 477. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0477-1>
- [22] Headache attributed to spontaneous intracranial hypotension / E. Mea et al. *Neurological Sciences*. 2008. Vol. 29. Suppl. 1. P. 164. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0914-5>
- [23] Степанченко К. А. Мышечная дисфункция при головной боли напряжения у подростков и методы её коррекции. *Медицинські перспективи*. 2017. Т. 22. № 1. С. 76-80. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.1.101420>
- [24] Spontaneous Intracranial Hypotension Presenting As Cervicogenic Headache: Case Report and Review of Literature / N. K. Primalani, T. J. Quek, D. Low, S. Low. *World Neurosurgery*. 2019. Vol. 130. P. 550-554. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.107>
- [25] Mokri B. Spontaneous Csf Leaks Mimicking Benign Exertional Headaches. *Cephalalgia*. 2002. Vol. 22. Issue 10. P. 780-783. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00400.x>
- [26] Spontaneous Intracranial Hypotension Mimicking Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / W. I. Schievink, E. F. Wijidicks, F. B. Meyer, V. K. Sonntag. *Neurosurgery*. 2001. Vol. 48. Issue 3. P. 513-517. <https://doi.org/10.1097/00006123-200103000-00009>
- [27] Leep Hunderfund A. N., Mokri B. Second-half-of-the-day headache as a manifestation of spontaneous CSF leak. *Journal of Neurology*. 2012. Vol. 259. Issue 2. P. 306-310. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6181-z>
- [28] Mokri B., Aksamit A. J., Atkinson J. L. Paradoxical Postural Headaches in Cerebrospinal Fluid Leaks. *Cephalalgia*. 2004. Vol. 24. Issue 10. P. 883-887. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00763.x>
- [29] The domino effect of acephalgic spontaneous intracranial hypotension / U. Pensato et al. *Neurological Sciences*. 2021. Vol. 42. Issue 1. P. 309-312. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04755-1>
- [30] Benign paroxysmal positional vertigo in spontaneous intracranial hypotension / P. Xia et al. *Neurological Research*. 2018. Vol. 40. Issue 10. P. 868-873. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1495883>
- [31] Spontaneous intracranial hypotension causing reversible frontotemporal dementia / M. Hong et al. *Neurology*. 2002. Vol. 58. Issue 8. P. 1285-1287. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.8.1285>
- [32] Mokri B. Movement disorders associated with spontaneous CSF leaks: A case series. *Cephalalgia*. 2014. Vol. 34. Issue 14. P. 1134-1141. <https://doi.org/10.1177/0333102414531154>
- [33] Update on the Diagnosis and Treatment of Spontaneous Intracranial Hypotension / P. G. Kranz, M. D. Malinzak, T. J. Amrhein, L. Gray. *Current Pain and Headache Reports*. 2017. Vol. 21. Issue 8. P. 37. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0639-3>
- [34] Neilson D., Martin V. T. Joint Hypermobility and Headache: Understanding the Glue That Binds the Two Together – Part 1. *Headache*. 2014. Vol. 54. Issue 8. P. 1393-1402. <https://doi.org/10.1111/head.12418>
- [35] Trendelenburg Position: A Tool to Screen for the Presence of a Low CSF Pressure Syndrome in Daily Headache Patients / T. Rozen, S. Swidan, R. Hamel, J. Saper. *Headache*. 2008. Vol. 48. Issue 9. P. 1366-1371. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.01027.x>
- [36] Diagnostic Criteria for Headache Due to Spontaneous Intracranial Hypotension: A Perspective / W. I. Schievink et al. *Headache*. 2011. Vol. 51. Issue 9. P. 1442-1444. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01911.x>
- [37] Spontaneous intracranial hypotension syndrome may mimic aseptic meningitis / I. I. Balkan et al. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012. Vol. 44. Issue 7. P. 481-488. <https://doi.org/10.3109/00365548.2012.664776>
- [38] Mokri B. Radioisotope Cisternography in Spontaneous CSF Leaks: Interpretations and Misinterpretations. *Headache*. 2014. Vol. 54. Issue 8. P. 1358-1368. <https://doi.org/10.1111/head.12421>
- [39] Spontaneous Intracranial Hypotension: A Systematic Imaging Approach for CSF Leak Localization and Management Based on MRI and Digital Subtraction Myelography / R. I. Farb et al. *American Journal of Neuroradiology*. 2019. Vol. 40. Issue 4. P. 745-753. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6016>
- [40] Spontaneous Intracranial Hypotension: Atypical Radiologic Appearances, Imaging Mimickers, and Clinical Look-Alikes / K. M. Bond et al. *American Journal of Neuroradiology*. 2020. Vol. 41. Issue 8. P. 1339-1347. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6637>
- [41] Renal Contrast on CT Myelography: Diagnostic Value in Patients with Spontaneous Intracranial Hypotension / K. A. Kinsman et al. *American Journal of Neuroradiology*. 2019. Vol. 40. Issue 2. P. 376-381. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5934>
- [42] Yoon M. K., Parsa A. T., Horton J. C. Skull thickening, paranasal sinus expansion, and sella turcica shrinkage from chronic intracranial hypotension. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2013. Vol. 11. Issue 6. P. 667-672. <https://doi.org/10.3171/2013.2.PEDS12560>
- [43] Amrhein T. J., Kranz P. G. Spontaneous Intracranial Hypotension: Imaging in Diagnosis and Treatment. *Radiologic Clinics of North America*. 2019. Vol. 57. Issue 2. P. 439-451. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2018.10.004>

- [44] Shah V. N., Dillon W. P. Spontaneous Intracranial Hypotension With Brain Sagging Attributable to a Cerebrospinal Fluid-Venous Fistula. *JAMA Neurology*. 2020. Vol. 77. Issue 10. P. 1320-1321. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.23272>
- [45] Correlations among brain and spinal MRI findings in spontaneous intracranial hypotension / J. W. Wu et al. *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38. Issue 14. P. 1998-2005. <https://doi.org/10.1177/0333102418804161>
- [46] Diskogenic microspurs as a major cause of intractable spontaneous intracranial hypotension / J. Beck et al. *Neurology*. 2016. Vol. 87. Issue 12. P. 1220-1226. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003122>
- [47] Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: Applications in CSF volume depletion. *Neurology*. 2001. Vol. 56. Issue 12. P. 1746-1748. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.12.1746>
- [48] Neuroimaging features of spontaneous intracranial hypotension / L. Spelle et al. *Neuroradiology*. 2001. Vol. 43. Issue 8. P. 622-627. <https://doi.org/10.1007/s002340000529>
- [49] Clinical and radiological prognostic factors in spontaneous intracranial hypotension: a case series / U. Pensato et al. *Neurological Sciences*. 2020. Vol. 41. Suppl. 2. P. 475-477. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04664-3>
- [50] Luetmer P. H., Mokri B. Dynamic CT Myelography: A Technique for Localizing High-Flow Spinal Cerebrospinal Fluid Leaks. *American Journal of Neuroradiology*. 2003. Vol. 24. Issue 8. P. 1711-1714.
- [51] The Role of MR Myelography with Intrathecal Gadolinium in Localization of Spinal CSF Leaks in Patients with Spontaneous Intracranial Hypotension / J. J. Akbar et al. *American Journal of Neuroradiology*. 2012. Vol. 33. Issue 3. P. 535-540. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2815>
- [52] Spontaneous Intracranial Hypotension: A Review and Introduction of an Algorithm For Management / B. Davidson et al. *World Neurosurgery*. 2017. Vol. 101. P. 343-349. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.123>
- [53] Sensitivity of MRI of the spine compared with CT myelography in orthostatic headache with CSF leak / A. Starling et al. *Neurology*. 2013. Vol. 81. Issue 20. P. 1789-1792. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435555.13695.22>
- [54] Cerebral Venous Thrombosis in Spontaneous Intracranial Hypotension: A Report on 4 Cases and a Review of the Literature / D. Zhang et al. *Headache*. 2018. Vol. 58. Issue 8. P. 1244-1255. <https://doi.org/10.1111/head.13413>
- [55] Headache in spontaneous intracranial hypotension: an overview with indications for differential diagnosis in the clinical practice / D. D'Amico et al. *Neurological Sciences*. 2020. Vol. 41. Suppl. 2. P. 423-427. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04642-9>
- [56] Leep Hunderfund A. N., Mokri B. Orthostatic headache without CSF leak. *Neurology*. 2008. Vol. 71. Issue 23. P. 1902-1906. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336655.07617.e0>
- [57] The Headaches / eds. J. Olesen, P. Tfelt-Hansen, K. M. A. Welch. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000. 1169 p.
- [58] Mokri B. Spontaneous CSF Leaks: Low CSF Volume Syndromes. *Neurologic Clinics*. 2014. Vol. 32. Issue 2. P. 397-422. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.11.002>
- [59] Headache attributed to spontaneous low CSF pressure: report of three cases responsive to corticosteroids / S. Gentile et al. *European Journal of Neurology*. 2004. Vol. 11. Issue 12. P. 849-851. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00898.x>
- [60] Intrathecal saline infusion in the treatment of obtundation associated with spontaneous intracranial hypotension: technical case report / D. K. Binder, W. P. Dillon, R. A. Fishman, M. H. Schmidt. *Neurosurgery*. 2002. Vol. 51. Issue 3. P. 830-837.
- [61] Bilateral greater occipital nerve block for treatment of post-dural puncture headache after caesarean operations / E. Uyar Türkyilmaz, N. Camgöz Eryilmaz, N. Aydin Güzey, Ö. Moraloğlu. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2016. Vol. 66. Issue 5. P. 445-450. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2015.03.004>
- [62] Rajesh M. C., Noone M. L., Harish Babu P. S. Epidural blood patch for spontaneous intracranial hypotension. *The National Medical Journal of India*. 2019. Vol. 32. Issue 5. P. 288-289. <https://doi.org/10.4103/0970-258X.295965>
- [63] Sencakova D., Mokri B., McClelland R. L. The efficacy of epidural blood patch in spontaneous CSF leaks. *Neurology*. 2001. Vol. 57. Issue 10. P. 1921-1923. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1921>
- [64] Epidural Fibrin Glue Injection Stops Persistent Postdural Puncture Headache / B. J. Crul, B. M. Gerritse, R. T. van Dongen, H. C. Schoonderwaldt. *Anesthesiology*. 1999. Vol. 91. Issue 2. P. 576-577. <https://doi.org/10.1097/00000542-199908000-00039>
- [65] Epidural blood patch for spontaneous intracranial hypotension (SIH): a report of two cases / G. Arumugam, S. Ram, P. Bhaskar Naidu, S. Kumaravelu. *Tropical Doctor*. 2020. Vol. 50. Issue 4. P. 369-373. <https://doi.org/10.1177/0049475520933140>
- [66] Epidural blood patch in Trendelenburg position pre-medicated with acetazolamide to treat spontaneous intracranial hypotension / E. Ferrante et al. *European Journal of Neurology*. 2010. Vol. 17. Issue 5. P. 715-719. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02913.x>
- [67] Spontaneous Intracranial Hypotension and Its Management with a Cervical Epidural Blood Patch: A Case Report / R. A. Akbar et al. *The American Journal of Case Reports*. 2020. Vol. 21. P. e925986. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925986>
- [68] Lumbar epidural blood patch for the treatment of spontaneous intracranial hypotension / J. P. Santos, A. M. Silva, R. M. Velasco, M. J. Freitas. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2020. Vol. 60. P. 11. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.08.014>
- [69] Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks / W. I. Schievink et al. *Journal of Neurosurgery*. 1998. Vol. 88. Issue 2. P. 243-246. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.2.0243>
- [70] Schievink W. I. Spontaneous Spinal Cerebrospinal Fluid Leaks and Intracranial Hypotension. *JAMA*. 2006. Vol. 295. Issue 19. P. 2286-2296. <https://doi.org/10.1001/jama.295.19.2286>
- [71] Mostofi E., Schievink W. I., Sim V. L. Dural Reduction Surgery: A Treatment Option for Frontotemporal Brain Sagging Syndrome. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016. Vol. 43. Issue 4. P. 593-595. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.3>

## References

- [1] International Headache Society. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [2] Kranz, P. G., Gray, L., & Amrhein, T. J. (2018). Spontaneous Intracranial Hypotension: 10 Myths and Misperceptions. *Headache*, 58(7), 948-959. <https://doi.org/10.1111/head.13328>
- [3] Subramanian, A., Keckler-Pietrzyk, A., & Murphy, S. M. (2020). Spontaneous intracranial hypotension—a common misdiagnosis. *QJM: An International Journal of Medicine*, 113(6), 421-422. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa012>
- [4] Graff-Radford, S. B., & Schievink, W. I. (2014). High-Pressure Headaches, Low-Pressure Syndromes, and CSF Leaks: Diagnosis and Management. *Headache*, 54(2), 394-401. <https://doi.org/10.1111/head.12283>
- [5] Upadhyaya, P., & Ailani, J. (2019). A Review of Spontaneous Intracranial Hypotension. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(5), Article 22. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0938-7>
- [6] Perez-Vega, C., Robles-Lomelin, P., Robles-Lomelin, I., & Garcia Navarro, V. (2020). Spontaneous intracranial hypotension: key features for a frequently misdiagnosed disorder. *Neurological Sciences*, 41(9), 2433-2441. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04368-8>
- [7] Hébert-Blouin, M. N., Mokri, B., Shin, A. Y., Bishop, A. T., & Spinner, R. J. (2013). Cerebrospinal fluid volume-depletion headaches in patients with traumatic brachial plexus injury. *Journal of Neurosurgery*, 118(1), 149-154. <https://doi.org/10.3171/2012.9.JNS112368>
- [8] Cultrera, F., Lofrese, G., & Nasi, M. T. (2019). Spontaneous intracranial hypotension due to sacral diverticula: Two-case history and a pocket-sized review. *Neurocirugia*, 30(5), 228-232. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2018.06.003>
- [9] Cohen-Gadol, A. A., Mokri, B., Piepgras, D. G., Meyer, F. B., & Atkinson, J. L. D. (2006). Surgical Anatomy Of Dural Defects In Spontaneous Spinal Cerebrospinal Fluid Leaks. *Operative Neurosurgery*, 58(Suppl. 4), ONS-238-ONS-245. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000204712.16099.FB>
- [10] Mokri, B., Maher, C. O., & Sencakova, D. (2002). Spontaneous CSF leaks: Underlying disorder of connective tissue. *Neurology*, 58(5), 814-816. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.5.814>
- [11] Schrijver, I., Schievink, W. I., Godfrey, M., Meyer, F. B., & Francke, U. (2002). Spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks and minor skeletal features of Marfan syndrome: a microfibrilopathy. *Journal of Neurosurgery*, 96(3), 483-489. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.3.0483>
- [12] Mokri, B. (2008). Familial Occurrence of Spontaneous Spinal CSF Leaks: Underlying Connective Tissue Disorder (CME). *Headache*, 48(1), 146-149. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.00979.x>
- [13] Eross, E. J., Dodick, D. W., Nelson, K. D., Bosch, P., & Lyons, M. (2002). Orthostatic Headache Syndrome with Csf Leak Secondary To Bony Pathology of the Cervical Spine. *Cephalalgia*, 22(6), 439-443. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00385.x>
- [14] Winter, S. C., Maartens, N. F., Anslow, P., & Teddy, P. J. (2002). Spontaneous intracranial hypotension due to thoracic disc herniation. Case report. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 96(3), 343-345. <https://doi.org/10.3171/spi.2002.96.3.0343>
- [15] Kranz, P. G., Gray, L., Malinzak, M. D., & Amrhein, T. J. (2019). Spontaneous Intracranial Hypotension: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Neuroimaging Clinics of North America*, 29(4), 581-594. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2019.07.006>
- [16] Sakano, H., Jafari, A., Allehaiby, W., & Harris, J. P. (2020). Spontaneous Intracranial Hypotension May Be an Under-recognized Cause of Endolymphatic Hydrops. *Otology & Neurotology*, 41(7), e860-e863. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002665>

- [17] Li, C., Raza, H. K., Chansysouphanthong, T., Zu, J., & Cui, G. (2019). A clinical analysis on 40 cases of spontaneous intracranial hypotension syndrome. *Somatosensory & Motor Research*, 36(1), 24-30. <https://doi.org/10.1080/08990220.2019.1566122>
- [18] Sugiura, M., Shibata, K., Saito, S., Nishimura, Y., Takahashi, K., & Sakura, H. (2019). A case of spontaneous intracranial hypotension with transient neurological symptoms. *Rinsho Shinkeigaku*, 59(8), 530-535. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.cn-001298>
- [19] Mokri, B. (2013). Spontaneous Low Pressure, Low CSF Volume Headaches: Spontaneous CSF Leaks. *Headache*, 53(7), 1034-1053. <https://doi.org/10.1111/head.12149>
- [20] Niraj, G., Critchley, P., Kodivalasa, M., & Dorgham, M. (2017). Greater Occipital Nerve Treatment in the Management of Spontaneous Intracranial Hypotension Headache: A Case Report. *Headache*, 57(6), 952-955. <https://doi.org/10.1111/head.13095>
- [21] Mathew, P. G., & Cutrer, F. M. (2014). Injecting Under Pressure: The Pain of Low CSF Pressure Headache Responsive to Botulinum Toxin Injections. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(9), Article 477. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0477-1>
- [22] Mea, E., Chiapparini, L., Savoiardo, M., Franzini, A., Bussone, G., & Leone, M. (2008). Headache attributed to spontaneous intracranial hypotension. *Neurological Sciences*, 29(Suppl. 1), Article 164. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0914-5>
- [23] Stepanchenko, K. A. (2017). Myshechnaya disfunktsiya pri golovnoi boli napryazheniya u podrostkov i metody ee korrleksii [Muscle dysfunction in tension-type headache in adolescents and methods of its correction]. *Medychini perspektivy*, 22(1), 76-80. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.1.101420> [in Russian].
- [24] Primalani, N. K., Quek, T. J., Low, D., & Low, S. (2019). Spontaneous Intracranial Hypotension Presenting As Cervicogenic Headache: Case Report and Review of Literature. *World Neurosurgery*, 130, 550-554. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.107>
- [25] Mokri, B. (2002). Spontaneous Csf Leaks Mimicking Benign Exertional Headaches. *Cephalalgia*, 22(10), 780-783. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00400.x>
- [26] Schievink, W. I., Wijdicks, E. F., Meyer, F. B., & Sonntag, V. K. (2001). Spontaneous Intracranial Hypotension Mimicking Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*, 48(3), 513-517. <https://doi.org/10.1097/00006123-200103000-00009>
- [27] Leep Hunderfund, A. N., & Mokri, B. (2012). Second-half-of-the-day headache as a manifestation of spontaneous CSF leak. *Journal of Neurology*, 259(2), 306-310. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6181-z>
- [28] Mokri, B., Aksamit, A. J., & Atkinson, J. L. (2004). Paradoxical Postural Headaches in Cerebrospinal Fluid Leaks. *Cephalalgia*, 24(10), 883-887. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00763.x>
- [29] Pensato, U., Giannello, F., Baldini, T., Zaniboni, A., Piccolo, L., Arnone, G., Gentile, M., Cirillo, L., Simonetti, L., Isceri, S., & Zini, A. (2021). The domino effect of acephalgic spontaneous intracranial hypotension. *Neurological Sciences*, 42(1), 309-312. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04755-1>
- [30] Xia, P., Zhang, S. R., Zhou, Z. J., Shao, Y. Q., & Hu, X. Y. (2018). Benign paroxysmal positional vertigo in spontaneous intracranial hypotension. *Neurological Research*, 40(10), 868-873. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1495883>
- [31] Hong, M., Shah, G. V., Adams, K. M., Turner, R. S., & Foster, N. L. (2002). Spontaneous intracranial hypotension causing reversible frontotemporal dementia. *Neurology*, 58(8), 1285-1287. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.8.1285>
- [32] Mokri, B. (2014). Movement disorders associated with spontaneous CSF leaks: A case series. *Cephalalgia*, 34(14), 1134-1141. <https://doi.org/10.1177/0333102414531154>
- [33] Kranz, P. G., Malinzak, M. D., Amrhein, T. J., & Gray, L. (2017). Update on the Diagnosis and Treatment of Spontaneous Intracranial Hypotension. *Current Pain and Headache Reports*, 21(8), Article 37. <https://doi.org/10.1007/s11916-017-0639-3>
- [34] Neilson, D., & Martin, V. T. (2014). Joint Hypermobility and Headache: Understanding the Glue That Binds the Two Together – Part 1. *Headache*, 54(8), 1393-1402. <https://doi.org/10.1111/head.12418>
- [35] Rozen, T., Swidan, S., Hamel, R., & Saper, J. (2008). Trendelenburg Position: A Tool to Screen for the Presence of a Low CSF Pressure Syndrome in Daily Headache Patients. *Headache*, 48(9), 1366-1371. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2007.01027.x>
- [36] Schievink, W. I., Dodick, D. W., Mokri, B., Silberstein, S., Bousser, M. G., & Goadsby, P. J. (2011). Diagnostic Criteria for Headache Due to Spontaneous Intracranial Hypotension: A Perspective. *Headache*, 51(9), 1442-1444. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01911.x>
- [37] Balkan, I. I., Albayram, S., Ozaras, R., Yilmaz, M. H., Ozbayrak, M., Mete, B., Yemisen, M., & Tabak, F. (2012). Spontaneous intracranial hypotension syndrome may mimic aseptic meningitis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 44(7), 481-488. <https://doi.org/10.3109/090365548.2012.664776>
- [38] Mokri, B. (2014). Radioisotope Cisternography in Spontaneous CSF Leaks: Interpretations and Misinterpretations. *Headache*, 54(8), 1358-1368. <https://doi.org/10.1111/head.12421>
- [39] Farb, R. I., Nicholson, P. J., Peng, P. W., Massicotte, E. M., Lay, C., Krings, T., & terBrugge, K. G. (2019). Spontaneous Intracranial Hypotension: A Systematic Imaging Approach for CSF Leak Localization and Management Based on MRI and Digital Subtraction Myelography. *American Journal of Neuroradiology*, 40(4), 745-753. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6016>
- [40] Bond, K. M., Benson, J. C., Cutsforth-Gregory, J. K., Kim, D. K., Diehn, F. E., & Carr, C. M. (2020). Spontaneous Intracranial Hypotension: Atypical Radiologic Appearances, Imaging Mimickers, and Clinical Look-Alikes. *American Journal of Neuroradiology*, 41(8), 1339-1347. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6637>
- [41] Kinsman, K. A., Verdoorn, J. T., Luetmer, P. H., Clark, M. S., & Diehn, F. E. (2019). Renal Contrast on CT Myelography: Diagnostic Value in Patients with Spontaneous Intracranial Hypotension. *American Journal of Neuroradiology*, 40(2), 376-381. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5934>
- [42] Yoon, M. K., Parsa, A. T., & Horton, J. C. (2013). Skull thickening, paranasal sinus expansion, and sella turcica shrinkage from chronic intracranial hypotension. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 11(6), 667-672. <https://doi.org/10.3171/2013.2.PEDS12560>
- [43] Amrhein, T. J., & Kranz, P. G. (2019). Spontaneous Intracranial Hypotension: Imaging in Diagnosis and Treatment. *Radiologic Clinics of North America*, 57(2), 439-451. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2018.10.004>
- [44] Shah, V. N., & Dillon, W. P. (2020). Spontaneous Intracranial Hypotension With Brain Sagging Attributable to a Cerebrospinal Fluid-Venous Fistula. *JAMA Neurology*, 77(10), 1320-1321. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2372>
- [45] Wu, J. W., Wang, Y. F., Fuh, J. L., Lim, J. F., Chen, S. P., Hseu, S. S., & Wang, S. J. (2018). Correlations among brain and spinal MRI findings in spontaneous intracranial hypotension. *Cephalalgia*, 38(14), 1998-2005. <https://doi.org/10.1177/0333102418804161>
- [46] Beck, J., Ulrich, C. T., Fung, C., Fichtner, J., Seidel, K., Fiechter, M., Hsieh, K., Murek, M., Bervini, D., Meier, N., Mono, M. L., Mordasini, P., Hewer, E., Z'Graggen, W. J., Gralla, J., & Raabe, A. (2016). Diskogenic microspurs as a major cause of intractable spontaneous intracranial hypotension. *Neurology*, 87(12), 1220-1226. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003122>
- [47] Mokri, B. (2001). The Monro-Kellie hypothesis: Applications in CSF volume depletion. *Neurology*, 56(12), 1746-1748. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.12.1746>
- [48] Spelle, L., Boulin, A., Tainturier, C., Visot, A., Graveleau, P., & Pierot, L. (2001). Neuroimaging features of spontaneous intracranial hypotension. *Neuroradiology*, 43(8), 622-627. <https://doi.org/10.1007/s002340000529>
- [49] Pensato, U., Russo, C., Favoni, V., Cirillo, L., Asiola, G. M., Cortelli, P., Cevoli, S., & Pierangeli, G. (2020). Clinical and radiological prognostic factors in spontaneous intracranial hypotension: a case series. *Neurological Sciences*, 41(Suppl. 2), 475-477. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04664-3>
- [50] Luetmer, P. H., & Mokri, B. (2003). Dynamic CT Myelography: A Technique for Localizing High-Flow Spinal Cerebrospinal Fluid Leaks. *American Journal of Neuroradiology*, 24(8), 1711-1714.
- [51] Akbar, J. J., Luetmer, P. H., Schwartz, K. M., Hunt, C. H., Diehn, F. E., & Eckel, L. J. (2012). The Role of MR Myelography with Intrathecal Gadolinium in Localization of Spinal CSF Leaks in Patients with Spontaneous Intracranial Hypotension. *American Journal of Neuroradiology*, 33(3), 535-540. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2815>
- [52] Davidson, B., Nassiri, F., Mansouri, A., Badhiwala, J. H., Witiw, C. D., Shamji, M. F., Peng, P. W., Farb, R. I., & Bernstein, M. (2017). Spontaneous Intracranial Hypotension: A Review and Introduction of an Algorithm For Management. *World Neurosurgery*, 101, 343-349. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.123>
- [53] Starling, A., Hernandez, F., Hoxworth, J. M., Trentman, T., Halker, R., Vargas, B. B., Hastriter, E., & Dodick, D. (2013). Sensitivity of MRI of the spine compared with CT myelography in orthostatic headache with CSF leak. *Neurology*, 81(20), 1789-1792. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435555.13695.22>
- [54] Zhang, D., Wang, J., Zhang, Q., He, F., & Hu, X. (2018). Cerebral Venous Thrombosis in Spontaneous Intracranial Hypotension: A Report on 4 Cases and a Review of the Literature. *Headache*, 58(8), 1244-1255. <https://doi.org/10.1111/head.13413>
- [55] D'Amico, D., Usai, S., Chiapparini, L., Erbetta, A., Gioppo, A., Messina, G., Astengo, A., & Leone, M. (2020). Headache in spontaneous intracranial hypotension: an overview with indications for differential diagnosis in the clinical practice. *Neurological Sciences*, 41(Suppl. 2), 423-427. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04642-9>
- [56] Leep Hunderfund, A. N., & Mokri, B. (2008). Orthostatic headache without CSF leak. *Neurology*, 71(23), 1902-1906. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336655.07617.e0>



- [57] Olesen, J., Tfelt-Hansen, P., & Welch, K. M. A. (Eds.). (2000). *The Headaches* (2nd ed.). Lippincott, Williams & Wilkins.
- [58] Mokri, B. (2014). Spontaneous CSF Leaks: Low CSF Volume Syndromes. *Neurologic Clinics*, 32(2), 397-422. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.11.002>
- [59] Gentile, S., Giudice, R. L., Martino, P. D., Rainero, I., & Pinesisi, L. (2004). Headache attributed to spontaneous low CSF pressure: report of three cases responsive to corticosteroids. *European Journal of Neurology*, 11(12), 849-851. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00898.x>
- [60] Binder, D. K., Dillon, W. P., Fishman, R. A., & Schmidt, M. H. (2002). Intrathecal saline infusion in the treatment of obtundation associated with spontaneous intracranial hypotension: technical case report. *Neurosurgery*, 51(3), 830-837.
- [61] Uyar Türkyilmaz, E., Camgöz Eryilmaz, N., Aydın Güzey, N., & Moraloğlu, Ö. (2016). Bilateral greater occipital nerve block for treatment of post-dural puncture headache after caesarean operations. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 66(5), 445-450. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2015.03.004>
- [62] Rajesh, M. C., Noone, M. L., & Harish Babu, P. S. (2019). Epidural blood patch for spontaneous intracranial hypotension. *The National Medical Journal of India*, 32(5), 288-289. <https://doi.org/10.4103/0970-258X.295965>
- [63] Sencakova, D., Mokri, B., & McClelland, R. L. (2001). The efficacy of epidural blood patch in spontaneous CSF leaks. *Neurology*, 57(10), 1921-1923. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1921>
- [64] Crul, B. J., Gerritse, B. M., van Dongen, R. T., & Schoonderwaldt, H. C. (1999). Epidural Fibrin Glue Injection Stops Persistent Postdural Puncture Headache. *Anesthesiology*, 91(2), 576-577. <https://doi.org/10.1097/0000542-199908000-00039>
- [65] Arumugam, G., Ram, S., Bhaskar Naidu P., & Kumaravelu, S. (2020). Epidural blood patch for spontaneous intracranial hypotension (SIH): a report of two cases. *Tropical Doctor*, 50(4), 369-373. <https://doi.org/10.1177/0049475520933140>
- [66] Ferrante, E., Arpino, I., Citterio, A., Wetzl, R., & Savino, A. (2010). Epidural blood patch in Trendelenburg position pre-medicated with acetazolamide to treat spontaneous intracranial hypotension. *European Journal of Neurology*, 17(5), 715-719. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02913.x>
- [67] Akbar, R. A., Khan, A. A., Fernandes, G. M., Ahmed Mohamed, A. Z., Elsotouhy, A., & Ali, Y. (2020). Spontaneous Intracranial Hypotension and Its Management with a Cervical Epidural Blood Patch: A Case Report. *The American Journal of Case Reports*, 21, Article e925986. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925986>
- [68] Santos, J. P., Silva, A. M., Velasco, R. M., & Freitas, M. J. (2020). Lumbar epidural blood patch for the treatment of spontaneous intracranial hypotension. *Journal of Clinical Anesthesia*, 60, Article 11. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.08.014>
- [69] Schievink, W. I., Morreale, V. M., Atkinson, J. L., Meyer, F. B., Piepgras, D. G., & Ebersold, M. J. (1998). Surgical treatment of spontaneous spinal cerebrospinal fluid leaks. *Journal of Neurosurgery*, 88(2), 243-246. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.2.0243>
- [70] Schievink, W. I. (2006). Spontaneous Spinal Cerebrospinal Fluid Leaks and Intracranial Hypotension. *JAMA*, 295(19), 2286-2296. <https://doi.org/10.1001/jama.295.19.2286>
- [71] Mostofi, E., Schievink, W. I., & Sim, V. L. (2016). Dural Reduction Surgery: A Treatment Option for Frontotemporal Brain Sagging Syndrome. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43(4), 593-595. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.3>

# Association of atrial fibrillation and atrial flutter with sick sinus syndrome: a review of the issue based on examples of clinical observations

O. Yu. Shmidt<sup>1,B,C,D</sup>, D. Ye. Volkov<sup>2,A,B,D,E,F</sup>, M. S. Brynza<sup>1,A,D,E,F</sup>,  
K. H. Uvarova<sup>1,D,E</sup>, D. Yu. Pavlova<sup>1,C,D</sup>

<sup>1</sup>V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine, <sup>2</sup>SI "Zaitsev V. T. Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv

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:

atrial fibrillation, atrial flutter, sick sinus syndrome, radiofrequency ablation.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (2), 240-247

\*E-mail:  
karinaguvarova@karazin.ua

Despite significant progress in the treatment of patients with cardiac arrhythmias, atrial fibrillation (AF) remains one of the leading causes of serious cardiovascular events around the world. Currently, radiofrequency ablation (RFA) is the first-line method in the treatment of patients with AF. However, signs of sick sinus syndrome (SSS) are found in some AF patients after RFA, which requires urgent or planned pacemaker implantation.

**Aim.** To review current therapies for AF and sick sinus syndrome (SSS) and analyze peculiarities of the SSS development after RFA for AF.

**Materials and methods.** The analysis of the world literature data was carried out along with the analysis of our own clinical observations of patients with AF who underwent RFA.

**Results.** As a result of the data analysis, it was proposed to identify three possible groups of causes why AF patients may develop SSS after RFA: 1) organic (associated with degenerative fibrosis of the sinus node tissue that occurs during aging, or with other underlying organic changes in the sinus node), 2) functional (associated with the remodeling of the sinus node tissue and the surrounding tissue of the atrial myocardium caused by prolonged AF persistence), 3) iatrogenic (associated with the effects of antiarrhythmic drugs on the sinus node or caused by the RFA itself). Each group of causes identified was illustrated by a clinical case with the following analysis of long-term results of RFA.

**Conclusions.** It was proposed to develop a scale for SSS prediction in patients after RFA for AF evaluating a patient's medical history, resting electrocardiography, 24-hour electrocardiographic monitoring, and, in some cases, coronary angiography to assess the peculiarities of the sinus node blood supply. The use of the above predictors could reduce the percentage of possible complications such as development of SSS in patients after RFA and also help to identify patients who may need a pacemaker implantation in the future.

## Ключові слова:

фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, синдром слабкості синуса, радіочастотна абляція.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 240-247

## Зв'язок фібриляції та тріпотіння передсердь із синдромом слабкості синусового вузла: огляд проблеми на прикладі клінічних спостережень

О. Ю. Шмідт, Д. Є. Волков, М. С. Бринза, К. Г. Уварова, Д. Ю. Павлова

Незважаючи на істотний прогрес у лікуванні пацієнтів із порушеннями серцевого ритму, фібриляція передсердь (ФП) залишається у світі однією з основних причин серйозних серцево-судинних подій. Метод першої лінії у лікуванні пацієнтів із ФП – радіочастотна абляція (РЧА). Втім, у деяких пацієнтів із ФП після РЧА виявляють ознаки синдрому слабкості синусового вузла (СССВ), що зумовлює необхідність ургентної або планової імплантації електрокардіостимулятора.

**Мета роботи** – проаналізувати сучасні тенденції в лікуванні ФП і СССР, а також причинно-наслідковий зв'язок РЧА при ФП і СССР.

**Матеріали та методи.** Проаналізували відомості світової фахової літератури, а також дані власних клінічних спостережень пацієнтів із ФП, яким виконали процедуру РЧА.

**Результати.** За результатами аналізу даних запропоновано розрізнити три можливі групи причин, з яких у пацієнтів після РЧА, здійсненої для лікування ФП, може розвинути СССР: 1) органічні (пов'язані з дегенеративним фіброзом тканин синусового вузла, що відбувається під час старіння, або з іншими вихідними органічними змінами в синусовому вузлі), 2) функціональні (пов'язані з ремоделюванням тканин синусового вузла та тканини міокарда передсердь навколо синусового вузла, що викликане тривалим персистуванням ФП), 3) ятрогенні (пов'язані з впливом на синусовий вузол антиаритмічних препаратів або викликані власне процедурою абляції). Кожна група причин проілюстрована клінічним випадком з аналізом віддалених результатів РЧА.

**Висновки.** Запропоновано створення шкали предикторів розвитку СССР у пацієнтів після РЧА, яка виконана з приводу ФП. Ця шкала враховує відомості анамнезу пацієнта, дані електрокардіографії спокою, моніторингу електрокардіографії за Холтером, у деяких випадках – коронарографії з вивченням особливостей кровопостачання синусового вузла. Використання названих предикторів може знизити відсоток можливих ускладнень, як-от розвитку СССР у пацієнтів після РЧА, а також даватиме змогу своєчасно виявляти пацієнтів, яким надалі може бути потрібна імплантація електрокардіостимулятора.

Atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFI) are the most common persistent cardiac arrhythmias that are seen in clinical practice in patients of various age groups. According to numerous generally accepted data, AF occurs more often than AFI; however, the exact reasons for this difference have not been established. Advances in the research of the leading electrophysiological mechanisms responsible for AF and AFI have contributed to the development of therapeutic tactics based on conception of the cardiac anatomy and the mechanisms of heart rhythm disturbance [15].

Treatment of these two conditions is a challenge for physicians. Heart rate control along with rhythm control and anticoagulant therapy constitutes the first-line treatment for symptomatic AF, AFI with rapid ventricular rate. However, in some cases, control of rhythm with antiarrhythmic drugs is ineffective, and cardioversion and/or catheter ablation are indicated for heart rhythm restoration [16,17]. Radio-frequency catheter ablation (RFA) is an effective treatment option for patients with AF and AFI who are resistant to drug therapy [16]. Catheter ablation has proven to be an effective, reliable, and safe method for the treatment of arrhythmias. In certain instances, RFA becomes a preferred approach over life-long drug therapy, especially for AF treatment [17].

## Aim

To review current therapies for AF and sick sinus syndrome (SSS) and analyze peculiarities of the SSS development after RFA for AF.

## Materials and methods

Despite the significant progress in the management of patients with cardiac arrhythmias, AF remains one of the leading causes of serious cardiovascular events such as stroke, myocardial infarction, heart failure, sudden death, and the number of patients with AF increases dramatically every year worldwide [1]. According to the European Society of Cardiology, more than 8 million cases of AF were recorded among the elderly over 65 years old in Europe in 2020, and this number is projected to increase by 2030, reaching 10 million cases. According to the cumulative AF incidence curve, males over the age of 50 lead by the number. At the age of 55, the incidence of AF reaches 37 % in one of three Europeans. A history of risk factors for AF increases the lifetime risk of AF from 23.4 % to 38.4 % [1].

According to some estimates, AF accounts for approximately 0.5 % of the adult population younger than 40 years old and more than 5 % of the population over 65. High prevalence is observed among the elderly and patients with arterial hypertension, chronic heart failure, coronary heart disease, heart defects, obesity, type 2 diabetes mellitus, or chronic kidney disease [2,3]. Modifiable risk factors such as a sedentary lifestyle, smoking, obstructive sleep apnea, and high blood pressure predispose to AF, as each factor induces structural and electrical remodeling of the atria [3]. Detection of people at increased risk of developing AF and screening for early diagnosis of arrhythmias may facilitate preventive measures choice, for example, in high-risk subgroups such as patients after stroke [1].

AF can be classified based on etiology, depending on whether it occurs with unspecified etiology in patients with

a structurally normal heart or is a complication of hypertension, valve disease, or other structural heart disease [4]. Any condition that leads to inflammation, stress, injury, or ischemia of the myocardium can lead to the development of AF. The classification recommended previously was based on the time of arrhythmia occurrence. Patients seeking medical treatment may be newly diagnosed with an episode of AF or, if previous episodes have been documented, recurrent arrhythmia [5].

AF is considered recurrent when a patient has two or more episodes. If recurrent AF spontaneously terminates, this form is called paroxysmal AF, when episodes stop spontaneously within 7 days. In persistent AF, episodes last more than 7 days, and if associated with a rapid and uncontrollable ventricular rhythm, this can lead to electrical remodeling of cardiac myocytes, causing dilated cardiomyopathy. This type of AF can occur as the first episode or as a result of recurrent episodes of paroxysmal AF. Long-lasting persistent AF present for more than 12 months requires electrical or pharmacological cardioversion to stop the arrhythmia and restore sinus rhythm. AF that can not be successfully cured by cardioversion and prolonged AF for more than 1 year, when cardioversion is not indicated or has not been undertaken, is called persistent [5,6]. AF that is asymptomatic, is called "silent AF" [9,10].

The onset of AF may not be accompanied by symptoms. Most AF patients report symptoms associated with this disease at a certain time, during arrhythmia paroxysms, but a significant number of patients (12.0–42.5 %) remain completely asymptomatic during each manifestation of AF [8]. The most common symptoms associated with AF include fatigue, shortness of breath, palpitations, chest pain and discomfort, dizziness. The first two symptoms are the most frequent. AF-related symptoms are often interfered with daily activity due to exercise intolerance and arrhythmia-induced stress condition, which, as a result, affect adversely the quality of life.

For decades, there has been a prevailing belief that AF manifestation starts with paroxysmal episodes which increase in frequency and duration causing progression to more persistent AF subtypes. This so-called "AF generates AF" postulate was based on early experimental evidence that tachycardia induces electrophysiological atrial remodeling leading to AF persistence [3]. In the Canadian Registry of Atrial Fibrillation, the progression of paroxysmal AF to persistent AF was 8.6 % after 1 year and 24.7 % after 5 years [11]. According to the Euro Heart Survey of the European Society of Cardiology, a one-year follow-up of 5 333 patients with AF showed that in 80 % of patients with paroxysmal AF the latter did not progress to another form of AF, while in 30 % of patients with persistent AF it progressed to permanent AF [12]. Significant predictors of AF progression from paroxysmal to persistent or persistent to permanent AF, according to the American Heart Association, are increased body mass index, increased heart rate, age, increased systolic blood pressure as well as a history of hyperthyroidism, stroke, or heart failure [13].

Over the past three decades, there has been a significant increase in knowledge and advances in clinical management of AF [3]. Investigation of the pathophysiological mechanisms of the onset and progression of arrhythmia, the relationship between comorbidity and risk factors for

the arrhythmia development provide a fundamental understanding of the mechanisms underlying AF, which allows to discover new, rational therapeutic approaches, research of which continues to the present.

AF is characterized by high-frequency excitation of the atria, which leads to both asynchronous atrial contraction, and irregular excitation of the ventricles. While AF can occur in the absence of known structural or electrophysiological abnormalities, epidemiological studies are increasingly eliciting comorbidities, many of which have been shown to cause structural and histopathological changes that form a unique substrate for AF or atrial cardiomyopathy [3].

The mechanism of AF is based on re-entry and/or rapid local ectopic excitation of the atrial myocardium. Irregular atrial contractions, typical for AF, may result from an irregular atrial response to ectopic stimulation or re-entry of the excitation wave [14].

In their study, Haissaguerre et al. were the first to identify focal ectopic excitation arising in pulmonary vein myocytes in patients with paroxysmal AF. Elimination of these ectopic foci reduced the burden of AF demonstrating their role in the genesis of AF. Pulmonary veins are now known to have unique electrical properties and complex fiber structure that promote re-entry and ectopic activity to initiate AF [3].

Specification of the optimal treatment approach for AF is still a challenge for clinicians, since the onset and maintenance of AF occurs as a result of complex interaction between arrhythmia triggers, changes in the atrial substrate and changes in the autonomic nervous system [18]. Pulmonary vein isolation is recommended for the treatment of drug-refractory symptomatic AF in patients who can not tolerate or do not want to take antiarrhythmic drug therapy. In patients with paroxysmal AF, ablation successfully affects target triggers that are predominantly located in the pulmonary veins, with a clinical success rate of 60–80 %. However, a significant proportion of patients with persistent or permanent AF often do not respond to catheter ablation or require multiple repeated procedures [18].

Recently, more and more attention has been drawn to the progression of paroxysmal AF to a persistent or permanent type. A growing number of data indicates significant morbidity and mortality associated with the transition from one condition to the other [7]. In a systematic review by the American Society of Cardiology in 2015, the articles collected were divided into 2 groups: 1) general population studies (mainly with drug therapy) and 2) studies considering the progression of AF after ablation. The first group included 21 studies, the second – 8. In the first group, the percentage of AF progression ranged from 10 % to 20 % after 1 year. Studies that included longer follow-up found a higher percentage of progression (50 % to 77 % after 12 years). Among patients who underwent catheter ablation, the percentage of progression was significantly lower (from 2.4 % to 2.7 % after a 5-year follow-up). The percentage of progression after catheter ablation did not change with the duration of follow-up. Thus, ablation of AF is associated with a significant reduction in progression to permanent AF compared with studies in the general population. Prevention of long-term progression of AF can be clinically significant after AF ablation [7].

Atrial flutter is the second most common cardiac arrhythmia after AF that relates to persistent supraventricular

tachycardias. [3] The term “supraventricular tachycardia” (SVT) literally means tachycardia with an atrial rate greater than 100 beats per minute at rest and has traditionally been used to describe all types of tachycardias except ventricular and atrial fibrillation. In the general population, the prevalence of SVT is 2.25 per 1000 people while the risk of developing SVT in women is twice as high as in men, and in people over 65 years old, the risk of developing SVT is more than 5 times higher than in young people. Atrioventricular nodal reciprocal tachycardia (AVNRT) is the most commonly treated substrate after AF followed by AFI and AVNRT in patients undergoing catheter ablation. It is also reliably known that AFI and AF can coexist [19].

AFI is common in patients with underlying medical conditions such as chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, and heart failure. Isolated AFI in the absence of structural heart disease is rare. AFI is more than 2.5 times more common in men than in women and increases exponentially with age. Associated risk factors include hypertension, diabetes mellitus, and a history of alcohol abuse [7,19].

AFI relates to a macro re-entry tachycardia which can be typical or atypical, depending on the occurrence site. Electrocardiographic signs of AFI are flutter waves without an isoelectric line between QRS complexes. The most common type of AFI is a typical, or cavotricuspid isthmus (CTI)-dependent, that occurs in the right atrium at the level of the tricuspid annulus. Atypical AFI is independent of CTI, and the cause of the arrhythmia may be in the right or left atrium [7].

Electrophysiological studies and intracardiac mapping are the only methods to determine the exact mechanism or area causing AFI. Unlike typical AFI, the development of the atypical form is associated with a structural heart disease such as previous cardiac surgery or ablation procedures [7].

Control of the rhythm and its frequency, as well as anticoagulant therapy to prevent thrombotic complications can be used both in patients with AF and AFI. In the case of drug-refractory AF or AFI, ablation of the arrhythmia substrate is indicated. RFA of CTI is a standard treatment for typical AFI with a 95 % success rate and few post-procedure complications [7].

RFA has now become an effective treatment for drug-refractory AF and AFI. In general, the incidence of complications associated with RFA is estimated to be in the range of 3.5–5.0 % [20,41]. Over the past decade, among the complications of RFA due to AF, the leading ones are cardiac tamponade detected in 0.5–2.4 % of cases after AF ablation, peripheral vascular complications (hematomas, pseudoaneurysms, arteriovenous fistulas) recorded in 1–2 % of cases, and thromboembolism including stroke and transient ischemic attack in 0.20 % and 0.94 % of cases, respectively [20].

Complications of AFI ablation depend on the side of origin of AFI. Right-sided AFI is associated with fewer complications than ablation of left-sided AFI since it is associated with the need for a transseptal access during the procedure to ablate foci of the left atrial arrhythmia. Transseptal puncture provides a temporary connection between left and right chambers of the heart; however, during puncture, the risk of embolic strokes is also increased with ablation of left-sided AFI compared with ablation of AFI of the right atrium [7].

Catheter ablation is also used in patients with tachy-brady syndrome. Recent studies have shown that ablation, compared to pacemaker implantation, reduces the number of hospitalizations associated with tachy-brady syndrome and is effective in controlling AF with long pauses. Nevertheless, long-term follow-up data are necessary, as some patients may require pacemaker implantation after AF substrate ablation due to progressive sinus node (SN) dysfunction. Thus, the question of whether catheter ablation should be considered as first-line therapy for tachy-brady syndrome in AF remains open [21,52].

Sick sinus syndrome (SSS) is a group of arrhythmias caused by impaired formation and conduction of impulses in the SN [24,26]. The pathophysiological mechanisms of SSS are multiple and include both electrophysiological and structural changes [23,24,39].

SSS can manifest at any age, however, there is a certain dependence on age and sex [23,25,31,32]. In patients over 45 years old, the incidence of SSS is 1 in 1000 patients, and in people over 65, it reaches a ratio of 1 in 600. Many authors have reported that women, especially during menopause, are more likely to suffer from SSS compared to men [44].

The course of SSS is characterized by the progressive development of various rhythm disturbances, more often of bradyarrhythmias. The time of "progression" from bradycardia to different types of sinoatrial blockade or sinus arrest can be prolonged and unpredictable – according to some data, on average, up to 13 years (from 7 to 29 years) [38,47]. Also, one of the typical features of the progressive course of SSS is the manifestation of supraventricular arrhythmias among which AF is the most common one [38]. SSS can be associated with both organic damage of the SN tissue (endogenous causes – such as degenerative or inflammatory lesions of the SN), and with exogenous causes that suppress its function (electrolyte disturbances, some drugs, some endocrine disorders, connective tissue diseases) [25,40].

Diagnostics is usually performed according to the data of an electrocardiogram (ECG) or daily ECG monitoring. Signs of SSS on ECG can be inadequate sinus bradycardia or chronotropic insufficiency, pauses against a background of sinus arrest or sinoatrial blockade as well as tachy-brady syndrome [24,25,33]. Typical clinical symptoms include fainting, dizziness, palpitations, shortness of breath on exertion, and fatigue. It should be noted that the course of SSS in early stages may be asymptomatic [25,26]. The main method of treatment for manifest SSS (on condition that all possible causes suppressing its function are excluded) is implantation of a pacemaker.

There is a great amount of evidence that SSS often coexists with AF and/or AFI [23,27,29,30]. The first works reporting frequent combination of these rhythm disturbances evolved in the 1960s and belong to Irené Ferrer [44]. Lamas G. A. et al. studied a group of more than 2000 patients who had an artificial pacemaker (AP) implanted because of diagnosed SSS. It was found that 53 % of the group had various supraventricular arrhythmias, including AF, before the pacemaker implantation [46]. Hung-Yu Chang et al. in their work demonstrated that in patients with paroxysmal AF, regional atrial remodeling near the SN of the right atrium was associated with SSS [51]. At the same time, other authors

considered both possible options of the development: they described the mechanisms when AF was a predictor of SSS as well as observations demonstrating that AF progressed in patients secondary to the initial SSS [33,34].

## Results

Based on the studied data, we can distinguish causes of SSS developed in AF patients after RFA in 3 groups: organic, iatrogenic and functional.

### 1. Organic (associated with degenerative fibrosis of the SN tissue, occurring during aging, or with other pre-existing organic changes in the SN)

Clinical electrophysiological studies have shown that with age, there was a slowdown in the SN recovery time, conduction processes and impairment of refractoriness processes in atrial tissue, as well as an increase in the number of elastic fibers along with fatty infiltration and uneven distribution and size of muscle fibers [31,38,39].

The abovementioned structural and electrophysiological changes occurring with age in the atriums and SN were described in detail by Peter M. Kistler et al. on the example of a group of 13 patients over 60 years old (in comparison with a control group of 13 patients aged 31–59 and 15 patients under 30) [38]. Among the study group patients, deviations in the electrophysiological processes of the atrial tissue were recorded constituting 9 cases of elongated atrial refractory period and decreased voltage (during electroanatomical mapping, etc.), which were more significant, comparing to the control group.

Some concomitant diseases (heart failure, atherosclerosis, as well as some diseases of connective tissue) also lead to changes in the SN [30,40,41]. For instance, myocardial ischemia can result in a decrease in perfusion or damage of the SN tissue [40]. In a study, among 46 patients who had experienced inferior myocardial infarction, stenosis of the artery supplying the SN was found in 76 % [40].

Connective tissue diseases can also manifest with SN dysfunction. For example, scientists from one of the Turkish universities reported a case of exacerbation of systemic lupus erythematosus manifested by severe sinus bradycardia [41].

Also, in recent years, more and more attention has been paid to the role of genes and gene mutations which may be associated with idiopathic cases of both SSS and AF [48–50]. Taisuke Ishikawa et al. also found association of SSS with AF in most patients with mutations in the HCN4 gene [47,48]. Rosa B. Thorolfsdottir et al. in a large genetic study have found six loci in the genome associated with SSS, some of which were also associated with other arrhythmias. However, p.Gly62Cys in the KRT8 gene was not associated with any other cardiovascular traits and indicated a mechanism only specific for the development of SSS [50].

### 2. Iatrogenic (associated with the impact of antiarrhythmic drugs on the SN or caused by ablation procedure)

Pharmacological agents that usually lead to dysfunction of the SN are antiarrhythmics of the I–III classes, beta-blockers, nondihydropyridine calcium channel blockers, digoxin, lithium, sympatholytics [26,27]. In the work, T. Nakamura described that SN dysfunction (SND) was induced

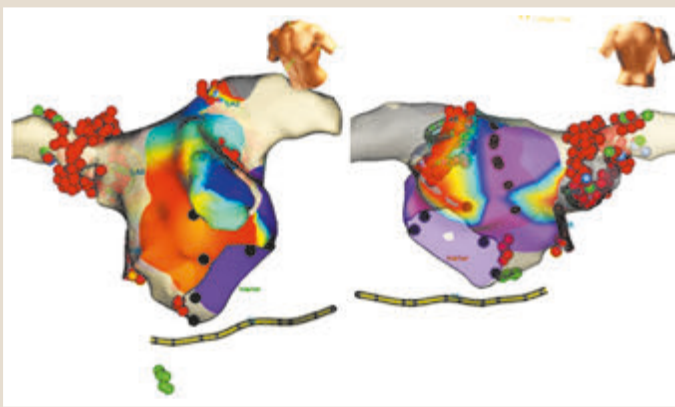


Fig. 1. 3-dimensional mapping, isolation of the pulmonary veins, processing of fragmented potentials and low voltage zones.



Fig. 2. Stimulation of the heart in AAIR-DDDR mode.

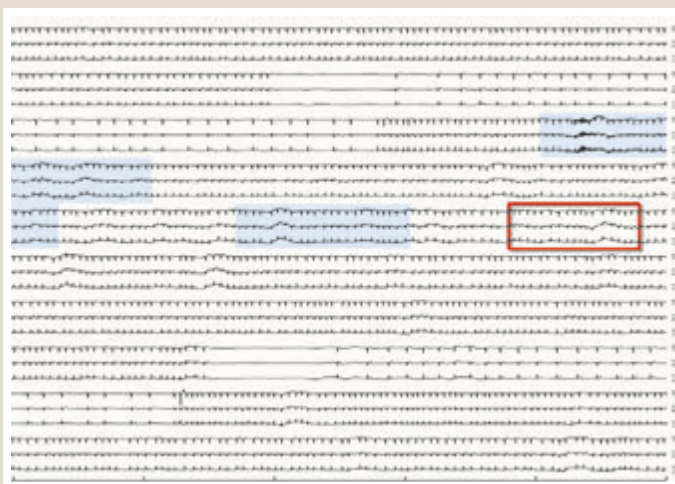


Fig. 3. Pauses detected during Holter monitoring 3 months after RFA.

by cardiovascular drugs in 42 out of 77 patients admitted to the department with signs of SSS [42].

The second considered iatrogenic factor, as mentioned above, is the ablation procedure [27–29]. Clinically evident damage of coronary arteries during RFA for AF is rare and, according to a number of authors, is only about 0.09 %

[53,54]. However, it can be associated with the development of acute SND, requiring pacemaker implantation.

According to a number of authors, such injuries to the SN artery (SNA) were associated with its abnormal origin: coronary angiography revealed that in some patients, the SNA did not origin from the right coronary artery, but from the proximal region of the left circumflex artery, which corresponded to the site of RFA.

**3. Functional (associated with remodeling of the SN tissue and the surrounding tissue of atrial myocardium caused by persistence of AF [23,27,28])**

According to some authors, within 1 week after RFA for AF, 3.2 % [28] – 9.1 % of observed patients needed pacemaker implantation [21].

Structural remodeling of the SN in recurrent paroxysms of AF or long-term persistent AF usually includes changes at the cellular and molecular levels: apoptosis of cardiomyocytes, progressive fibrosis, electrical disorganization [39,40]. Some studies have described stenosis of the artery supplying the SN in patients with long-term persistent AF [32].

Many studies have shown that AF can cause transient myocardial ischemia [32,33]. There are studies demonstrating that paroxysmal AF can lead to inhibition of SN function which leads to prolonged sinus pauses after the end of AF paroxysm [38]. Many authors consider prolonged sinus pauses on termination AF as predictors to pacemaker implantation in AF patients after RFA [21,35,37,45]. There were only divergences in the length of the pauses. Thus, Dong-Hyeok Kim et al. classified pauses of more than 6.3 seconds as predictors [21,36], while Binqun You et al. paid attention to pauses of more than 2.6 seconds [35].

Besides, old age, female sex, significant enlargement of the left atrium, and decreased left ventricular ejection fraction are predictors of pacemaker implantation in patients with AF after RFA [22,34,44]. Morishima I. et al. define the age over 75 as a predictor [34]. Ursula Doris et al. associate higher incidence of SSS in women with significant differences in the expression of Cav1.3, Kir3.1, and Nkx2-5 at mRNA and/or protein levels in men and women. Cav1.3 plays an important role in the pacemaker function of the SN [43].

In accordance with the groups that we classified, there are 3 clinical cases below that illustrate various etiological mechanisms of the SSS development in AF patients.

**Case 1 illustrates the organic causes of SSS secondary to AF**

A 79-year-old patient Z. complained of sudden-onset palpitations, interruptions in the heart beats that were accompanied by shortness of breath, weakness and stopped with taking some drugs. Anamnesis: January 2018 – non-Q-wave anterior septal left ventricular (LV) myocardial infarction; coronarography – intact coronary arteries. The patient had a 11-year history of irregular heartbeat sensations with much more increased frequency and duration over the last six months and no alleviating factors other than drug intake resulting in marked bradycardia. Echocardiography: end-diastolic dimension – 4.5 cm, end-systolic dimension – 2.7 cm, ejection fraction – 60 %, atrial septum – 1.3 cm, LV posterior wall – 1.3 cm, left atrium – 3.6 × 3.9 cm (V – 44 ml), right atrium – 4.5 cm.

Diagnosis: Chronic coronary syndrome. Post-infarction cardiosclerosis (non-Q-wave LV antero-septal). Sick sinus syndrome (tachy-brady syndrome). Paroxysmal atrial fibrillation. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 6 points. HAS-BLED – 2 points. EHRA III. Transient left bundle branch block. Heart failure IIA, preserved ejection fraction. NYHA II.

Radiofrequency ablation of pulmonary veins was performed (Fig. 1).

Since increased SN recovery time (SNRT), increased corrected SNRT, as well as prolongation of the H-V interval (82 ms) were registered with the existing left bundle branch block, the patient underwent elective endocardial implantation of the pacemaker Kora 100DR (Sorin–Microport) in AAIR-DDDR mode, because of symptomatic sinus bradycardia and the risk of developing complete atrioventricular block (Fig. 2).

In this case, SSS could be associated with the remodeling of the SN following long-term AF and age-related changes. The planned pacemaker implantation significantly improved the patient's prognosis and the quality of life.

### Case 2 illustrates the iatrogenic cause of SSS (SN injury during RFA)

A 51-year-old patient Z. complained of daily episodes of sudden-onset palpitations for 5 years which were accompanied by severe weakness, dizziness, shortness of breath at rest and light-intensity physical activity. The patient had a past medical history of diffuse goiter with thyrotoxicosis which was diagnosed 2 years ago and had undergone a thyroidectomy. On admission, the patient was taking hormone replacement therapy (levothyroxine 100 mg). Echocardiography: end-diastolic dimension – 4.4 cm, end-systolic dimension – 2.7 cm, ejection fraction – 57 %, left atrium – 3.5 × 3.8 cm (V – 29.7 ml).

In accordance with ambulatory ECG monitoring and echocardiography findings, the diagnosis was established: Paroxysmal atrial fibrillation. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 1 point, HAS-BLED – 0 points, EHRA III.

Pulmonary vein isolation was performed. However, in 3 months after RFA, the patient developed complaints on dizziness. During 24-hour ECG monitoring, pauses of 6 sec leading to short episodes of AF were recorded. SSS was diagnosed. Following the diagnosis, a pacemaker device was implanted (Fig. 3).

After a pacemaker implantation the patient did not present complaints associated with bradycardia and atrial fibrillation. There was absolute absence of atrial fibrillation according to the pacemaker diagnostics data.

### Case 3 illustrates the functional causes of the SSS development against a background of atrial fibrillation

A 68-year-old woman was admitted with complaints of light-headedness, dizziness, weakness and palpitations. Her past medical history included hypertension diagnosed more than 10 years ago. She noticed feeling of palpitations for 6 years.

The ECG showed a paroxysmal form of AF with pauses and recovery time up to 6.0 seconds (Fig. 4).

According to echocardiography (the examination was performed during tachysystolic AF with 150 beats per minute), signs of moderate LV hypertrophy and dilation of both atriums were detected (end-diastolic dimension – 4.0 cm, end-systolic dimension – 2.2 cm, ventricular septum – 1.5 cm, LV posterior wall – 1.3 cm, ejection fraction – 62 %, left atrium – 4.0 × 5.0 cm, right atrium – 3.9 cm)



Fig. 4. Ambulatory ECG monitoring before RFA (paroxysms of AF followed by pauses of 6 sec).



Fig. 5. Pulmonary vein isolation.

RFA was performed resulting in successful treatment of AF in accordance with the data of clinical, ECG and 24-hour ECG monitoring (Fig. 6).

The patient became free of any clinical and objective signs of significant bradycardia at follow-up.

## Conclusions

1. At present, RFA is still the most effective method for treatment of AF and AFI refractory to drugs. Patients with bradycardia and pauses present no signs of SN dysfunction after sinus rhythm restoration following RFA in most cases and do not need post-procedural pacemaker implantation. However, in a number of patients, AF and/or AFI may be accompanied by SSS which may require a pacemaker device implantation.

2. The development of a scale with prognostic parameters (predictors) for the SSS in AF/AFI patients after RFA such as a patient's medical history, resting and ambulatory ECG monitoring findings, and, in some cases, coronary angiography to assess the SN blood supply can help minimize possible complications and contribute to early identification of patients requiring post-procedural pacemaker implantation.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.12.2021  
Після доопрацювання / Revised: 11.01.2022  
Прийнято до друку / Accepted: 17.01.2022

#### Information about authors:

Schmidt O. Yu., MD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7997-362X](https://orcid.org/0000-0001-7997-362X)

Volkov D. Ye., MD, PhD, Head of the Department of Ultrasound and Clinical Instrumental Diagnostics and Minimally Invasive Interventions, SI "Zaitsev V. T. Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Brynza M. S., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8260-3600](https://orcid.org/0000-0002-8260-3600)

Uvarova K. H., MD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-3135-0778](https://orcid.org/0000-0003-3135-0778)

Pavlova D. Yu., MD, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Physical Rehabilitation, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

#### Відомості про авторів:

Шмідт О. Ю., асистентка каф. пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Волков Д. Є., канд. мед. наук, зав. відділення ультразвукової та клініко-інструментальної діагностики та мініінвазивних втручань, ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», м. Харків.

Бринза М. С., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Уварова К. Г., асистентка каф. пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Павлова Д. Ю., асистентка каф. пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.






#### References

- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeaue, J. P., Lettino, M., Lip, G., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... ESC Scientific Document Group. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Aggarwal, N., Selvendran, S., Raphael, C. E., & Vassiliou, V. (2015). Atrial Fibrillation in the Young: A Neurologist's Nightmare. *Neurology Research International*, 2015, Article 374352. <https://doi.org/10.1155/2015/374352>
- Staerk, L., Sherer, J. A., Ko, D., Benjamin, E. J., & Helm, R. H. (2017). Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circulation Research*, 120(9), 1501-1517. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>
- Markides, V., & Schilling, R. J. (2003). Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart*, 89(8), 939-943. <https://doi.org/10.1136/heart.89.8.939>
- Fuster, V., Rydén, L. E., Asinger, R. W., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Frye, R. L., Halperin, J. L., Kay, G. N., Klein, W. W., Lévy, S., McNamara, R. L., Prystowsky, E. N., Wann, L. S., Wyse, D. G., Gibbons, R. J., Antman, E. M., Alpert, J. S., Faxon, D. P., Fuster, V., & Gregoratos, G. (2001). ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 104(17), 2118-2150. <https://doi.org/10.1161/circ.104.17.2118>
- Nesheiwat, Z., Goyal, A., & Jagtap, M. (2021). *Atrial Fibrillation*. StatPearls Publishing. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526072/#NBK526072\\_pubdet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526072/#NBK526072_pubdet)
- Proietti, R., Hadjis, A., Alturki, A., Thanassoulis, G., Roux, J. F., Verma, A., Healey, J. S., Bernier, M. L., Birnie, D., Nattel, S., & Essebag, V. (2015). A Systematic Review on the Progression of Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Shedding New Light on the Effects of Catheter Ablation. *JACC: Clinical Electrophysiology*, 1(3), 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.04.010>
- Heidt, S. T., Kraatz, A., Najarian, K., Hassett, A. L., Oral, H., Gonzalez, R., Nallamothu, B. K., Clauw, D., & Ghanbari, H. (2016). Symptoms In Atrial Fibrillation: A Contemporary Review And Future Directions. *Journal of Atrial Fibrillation*, 9(1), Article 1422. <https://doi.org/10.4022/jafb.1422>
- January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Jr, Ellorin, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Furie, K. L., Heidenreich, P. A., Murray, K. T., Shea, J. B., Tracy, C. M., & Yancy, C. W. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(1), 104-132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H. C., Heidbuchel, H., Hendricks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., & ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37(38), 2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Kerr, C. R., Humphries, K. H., Talajic, M., Klein, G. J., Connolly, S. J., Green, M., Boone, J., Sheldon, R., Dorian, P., & Newman, D. (2005). Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *American Heart Journal*, 149(3), 489-496. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.09.053>
- Nieuwlaat, R., Prins, M. H., Le Heuzey, J. Y., Vardas, P. E., Aliot, E., Santini, M., Cobbe, S. M., Widdershoven, J. W., Baur, L. H., Lévy, S., & Crijns, H. J. (2008). Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 29(9), 1181-1189. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn139>
- Blum, S., Aeschbacher, S., Meyre, P., Zwimpfer, L., Reichlin, T., Beer, J. H., Ammann, P., Auricchio, A., Kobza, R., Erne, P., Moschovitis, G., Di Valentin, M., Shah, D., Schläpfer, J., Henz, S., Meyer-Zürn, C., Roten, L., Schwenkglenks, M., Sticherling, C., Kühne, M., ... Swiss-AF Investigators. (2019). Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression. *Journal of the American Heart Association*, 8(20), Article e012554. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012554>
- Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., & Nattel, S. (2011). Atrial Fibrillation Pathophysiology: Implications for Management. *Circulation*, 124(20), 2264-2274. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893>
- Mareedu, R. K., Abdalrahman, I. B., Dharmashankar, K. C., Granada, J. F., Chyou, P. H., Sharma, P. P., Smith, P. N., Hayes, J. J., Greenlee, R. T., & Vidaillet, H. (2010). Atrial Flutter Versus Atrial Fibrillation in a General Population: Differences in Comorbidities Associated With Their Respective Onset. *Clinical Medicine & Research*, 8(1), 1-6. <https://doi.org/10.3121/cmr.2009.851>
- Shah, S. R., Luu, S. W., Calestino, M., David, J., & Christopher, B. (2018). Management of atrial fibrillation-flutter: up to date guideline paper on the current evidence. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 8(5), 269-275. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1514932>
- Raymond-Paquin, A., Andrade, J., & Macle, L. (2019). Catheter ablation: an ongoing revolution. *Journal of Thoracic Disease*, 11(Suppl. 3), S212-S215. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.02.20>
- Hong, K. L., Borges, J., & Glover, B. (2020). Catheter ablation for the management of atrial fibrillation: current technical perspectives. *Open Heart*, 7(1), Article e001207. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2019-001207>
- Brugada, J., Katritsis, D. G., Arbelo, E., Arribas, F., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Calkins, H., Corrado, D., Deffereos, S. G., Diller, G. P., Gomez-Doblas, J. J., Gorenek, B., Gracie, A., Ho, S. Y., Kaski, J. C., Kuck, K. H., Lambiase, P. D., Sacher, F., Sarquella-Brugada, G., Suwalaki, P., ... ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41(5), 655-720. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467>
- Baman, T., Latchamsetty, R., & Oral, H. (2011). Complications of Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*, 4(3), Article 345.



- [21] Kim, D. H., Choi, J. I., Lee, K. N., Ahn, J., Roh, S. Y., Lee, D. I., Shim, J., Kim, J. S., Lim, H. E., Park, S. W., & Kim, Y. H. (2018). Long-term clinical outcomes of catheter ablation in patients with atrial fibrillation predisposing to tachycardia-bradycardia syndrome: a long pause predicts implantation of a permanent pacemaker. *BMC Cardiovascular Disorders*, 18(1), Article 106. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0834-0>
- [22] Song, C., Jin, M. N., Lee, J. H., Kim, I. S., Uhm, J. S., Pak, H. N., Lee, M. H., & Joung, B. (2015). Predictors of Sick Sinus Syndrome in Patients after Successful Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Flutter. *Yonsei Medical Journal*, 56(1), 31-37. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.1.31>
- [23] Kawaji, T., Shizuta, S., Yamagami, S., Aizawa, T., Yoshizawa, T., Kato, M., Yokomatsu, T., Miki, S., Ono, K., & Kimura, T. (2018). Impact of Pre-Existing Bradycardia on Subsequent Need for Pacemaker Implantation After Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*, 82(10), 2493-2499. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0214>
- [24] Kusumoto, F. M., Schoenfeld, M. H., Barrett, C., Edgerton, J. R., Ellenbogen, K. A., Gold, M. R., Goldschlager, N. F., Hamilton, R. M., Joglar, J. A., Kim, R. J., Lee, R., Marine, J. E., McLeod, C. J., Oken, K. R., Patton, K. K., Pellegrini, C. N., Selzman, K. A., Thompson, A., & Varosy, P. D. (2019). 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 140(8), e382-e482. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000628>
- [25] Dakkak, W., & Doukky, R. (2020). *Sick Sinus Syndrome*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470599/>
- [26] Jensen, P. N., Gronroos, N. N., Chen, L. Y., Folsom, A. R., deFilippi, C., Heckbert, S. R., & Alonso, A. (2014). Incidence of and Risk Factors for Sick Sinus Syndrome in the General Population. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(6), 531-538. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.056>
- [27] Boriani, G., & Padeletti, L. (2015). Management of atrial fibrillation in bradyarrhythmias. *Nature Reviews Cardiology*, 12(6), 337-349. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.30>
- [28] Semmler, V., von Krogh, F., Haller, B., Reents, T., Bourier, F., Telishevska, M., Kottmaier, M., Kormmayer, M., Brooks, S., Koch-Büttner, K., Lennerz, C., Brkic, A., Grebmer, C., Blazek, P., Weigand, S., Hessling, G., Kolb, C., & Deisenhofer, I. (2019). The incidence, indications and predictors of acute pacemaker implantation after ablation of persistent atrial fibrillation. *Clinical Research in Cardiology*, 108(6), 651-659. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1393-1>
- [29] Hada, M., Miyazaki, S., Kajiyama, T., Yamaguchi, M., Kusa, S., Nakamura, H., Hachiya, H., Tada, H., Hiraoka, K., & Iesaka, Y. (2019). Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome. *Heart and Vessels*, 34(3), 503-508. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1256-8>
- [30] Semelka, M., Gera, J., & Usman, S. (2013). Sick sinus syndrome: a review. *American family physician*, 87(10), 691-696.
- [31] John, R. M., & Kumar, S. (2016). Sinus Node and Atrial Arrhythmias. *Circulation*, 133(19), 1892-1900. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.116.018011>
- [32] Kezerashvili, A., Krumerman, A. K., & Fisher, J. D. (2008). Sinus Node Dysfunction in Atrial Fibrillation: Cause or Effect? *Journal of Atrial Fibrillation*, 1(3), Article 30.
- [33] Knöll, R., Arras, M., Zimmermann, R., Schaper, J., & Schaper, W. (1994). Changes in gene expression following short coronary occlusions studied in porcine hearts with run-on assays. *Cardiovascular Research*, 28(7), 1062-1069. <https://doi.org/10.1093/cvr/28.7.1062>
- [34] Morishima, I., Morita, Y., Takagi, K., Kanzaki, Y., Kobori, A., Kaitani, K., Inoue, K., Kurotobi, T., Nagai, H., Watanabe, N., Furi, K., Yoshioka, N., Yamauchi, R., Tsuboi, H., & Shizuta, S. (2019). P1038 Device implantation after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation with coexisting sick sinus syndrome: Insights from the Kansai Plus Atrial Fibrillation (KPAF) study. *European Heart Journal*, 40(Suppl. 1), 631. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz747.0629>
- [35] You, B., Li, Z., Su, X., Liu, F., & Wang, B. (2016). Prediction of sinus node dysfunction in patients with paroxysmal atrial fibrillation and sinus pause. *Cardiology Plus*, 1(4), 6-11. <https://doi.org/10.4103/2470-7511.248367>
- [36] Kim, D., Shim, C. Y., Hong, G. R., Cho, I. J., Lee, S. H., Chang, H. J., Lee, S., Ha, J. W., & Chang, B. C. (2018). Sinus node dysfunction after surgical atrial fibrillation ablation with concomitant mitral valve surgery: Determinants and clinical outcomes. *PLOS ONE*, 13(9), Article e0203828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203828>
- [37] Hocini, M., Sanders, P., Deisenhofer, I., Jais, P., Hsu, L. F., Scavée, C., Weerasoriya, R., Raybaud, F., Macle, L., Shah, D. C., Garrigue, S., Le Metayer, P., Clémenty, J., & Haïssaguerre, M. (2003). Reverse Remodeling of Sinus Node Function After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Prolonged Sinus Pauses. *Circulation*, 108(10), 1172-1175. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000090685.13169.07>
- [38] Kistler, P. M., Sanders, P., Fynn, S. P., Stevenson, I. H., Spence, S. J., Vohra, J. K., Sparks, P. B., & Kalman, J. M. (2004). Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(1), 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.044>
- [39] Choudhury, M., Boyett, M. R., & Morris, G. M. (2015). Biology of the Sinus Node and its Disease. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, 4(1), 28-34. <https://doi.org/10.15420/aer.2015.4.1.28>
- [40] Yilmazer, B., Sali, M., Cosan, F., & Cefle, A. (2015). Sinus node dysfunction in adult systemic lupus erythematosus flare: A case report. *Modern Rheumatology*, 25(3), 472-475. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.843744>
- [41] Nakamura, T. (1990). A Clinical Study of Drug-Induced Sinus Node Dysfunction. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi. Japanese Journal of Geriatrics*, 27(2), 193-200. <https://doi.org/10.3143/geriatrics.27.193>
- [42] Ovsyshcher, I. E. (2006). Drug-Induced, Drug-Provoked and Drug-Associated Bradycardia. In A. Raviele (Ed.), *Cardiac Arrhythmias 2005* (pp. 569-574). Springer. [https://doi.org/10.1007/88-470-0371-7\\_69](https://doi.org/10.1007/88-470-0371-7_69)
- [43] Doris, U., Kharche, S., Petkova, M., Borbas, B., Logantha, S., Fedorenko, O., Maczewski, M., Mackiewicz, U., Zhang, Y., Chahal, A., D'Souza, A., Atkinson, A. J., Dobrzynski, H., & Yanni, J. (2019). A sexy approach to pacemaking: differences in function and molecular make up of the sinoatrial node. *Histology and Histopathology*, 34(11), 1255-1268. <https://doi.org/10.14670/HH-18-115>
- [44] Ferrer, M. I. (1968). The Sick Sinus Syndrome in Atrial Disease. *JAMA*, 206(3), 645-646. <https://doi.org/10.1001/jama.1968.03150030101028>
- [45] Turitto, G., Saponieri, C., Onuora, A., & El-Sherif, N. (2007). Prolonged Transient Atrial Electrical Silence Following Termination of Chronic Atrial Tachyarrhythmias. *PACE*, 30(11), 1311-1315. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00863.x>
- [46] Lamas, G. A., Lee, K., Sweeney, M., Leon, A., Yee, R., Ellenbogen, K., Greer, S., Wilber, D., Silverman, R., Marinchak, R., Bernstein, R., Mittleman, R. S., Lieberman, E. H., Sullivan, C., Zorn, L., Flaker, G., Schron, E., Orav, E. J., & Goldman, L. (2000). The Mode Selection Trial (MOST) in sinus node dysfunction: Design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *American Heart Journal*, 140(4), 541-551. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.109652>
- [47] Ishikawa, T., Tsuji, Y., & Makita, N. (2016). Inherited bradyarrhythmia: A diverse genetic background. *Journal of Arrhythmia*, 32(5), 352-358. <https://doi.org/10.1016/j.joa.2015.09.009>
- [48] Ishikawa, T., Ohno, S., Murakami, T., Yoshida, K., Mishima, H., Fukuoka, T., Kimoto, H., Sakamoto, R., Ohkusa, T., Aiba, T., Nogami, A., Sumitomo, N., Shimizu, W., Yoshiura, K. I., Horigome, H., Horie, M., & Makita, N. (2017). Sick sinus syndrome with HCN4 mutations shows early onset and frequent association with atrial fibrillation and left ventricular noncompaction. *Heart Rhythm*, 14(5), 717-724. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.01.020>
- [49] Chang, H. Y., Lin, Y. J., Lo, L. W., Chang, S. L., Hu, Y. F., Li, C. H., Chao, T. F., Yin, W. H., & Chen, S. A. (2013). Sinus node dysfunction in atrial fibrillation patients: the evidence of regional atrial substrate remodeling. *EP Europace*, 15(2), 205-211. <https://doi.org/10.1093/europace/eus219>
- [50] Thorólfsson, R. B., Sveinbjörnsson, G., Aegisdóttir, H. M., Benonisdóttir, S., Stefánsdóttir, L., Ivarsdóttir, E. V., Halldórsson, G. H., Sigurdsson, J. K., Torp-Pedersen, C., Weeke, P. E., Brunak, S., Westergaard, D., Pedersen, O. B., Sørensen, E., Nielsen, K. R., Burgdorf, K. S., Banasik, K., Brumpton, B., Zhou, W., Oddsson, A., ... DBDS Genomic Consortium. (2021). Genetic insight into sick sinus syndrome. *European Heart Journal*, 42(20), 1959-1971. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1108>
- [51] Kitamura, T., Fukamizu, S., Arai, K., Hojo, R., Aoyama, Y., Komiya, K., Sakurada, H., & Hiraoka, M. (2016). Transient sinus node dysfunction following sinus node artery occlusion due to radiofrequency catheter ablation of the septal superior vena cava-right atrium junction. *Journal of Electrocardiology*, 49(1), 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.11.001>
- [52] Chugh, A., Makkar, A., Yen Ho, S., Yokokawa, M., Sundaram, B., Pelosi, F., Jongnarangsin, K., Oral, H., & Morady, F. (2013). Manifestations of coronary arterial injury during catheter ablation of atrial fibrillation and related arrhythmias. *Heart Rhythm*, 10(11), 1638-1645. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.09.001>
- [53] Hayashi, T., Mizukami, A., Kuroda, S., Matsumura, A., Goya, M., & Sasano, T. (2020). Sinus node dysfunction characterized by reduction only in maximum heart rate during exercise after superior vena cava isolation in atrial fibrillation catheter ablation – A potential complication. *HeartRhythm Case Reports*, 6(4), 206-209. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2019.12.012>
- [54] Barra, S., Gopalan, D., Baran, J., Fynn, S., Heck, P., & Agarwal, S. (2018). Acute and sub-acute sinus node dysfunction following pulmonary vein isolation: a case series. *European Heart Journal – Case Reports*, 2(1), Article ytx020. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytx020>

# Артеріальна гіпертензія у дітей і підлітків: сучасний погляд на проблему (огляд літератури). Частина 1

I. В. Шлімкевич \*<sup>A,D</sup>, I. С. Лембрик <sup>E,F</sup>, О. О. Цицюра <sup>B,C</sup>,  
Ю. І. Алексеєва <sup>B,C</sup>, О. В. Жияк <sup>B</sup>

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

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

## Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, діти, епідеміологія, чинники ризику, патогенез.

Запорізький медичний журнал.  
2022. Т. 24, № 2(131).  
С. 248-253

## \*E-mail:

[Chivinna1977@gmail.com](mailto:Chivinna1977@gmail.com)

Проаналізували відомості вітчизняної та закордонної фахової літератури щодо поширеності, причин, механізмів розвитку та критеріїв діагностики артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків.

**Мета роботи** – на підставі огляду сучасних наукових джерел навести дані про епідеміологію, чинники ризику, механізми розвитку та діагностичні критерії артеріальної гіпертензії в дітей і підлітків.

**Матеріали та методи.** Здійснили пошук у наукометричних системах Google Scholar, PubMed, Cochrane Database за 2011–2021 рр., використали ключові слова: епідеміологія, чинники ризику системної артеріальної гіпертензії, механізми розвитку, коронавірусна хвороба, підлітки, критерії діагностики системної артеріальної гіпертензії.

**Висновки.** У наукових джерелах останнього десятиліття визначено основні чинники ризику та найпоширеніші механізми розвитку артеріальної гіпертензії, систематизовано підходи до класифікації, а також діагностичні критерії захворювання в юному віці. Цю патологію останнім часом стали діагностувати частіше в осіб віком до 18 років; за різними даними, ця частота становить від 2 % до 20 % випадків. Зауважимо, що пандемія коронавірусної хвороби внесла свої корективи у вивчення особливостей артеріальної гіпертензії у дітей і дорослих, адже артеріальна гіпертензія була провідним фактором тяжчого перебігу та смертності. Дослідження в цьому напрямі тривають. Значущість окремих патогенетичних факторів у генезі артеріальної гіпертензії в дітей остаточно не з'ясована, а їхній взаємозв'язок із гемодинамічними показниками в дітей і підлітків потребує продовження вивчення. Науковці всього світу акцентують на необхідності своєчасної та ранньої діагностики підвищеного артеріального тиску в дитячому віці, поки процес зворотний, для профілактики ускладнень і тяжчого перебігу хвороби.

## Key words:

hypertension, children, epidemiology, risk factors, pathogenesis.

Zaporozhye medical journal  
2022; 24 (2), 248-253

## Arterial hypertension in children and adolescents: a modern view at the problem (a literature review). Part 1

I. V. Shlimkevych, I. S. Lembryk, O. O. Tsytsiura, Yu. I. Alekseeva, O. V. Zhyliak

The analysis of modern national and foreign literature on the prevalence, causes, mechanisms, and criteria of hypertension in children and adolescents was carried out.

**The aim of the study** was to provide modern data on the epidemiology, risk factors, mechanisms of development and diagnostic criteria for hypertension in children and adolescents, based on a review of scientific sources.

**Materials and methods.** A search was conducted in the scientific-metric systems Google Scholar, PubMed, Cochrane Database from 2011 to 2021 using the following keywords: epidemiology, risk factors for systemic hypertension, mechanisms of development, coronavirus disease, adolescents, criteria for diagnostics of systemic arterial hypertension.

**Conclusions.** Scientific sources of the last decade have identified the main risk factors and the most common mechanisms of hypertension, systematized approaches to classification as well as diagnostic criteria for the disease at a young age. This disease has recently become more common among children younger than 18 years varying from 2 % to 20 % of cases. It is worth noting that the coronavirus pandemic has brought about changes in the study of hypertension in children and adults, serving as a leading factor of severe course and mortality, but research on this matter is currently under way. The significance of certain pathogenetic factors in the genesis of different variants of arterial hypertension in children has not been fully identified up to date, and further study on their relationship with hemodynamic parameters in children and adolescents is needed. Generally, scientists around the world are focusing their attention on early diagnosis of elevated blood pressure in childhood, while the process is reversible, to prevent complications and a more severe course of the disease.

Відомо, що артеріальна гіпертензія (АГ) починається в дитячому віці та посідає одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності [3,6,8,11,12,29]. Щороку реєструють понад 10,2 млн смертей і 208 млн випадків інвалідизувальних ускладнень, спричинених високим артеріальним тиском (АТ) [11,12].

Поруч зі зростанням кількості випадків дитячого ожиріння та підліткової АГ, у країнах із різним рівнем

прибутків експоненційно підвищується частота серцево-судинних, цереброваскулярних і ниркових катастроф у цієї когорти хворих [3,11,27,31]. Учених найбільше непокоїть сукупне збільшення кількості випадків АГ у дитячого населення Китаю та Індії – від 23 % раніше до 50–70 % випадків нині [11,20,22,24,27].

Такий «стрибок» захворюваності в густонаселених країнах світу намагаються пояснити сукупним впливом

несприятливих чинників: надлишкової ваги чи ожиріння, стресу, ниркової чи ендокринної патології, куріння (у підлітків), надмірної інформатизації життєвого простору дитини, несвоєчасної діагностики, не завжди адекватної терапії гіпертензії тощо [3,4,11–13,18,20,23].

Актуальність вивчення цієї проблеми продиктована також пандемією коронавірусної хвороби, адже досить часто йдеться про ускладнений перебіг COVID-19 на тлі АГ у дорослих, що нерідко має фатальні наслідки [19,25]. Нечисленність публікацій про взаємний обтяжливий вплив цих двох захворювань на організм, що розвивається, обґрунтовує необхідність продовження вивчення проблеми в межах педіатрії.

У доступній фаховій літературі обмаль даних щодо номенклатури та поширеності первинної та вторинної АГ дитячого віку, стратифікації чинників ризику, діагностичних критеріїв патології в умовах коморбідності [11,21,27].

## Мета роботи

На підставі огляду сучасних наукових джерел навести дані про епідеміологію, чинники ризику, механізми розвитку та діагностичні критерії артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків.

## Матеріали і методи дослідження

Здійснили пошук у наукометричних системах Google Scholar, PubMed, Cochrane Database за 2011–2021 рр., використали ключові слова: епідеміологія, чинники ризику системної артеріальної гіпертензії, механізми розвитку, коронавірусна хвороба, підлітки, критерії діагностики системної артеріальної гіпертензії.

## Результати

Про світовий масштаб проблеми АГ свідчить хоча б кількість нових випадків захворювання в популяції – понад 1 млрд хворих щороку [6,9,24].

Україна – одна з країн із дуже високою поширеністю патології [2,4]. Проте справжню поширеність АГ у педіатричній популяції нашої країни встановити вкрай складно, зважаючи на доволі вільне трактування терміну «артеріальна гіпертензія» та «передгіпертензія» в юному віці, відсутність багатоцентрових наукових досліджень, низьку настороженість сімейних лікарів і педіатрів щодо скринінгу АГ під час звичайних профілактичних оглядів дітей і підлітків тощо [2,9,13,21,24].

Важливими є відомості фахової літератури щодо епідеміології цього захворювання [3,6,9,10]. На думку різних авторів, поширеність АГ у дітей становить 1–20 % випадків [3,10], частіше патологію діагностують у передпубертатному та пубертатному віці [10]. Так, серед учнів старших класів цей показник становить 18 % [7], а серед хлопців-підлітків сягає 25,1 % [5,6]. Періодичне підвищення АТ виявляють у 8,8 % випадків; як модифікований чинник ризику розвитку АГ в осіб цієї вікової групи на перший план виходить дисліпопротеїнемія – у 22,8 % [5,6,10,21].

За останніми даними, поширеність артеріальної гіпертензії становить майже 3,5 % серед дітей із нормальною масою тіла, 15–25 % – серед пацієнтів із надлишковою вагою [5,6,8,22]. АГ діагностують у половини

хворих на хронічну ниркову недостатність, у 79 % осіб після трансплантації нирок.

Зауважимо: дані щодо епідеміології АГ у населення підліткового віку також доволі неоднорідні. Так, протягом останнього десятиріччя в США стадію періодично підвищеного АТ (передгіпертензію) виявляють у 12,6 % дівчат-підлітків та 19,2 % хлопців; поширеність власне АГ у цій країні становить 5 % серед маленьких пацієнтів [8,12,14]. Серед італійських школярів передгіпертензію та АГ виявляють у 5,2 % і 7,8 % осіб відповідно; серед румунських – у 6,5 % та 9,1 % випадків відповідно; здебільшого це міські жителі чоловічої статі [8,11,12].

За різними даними, частка первинної або есенціальної АГ становить 10–35 % у дітей і підлітків, а вторинної АГ у цих пацієнтів – 65–90 % випадків [6,8]. Майже 90 % немовлят і дітей раннього віку з АГ мають ренальну або реноваскулярну патологію, есенціальна артеріальна гіпертензія домінує в старших вікових групах [5,7,8,11].

За результатами багатоцентрового дослідження, нещодавно здійсненого в Індії, поширеність систолічної та/або діастолічної гіпертензії серед здорових дітей віком 5–15 років становила 23 % випадків, і це викликає певне занепокоєння у фахівців [18,22].

Результати досліджень китайських вчених показали: рівень підвищеного артеріального тиску ( $\geq 95$  перцентиль) виявлено у 18,4 % дітей шкільного віку (6–13 років), частіше у хлопців (20,2 %), і діти віком 10–11 років хворіють частіше [13,27].

В одному з крос-секційних досліджень у Бразилії, де брали участь 794 дитини віком 6–13 років, зареєстрували 7 % випадків гіпертензії [12], а в Японії цей показник становив 15,9 % [11].

Дослідження, здійснені в Україні академіком В. Г. Майданником і співавт., показали: підвищення АТ виявляють у 25,1 % хлопців і 11,0 % дівчат. З віком у підлітків частіше діагностують АГ, ніж стадію підвищеного АТ [5].

Відсутність єдиних критеріїв визначення рівня АТ не дає змоги реально оцінити ситуацію з поширеністю АГ у дітей і підлітків [8,17,29]. Таку тенденцію спостерігають і в Україні, й у світі; це ускладнює діагностику патології та контроль за ефективністю вжитих терапевтичних і лікувальних заходів [11,15].

За сучасними уявленнями, нормальним у дітей і підлітків вважають систолічний (АТс) і діастолічний (АТд) тиск, рівень якого нижчий за 90 перцентиль кривої розподілу АТ у популяції для відповідного віку, статі та зросту. АТ у межах 90–95 перцентилів вважають високим нормальним, але діти, котрі мають АТ у цьому діапазоні, є групою ризику щодо розвитку АГ. Як мінімум триразове визначення АТ у межах 95 перцентилю і більше дає підстави констатувати в дитини АГ [2,11,13,15,21,28].

Гіпертензію білого халата (White Coat Hypertension – WCH) трактують як АТ  $\geq 95$  перцентиль, зазвичай виміряний у кабінеті лікаря, і при цьому становить  $< 95$  перцентиль за умови вимірювання АТ поза лікарняною установою. Вважають, що така гіпертензія є більш діагностично значущою у педіатричній популяції, ніж есенціальна АГ [5,9–11].

Зазвичай гіпертензію білого халата визначають за допомогою амбулаторного моніторингу артеріального

**Таблиця 1.** Найчастіші причини АГ у дітей і підлітків (Brewer E. D., Swartz S.J., 2016)

Вік	Найпоширеніші причини АГ
Новонароджені	<ul style="list-style-type: none"> <li>– тромбоз або емболія ниркової артерії;</li> <li>– тромбоз ниркової вени;</li> <li>– вроджені аномалії розвитку нирок (мальформації);</li> <li>– коарктація аорти;</li> <li>– стеноз ниркової артерії;</li> <li>– бронхолегенева дисплазія.</li> </ul>
3 періоду новонародженості до 6 років	<ul style="list-style-type: none"> <li>– паренхіматозні ураження нирок;</li> <li>– стеноз ниркової артерії;</li> <li>– коарктація аорти;</li> <li>– приймання медикаментів (кортикостероїдів, бета-2-агоністів короткої дії, псевдофедрину);</li> <li>– ендокринні причини (хвороба або синдром Іценка–Кушинга, тиреотоксикоз тощо).</li> </ul>
6–10 років	<ul style="list-style-type: none"> <li>– паренхіматозні ураження нирок;</li> <li>– коарктація аорти;</li> <li>– приймання медикаментів (кортикостероїдів, бета-2-агоністів короткої дії, псевдофедрину);</li> <li>– ендокринні причини (хвороба або синдром Іценка–Кушинга, тиреотоксикоз тощо).</li> </ul>
Підлітковий вік	<ul style="list-style-type: none"> <li>– первинна артеріальна гіпертензія;</li> <li>– паренхіматозні ураження нирок;</li> <li>– зловживання певними психотропними або наркотичними речовинами (кокаїн, амфетамін, метамфетаміни, фенциклідин, метилфенідат, кофеїн);</li> <li>– вагітність;</li> <li>– ендокринні захворювання (хвороба або синдром Іценка–Кушинга, тиреотоксикоз тощо);</li> </ul>

тиску (АТМ), коли високі рівні АТ не перевищують 25 % добового часу [8,11,24,30,31].

Масковану АГ визначають за результатами амбулаторного вимірювання АТ, навіть незважаючи на нормальний офісний АТ [8,11]. Пацієнти з ожирінням і хворі з вторинними формами АГ, особливо з хронічною хворобою нирок, мають у разі вищій ризик розвитку маскованої артеріальної гіпертензії.

Розрізняють також первинну (есенціальну) та вторинну (симптоматичну) АГ [8–10].

Первинна АГ (есенціальна АГ, гіпертонічна хвороба) – хронічне системне мультифакторне захворювання, що супроводжується підвищенням і систолічного, і діастолічного артеріального тиску, як правило, з невідомих причин [11,28]. Діти із первинною АГ зазвичай мають надлишкову вагу чи ожиріння, обтяжений спадковий анамнез і характерне підвищення саме систолічного АТ [17,20,28].

Більшого діагностичного значення для педіатрів і сімейних лікарів набуває вторинна АГ, зумовлена патологічними процесами у різних органах і системах (табл. 1) [3,10,11,17].

В Україні діє класифікація первинної АГ у дітей і підлітків за В. Г. Майдаником (2006). За цією класифікацією, у дітей і підлітків розрізняють лабільну, стабільну АГ і гіпертонічну хворобу (ГХ) [5,8,9].

Лабільна АГ – клініко-патогенетична форма первинної АГ, що характеризується нестійким періодичним підвищенням АТс здебільшого вдень. Під час разових вимірювань періодично реєструють АТс вище за 95 центиль, періодично – нормальний тиск. За результатами добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ), індекс часу АТс переважно в денний час вищий за 25 %, але нижчий ніж 60 %, підвищена варіабельність АТ [5,7,8,30,31].

Стабільна АГ – клініко-патогенетична форма первинної АГ, для якої характерне стійке підвищення АТс, інколи АТд у денний час, часто – вночі [25,27,31]. Критерії стабільної АГ I ступеня – регулярне (3 і більше візити до лікаря) підвищення АТс і/або АТд понад 95 центиль, але менше ніж 95 центиль + 10 мм рт. ст.; перевищення середньодобового та/або середньоденного АТс і/або АТд значення 95 центиль; значення індексу часу АТс і/або АТд переважно в денний час – 60–80 % за даними ДМАТ [5,7,9,10,31].

Зауважимо, що діагноз ГХ встановлюють лише у підлітків віком 16 років і більше, якщо первинна АГ зберігається понад 1 рік або в разі первинного ураження органів-мішеней (серця, нирок, судин головного мозку та сітківки) [7,11,29]. ГХ частіше виникає на тлі надмірної активності симпатoadреналової та/або ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), ендотеліальної дисфункції (ЕД) і призводить до гіпертензивного ураження органів-мішеней [7,10,16,30,31].

Критерії стабільної АГ II ступеня – під час разових вимірювань регулярно (3 і більше візити до лікаря) фіксують підвищення АТс і/або АТд понад 95 центиль, але менше ніж 95 центиль + 10 мм рт. ст.; за даними ДМАТ, середньодобовий і/або середньоденний АТс і/або АТд перевищує значення 95 центиль + 10 мм рт. ст.; індекс часу АТс – 80–100 % [2,5,7,9,10,30,31].

У 2017 р. фахівці Американської педіатричної академії (American Academy of Pediatrics – AAP) видали нові клінічні рекомендації щодо скринінгу та контролю високого АТ у дітей і підлітків (AAP CPG), які належить оцінити та впровадити у практику [6,12,17,21]. Суттєві зміни порівняно з попередніми рекомендаціями:

1) заміна терміну «передгіпертензія» поняттям «підвищений артеріальний тиск»;

2) презентація нових таблиць нормативного дитячого артеріального тиску на основі даних пацієнтів із нормальною вагою;

3) наведено спрощену скринінгову таблицю для визначення АТ у дітей і підлітків;

4) класифікація АТ у підлітків  $\geq 13$  років, що узгоджується з рекомендаціями Американської кардіологічної асоціації та Американського коледжу кардіологів, розробленими для моніторингу АТ у дорослих;

5) рекомендації щодо скринінгу АТ лише під час профілактичних відвідувань лікаря;

6) впорядкування рекомендації щодо первинного оцінювання та лікування атипичного перебігу АГ;

7) розширення ролі амбулаторного моніторингу АТ у діагностиці та лікуванні дитячої гіпертензії;

8) перегляд рекомендацій щодо виконання ехокардіографії для оцінювання нещодавно діагностованої гіпертонії у педіатричних пацієнтів (як правило, тільки перед початком приймання ліків), а також перегляд кінцевих рекомендацій щодо виявлення та менеджменту гіпертрофії лівого шлуночка у дітей, які хворі на АГ [5,8–10].

Етіологію та патогенез АГ і в дітей, і в дорослих вивчено недостатньо [1,5,9,17,26,29,31].

Фізіологічно рівень АТ забезпечується периферійним опором судин, станом судинної стінки, насосною функцією серця та об'ємом крові, що циркулює [10]. Регуляцію

співвідношення цих чотирьох факторів виконують нервова й гуморальна ланки, й у здорової людини вазопресорні впливи врівноважені вазодилатуючими [6,9,10,13].

За сучасними уявленнями, виражене коливання АТ є наслідком розладу нейровегетативної регуляції судинного тону, характеризує високу реактивність судинної стінки й опосередковано свідчить про зміну функції ендотелію [6,8,11]. З прогресуванням АГ поступово відбуваються істотніші структурно-функціональні зміни клітинних мембран ендотелію, внаслідок чого виникає АГ [1,8,10,19].

Стійке підвищення АТ виникає внаслідок перенапруження та/або виснаження психічної діяльності, під впливом сукупної дії психоемоційних стресогенних чинників, призводячи до порушення коркової та підкоркової регуляції вазомоторних і нейроендокринних механізмів контролю АТ. Зазвичай це відбувається на тлі надмірної активності симпатoadреналової системи або РААС, а також при ЕД [1,3,26].

Беззаперечно, АГ – мультифакторне захворювання. Провідну роль у формуванні АГ, на думку експертів ВООЗ, відіграють такі чинники ризику: передчасні пологи; недоношеність, затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) та вроджені вади розвитку; вік, стать, генетична схильність, черепно-мозкові травми та травми живота в анамнезі; малорухливий спосіб життя та стрес, надлишок солі в раціоні, дієта з низьким вмістом кальцію; цукровий діабет, зміна ваги; гіподинамія та надмірне фізичне навантаження; шкідливі звички (вживання алкоголю, куріння); порушення дихання під час сну; приймання певних ліків (антидепресантів, стероїдних і нестероїдних протизапальних засобів), обтяжена спадковість (гіпертонічна хвороба, метаболічні захворювання в батьків чи найближчих родичів) тощо [3,5,7,8,10,12,13,22,26].

У дітей раннього віку АГ може бути одним із провідних клінічних симптомів ниркової патології (гломерулонефриту, рефлюкс-нефропатії, паренхіматозних уражень нирок і пухлин Вільямса, інфекцій сечовивідних шляхів) [3,5,7,8,10–13,26]. Окремі повідомлення в науковій літературі підтверджують: підвищення АГ у неонатальному віці може бути наслідком АГ у матері, приймання стероїдів під час вагітності, призначення індометацину новонародженому, катетеризації пупкової артерії тощо [3].

Особливу увагу в генезі АГ у дітей приділяють надмірній вазі, що є одним із факторів у низці метаболічних порушень, які врешті призводять до підвищення АТ. Доведено, що майже 70 % випадків уперше виявленої АГ асоційовані зі збільшенням маси тіла або власне ожирінням [4,13,18,23,26]. Факт сімейної схильності до АГ підтверджено у практичних спостереженнях: у понад 30 % підлітків із родин, члени якої страждають на ГХ, реєструють підвищення систолічного та діастолічного тиску [3,11].

Виявили сімейну схильність до гіпертонічного нефроангіосклерозу та розвитку мікроальбумінурії. Так, у дітей із нормальним рівнем АТ, батьки яких страждають на АГ, зареєстрували зниження ниркового функціонального резерву, підвищення середньої швидкості екскреції альбумінів із сечею та збільшення мікроальбумінемії [3,26]. У 87–90 % дітей з есенціальною АГ є родичі, в яких виявляють підвищення АТ. При вторинній АГ підвищення АТ визначають у 46–49 % найближчих родичів [3].

Доведено асоціативний зв'язок АГ із носійством генів гістосумісності HLA A11 і B22 [3]. Генетичні чинники визначають до 38 % фенотипової мінливості систолічного, до 42 % – діастолічного артеріального тиску [11]. Встановили: в осіб зі спадковою схильністю до АГ уже в підлітковому віці реєстрували низьку стійкість до гіпоксії, що є прогностичним фактором розвитку підвищення АТ [5,7,8,10,12,13].

Визначальну роль у виникненні та прогресуванні АГ різного ґенезу відіграє ендотеліальна дисфункція [3,10,11,26]. Відомо, що ЕД – дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних чинників і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів [10,16].

Доведена роль зміни функціонального стану ендотелію при АГ, що проявляється дисбалансом між вазоконстрикторними та вазодилатуючими факторами регуляції судинного тону, порушенням трофіки судинної стінки, збільшенням агрегації тромбоцитів і посиленням проліферації судинної стінки [13]. Найбільш значущі патогенетичні механізми порушення функції судинного ендотелію – порушення метаболізму оксиду азоту (NO), ендотеліну-1 (ET-1), васкулоендотеліального фактора росту [1,10,16].

Один із факторів ґенезу АГ – дисліпідемія, що реалізується шляхом впливу на судинну стінку, оскільки окислені ліпопротеїди низької щільності викликають апоптоз клітин судин і вазоконстрикторні реакції [1,17,23]. У фаховій літературі останнього десятиліття широко обговорюють роль змін метаболізму жирних кислот та ейкозаноїдів у патогенезі АГ та її ускладнень [1,10].

Особливої уваги в генезі АГ у дітей і підлітків заслуговує активація РААС [10,11]. Так, стимуляція АТ-рецепторів 1 типу призводить до збільшення секреції ET-1 (одного з найсильніших вазоконстрикторів), зменшення секреції реніну, збільшення вивільнення вазопресину й альдостерону, затримки натрію, посилення симпатичної активності, підвищення скоротливої функції серця, гіпертрофії міокарда та формування кардіального фіброзу [10,18,24]. Ангіотензин II регулює не тільки експресію молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1, P-selectin), але й секрецію цитокінів, хемокинів і факторів росту судинної стінки, бере участь в активації системи комплемента та розвитку атеросклерозу [10,18].

Упродовж останніх 20 років патогенез серцево-судинних захворювань визначають як так званий серцево-судинний континуум: такі фактори ризику, як АГ, гіперхолестеринемія, цукровий діабет і куріння спричиняють розвиток ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу, ураження органів-мішеней, що виявляється клінічно як ішемічна хвороба серця та серцева недостатність. РААС, а також процеси запалення, що виникли за її участі, відіграють ключову роль на кожній стадії серцево-судинного континууму [1,10,17].

Новітні дані вказують на істотний вплив АГ на перебіг коронавірусної хвороби. З початку 2021 року Центри з контролю та профілактики хвороб США (CDC) трактують АГ як незалежний чинник ускладненого перебігу інфекції, викликаной SARS-COV-2 [19,25].

За даними Італійського інституту здоров'я, що базуються на історіях хвороби 355 пацієнтів, які померли від ускладнень, спричинених коронавірусною хворобою, гіпертензія діагностована в 76 % випадків як основне коморбідне захворювання та значущий чинник ризику

смертності, як і цукровий діабет. Це підтверджено в низці проспективних наукових досліджень, що здійснені протягом цих двох років [19,25].

Як відомо, вірус SARS-CoV-2 зв'язується з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2) через його спайковий (S) білок, щоб забезпечити краще проникнення в клітини господаря [25]. Цей комплекс знає ендцитозу, що призводить до зниження регуляції названого рецептора та місцевого накопичення ангіотензину II [19,25]. Тяжка дихальна недостатність – характерна риса COVID-19 у дорослих, головна причина місцевої активації РААС, що зумовлює вищий коефіцієнт летальності та визначена як механізм тяжкого ураження легень [19].

## Висновки

1. Гостро постає необхідність перегляду вітчизняних протоколів щодо номенклатури АГ у педіатрії, а також класифікації, дефініції, клінічних особливостей, підходів до діагностики та лікування захворювання.

2. Значущість окремих патогенетичних факторів у генезі артеріальної гіпертензії в дітей остаточно не з'ясована, а їхній взаємозв'язок із гемодинамічними показниками у дітей і підлітків потребує продовження вивчення.

3. Науковці всього світу акцентують на необхідності своєчасної та ранньої діагностики підвищеного артеріального тиску в дитячому віці, поки процес зворотний, для профілактики ускладнень і тяжкого перебігу хвороби.

4. Зауважимо, що пандемія коронавірусної хвороби внесла свої корективи у вивчення особливостей артеріальної гіпертензії в дітей і дорослих, адже артеріальна гіпертензія була провідним фактором тяжкого перебігу та смертності. Дослідження в цьому напрямі тривають.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflict of interests:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 17.09.2021

Прийнято до друку / Accepted: 23.09.2021

## Відомості про авторів:

Шлімкевич І. В., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-4094-2794](https://orcid.org/0000-0002-4094-2794)

Лембрик І. С., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0001-7584-7407](https://orcid.org/0000-0001-7584-7407)

Цицюра О. О., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-3726-6465](https://orcid.org/0000-0002-3726-6465)

Алексеева Ю. І., канд. мед. наук, доцент каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0002-6279-9992](https://orcid.org/0000-0002-6279-9992)

Жилияк О. В., канд. мед. наук, асистент каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.  
ORCID ID: [0000-0003-2350-3375](https://orcid.org/0000-0003-2350-3375)

## Information about authors:

Shlimkevych I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Lembryk I. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Tsytysyura O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Alekseieva Yu. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Zhyliak O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- Гищак Т. В., Марушко Ю. В. Фази адаптації у дітей із первинною артеріальною гіпертензією. *Современная педиатрия*. 2016. № 7. С. 88-93. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.79.88>
- Ковальчук Т. А., Боярчук О. Р. Особливості добового ритму артеріального тиску у дітей із вазовагальними синкопе. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2020. № 1. С. 10-16. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11477>
- Артериальная гипертензия у подростков: факторы стабилизации и прогрессирования / Н. М. Коренев и др. *Здоровье ребенка*. 2014. № 3. С. 6-11.
- Поширеність надлишкової маси тіла та підвищеного артеріального тиску серед школярів різних регіонів України / В. Г. Майданник та ін. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013. Т. 3. № 1. С. 33-39.
- Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків (методичні рекомендації) (189.13/26.14) / В. Г. Майданник та ін. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. Т. 6. № 1. С. 109-127.
- Марушко Ю. В., Гищак Т. В. Аналіз і перспективи нових клінічних рекомендацій ААР (2017) скринінгу і контролю високого артеріального тиску у дітей та підлітків. *Современная педиатрия*. 2018. № 4. С. 27-39. <https://doi.org/10.15574/sp.2018.92.27>
- Матюха Л. Ф., Орловська Н. В., Маяцька О. В. Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків: фактори ризику, аспекти діагностики та основи профілактики. *Сімейна медицина*. 2015. № 6. С. 131-135.
- Артеріальна гіпертензія у дітей / М. С. Фесенко та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Т. 2. № 1. С. 34-37.
- Хайтович М. В. Діагностика артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків. *Здоров'я України*. 2014. № 1 (Педіатрія). С. 38-39.
- Шлімкевич І. В. Епідеміологія, номенклатура та механізми розвитку артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків. *Галицький лікарський вісник*. 2011. Т. 18. № 1. С. 163-166.
- Ashraf M., Irshad M., Parry N. A. Pediatric hypertension: an updated review. *Clinical Hypertension*. 2020. Vol. 26. Issue 1. P. 22. <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00156-w>
- Bell C. S., Samuel J. P., Samuels J. A. Prevalence of Hypertension in Children. *Hypertension*. 2019. Vol. 73. Issue 1. P. 148-152. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11673>
- Race and Obesity in Adolescent Hypertension / E. L. Cheung et al. *Pediatrics*. 2017. Vol. 139. Issue 5. P. e20161433. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1433>
- Dadlani A., Madan K., Sawhney J. P. S. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Indian Heart Journal*. 2019. Vol. 71. Issue 1. P. 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.11.015>
- Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents / J. T. Flynn et al. *Pediatrics*. 2017. Vol. 140. Issue 3. P. e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>
- Endothelial function in children with white-coat hypertension / A. Jurko Jr et al. *Heart and Vessels*. 2018. Vol. 33. Issue 6. P. 657-663. <https://doi.org/10.1007/s00380-017-1107-z>
- Gökner N., Çalişkan S. New guidelines for the diagnosis, evaluation, and treatment of pediatric hypertension. *Turk Pediatri Arsivi*. 2020. Vol. 55. Issue 1. P. 11-22. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.92679>
- Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors / R. Kelishadi, P. Mirmoghtadaee, H. Najafi, M. Keikha. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2015. Vol. 20. Issue 3. P. 294-307.
- Lifestyle, psychological, socioeconomic and environmental factors and their impact on hypertension during the coronavirus disease 2019 pandemic / R. Kreutz et al. *Journal of Hypertension*. 2021. Vol. 36. Issue 6. P. 1077-1089. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002770>
- Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries / K. T. Mills et al. *Circulation*. 2016. Vol. 134. Issue 6. P. 441-450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
- Sinha R., Saha A., Samuels J. American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guidelines for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents: What is New? *Indian Pediatrics*. 2019. Vol. 56. Issue 4. P. 317-321.
- Prevalence and determinants of hypertension in apparently healthy schoolchildren in India: A multi-center study / R. Narang et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018. Vol. 25. Issue 16. P. 1775-1784. <https://doi.org/10.1177/2047487318790056>
- Excess Weight, Anthropometric Variables and Blood Pressure in Schoolchildren aged 10 to 18 years / V. A. Schommer et al. *Arquivos*

- Brasileiros de Cardiologia*. 2014. Vol. 102. Issue 4. P. 312-318. <https://doi.org/10.5935/abc.20140038>
- [24] Siddiqui S., Malatesta-Muncher R. Hypertension in Children and Adolescents: A Review of Recent Guidelines. *Pediatric Annals*. 2020. Vol. 49. Issue 6. P. e250-e257. <https://doi.org/10.3928/19382359-20200513-01>
- [25] Surma S., Romańczyk M., Łabuzek K. Coronavirus SARS-Cov-2 and arterial hypertension – facts and myths. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2020. Vol. 48. Issue 285. P. 195-198.
- [26] Childhood to Early-Midlife Systolic Blood Pressure Trajectories: Early-Life Predictors, Effect Modifiers, and Adult Cardiovascular Outcomes / R. F. Theodore et al. *Hypertension*. 2015. Vol. 66. Issue 6. P. 1108-1115. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05831>
- [27] Prevalence and Correlates of Elevated Blood Pressure in Chinese Children Aged 6-13 Years: a Nationwide School-Based Survey / Y. Zhai et al. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2015. Vol. 28. Issue 6. P. 401-409. <https://doi.org/10.3967/bes2015.057>
- [28] Ambulatory blood pressure monitoring in children suffering from orthostatic hypertension / Y. Zhixiang et al. *BioMedical Engineering OnLine*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 129. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0530-4>
- [29] Pharmacological Treatment of Arterial Hypertension in Children and Adolescents: A Network Meta-Analysis / J. Burrello et al. *Hypertension*. 2018. Vol. 72. Issue 2. P. 306-313. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10862>
- [30] Tran A. H., Urbina E. M. Hypertension in children. *Current Opinion in Cardiology*. 2020. Vol. 35. Issue 4. P. 376-380. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000744>
- [31] Rascher W., Paech C. Arterial Hypertension in Children. *Pediatric Pharmacotherapy. Handbook of Experimental Pharmacology* / eds. W. Kiess, M. Schwab, J. van den Anker. Springer, Cham, 2020. Vol. 261. P. 193-208. [https://doi.org/10.1007/164\\_2020\\_359](https://doi.org/10.1007/164_2020_359)
- [1] Hyschak, T. V., & Marushko, Iu. V. (2016). Fazy adaptatsii u ditei iz pervynnoi arterialnoi hipertenziiu [Adaptation phase in children with primary hypertension]. *Sovremennaya pediatriya*, (7), 88-93. <https://doi.org/10.15574/SP.2016.79.88> [in Ukrainian].
- [2] Kovalchuk, T. A., & Boyarchuk, O. R. (2020). Osoblyvosti dobovoho rytmu arterialnogo tysku u ditei iz vazovahalnymy synkope [The features of the circadian rhythm of blood pressure in children with vasovagal syncope]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii*, (1), 10-16. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11477> [in Ukrainian].
- [3] Korenev, N. M., Bogmat, L. F., Nosov, Ye. M., Yakovleva, I. M., Nikonova, V. V., & Bessonova, I. N. (2014). Arterial'naya gipertenziya u podrostkov: faktory stabilizatsii i progressirovaniya [Arterial hypertension in adolescents: factors of stabilization and progression]. *Zdorov'e rebenka*, (3), 6-11. [in Russian].
- [4] Maydannik, V. G., Haytovych, N. V., Pavlyshyn, G. A., Ivanko, A. G., Nechytaylo, Yu. N., & Ocheretko, V. V. (2013). Poshyrenist nadyshkovoi masy tila ta pidvyshchenoho arterialnogo tysku sered shkolariv ryznykh rehioniv Ukrainy [Prevalence of overweight and high blood pressure among schoolchildren in different regions of Ukraine]. *Mezhdunarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii*, 3(1), 33-39. [in Ukrainian].
- [5] Maidannik, V. H., Khaivoych, M. V., Hlibova, L. P., Misiura, L. I., Terletskyi, R. V., Sukhodolska, E. S., & Prokhorovych, T. P. (2014). Diahnostyka ta likuvannia arterialnoi hipertenzii u ditei i pidlitkiv (metodychni rekomendatsii) (189.13/26.14) [Diagnosis and treatment of arterial hypertension in children and adolescents (guidelines) (189.13/26.14)]. *Mezhdunarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii*, 6(1), 109-127 [in Ukrainian].
- [6] Marushko, Yu. V., & Hyschak, T. V. (2018). Analiz i perspektivy novykh klinichnykh rekomendatsii AAP (2017) skryninhu i kontroliu vysokoho arterialnogo tysku u ditei ta pidlitkiv [Analysis and prospects of new clinical guidelines AAP(2017) for screening and control of high blood pressure in children and adolescents]. *Sovremennaya pediatriya*, (4), 27-39. <https://doi.org/10.15574/sp.2018.92.27> [in Ukrainian].
- [7] Matukha, L. F., Orlovskaya, N. V., & Mayatska, O. V. (2015). Arterialna gipertenzia u ditei ta pidlitkiv: factory ryzyku, aspekty diagnostyky ta osnovy profylaktyky [Arterial Hypertension for children and teenagers: risk factors, diagnostic aspects and prophylaxis bases]. *Simeina medytsyna*, (6), 131-135. [in Ukrainian].
- [8] Fesenko, M. Ye., Zuzina, L. S., Kozakevych, V. K., Kabyka, T. V., & Pavlenko, V. A. (2016). Arterialna hipertenzia u ditei [Arterial hypertension in children]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 2(1), 34-37. [in Ukrainian].
- [9] Khaivoych, M. V. (2014). Diahnostyka arterialnoi hipertenzii u ditei ta pidlitkiv [Diagnosis of hypertension in children and adolescents]. *Zdorovia Ukrainy*, (1. Pediatriia), 38-39. [in Ukrainian].
- [10] Shlimkevych, I. V. (2011). Epidemiologia, nomenklatura ta mekhanizmy rozvytku arterialnoi hipertenzii u ditei ta pidlitkiv [Epidemiology, Nomenclature and Mechanisms of Development of Arterial Hypertension in Children and Adolescents]. *Halytskyi likarskyi visnyk*, 18(1), 163-166. [in Ukrainian].
- [11] Ashraf, M., Irshad, M., & Parry, N. A. (2020). Pediatric hypertension: an updated review. *Clinical Hypertension*, 26(1), Article 22. <https://doi.org/10.1186/s40885-020-00156-w>
- [12] Bell, C. S., Samuel, J. P., & Samuels, J. A. (2019). Prevalence of Hypertension in Children. *Hypertension*, 73(1), 148-152. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11673>
- [13] Cheung, E. L., Bell, C. S., Samuel, J. P., Poffenbarger, T., Redwine, K. M., & Samuels, J. A. (2017). Race and Obesity in Adolescent Hypertension. *Pediatrics*, 139(5), Article e20161433. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1433>
- [14] Dadlani, A., Madan, K., & Sawhney, J. P. S. (2019). Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Indian Heart Journal*, 71(1), 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.11.015>
- [15] Flynn, J. T., Kaelber, D. C., Baker-Smith, C. M., Blowey, D., Carroll, A. E., Daniels, S. R., de Ferranti, S. D., Dionne, J. M., Falkner, B., Flinn, S. K., Gidding, S. S., Goodwin, C., Leu, M. G., Powers, M. E., Rea, C., Samuels, J., Simasek, M., Thaker, V. V., Urbina, E. M., & SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. (2017). Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 140(3), Article e20171904. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>
- [16] Jurko, A., Jr, Jurko, T., Minarik, M., Mestaniik, M., Mestaniikova, A., Micieta, V., Visnovcova, Z., & Tonhajzerova, I. (2018). Endothelial function in children with white-coat hypertension. *Heart and Vessels*, 33(6), 657-663. <https://doi.org/10.1007/s00380-017-1107-z>
- [17] Göknaar, N., & Çalişkan, S. (2020). New guidelines for the diagnosis, evaluation, and treatment of pediatric hypertension. *Türk Pediatri Arsivi*, 55(1), 11-22. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2020.92679>
- [18] Kelishadi, R., Mirmoghataee, P., Najafi, H., & Keikha, M. (2015). Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with cardio-metabolic risk factors. *Journal of Research in Medical Sciences*, 20(3), 294-307.
- [19] Kreutz, R., Dobrowolski, P., Prejbsiz, A., Algharably, E., Bilo, G., Creutzig, F., Grassi, G., Kotsis, V., Lovic, D., Lurbe, E., Modesti, P. A., Pappacogli, M., Parati, G., Persu, A., Polonia, J., Rajzer, M., de Timary, P., Weber, T., Weisser, B., Tsioufis, K., ... European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review. (2021). Lifestyle, psychological, socioeconomic and environmental factors and their impact on hypertension during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Journal of Hypertension*, 39(6), 1077-1089. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002770>
- [20] Mills, K. T., Bundy, J. D., Kelly, T. N., Reed, J. E., Kearney, P. M., Reynolds, K., Chen, J., & He, J. (2016). Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*, 134(6), 441-450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
- [21] Sinha, R., Saha, A., & Samuels, J. (2019). American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guidelines for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents: What is New? *Indian Pediatrics*, 56(4), 317-321.
- [22] Narang, R., Saxena, A., Desai, A., Ramakrishnan, S., Thangjam, R. S., Kulkarni, S., Narvekar, K., E Costa, A., Dias, A., Sukharamwala, R., & Cleland, J. (2018). Prevalence and determinants of hypertension in apparently healthy schoolchildren in India: A multi-center study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 25(16), 1775-1784. <https://doi.org/10.1177/2047487318790056>
- [23] Schommer, V. A., Barbiero, S. M., Cesa, C. C., Oliveira, R., Silva, A. D., & Pellanda, L. C. (2014). Excess Weight, Anthropometric Variables and Blood Pressure in Schoolchildren aged 10 to 18 years. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 102(4), 312-318. <https://doi.org/10.5935/abc.20140038>
- [24] Siddiqui, S., & Malatesta-Muncher, R. (2020). Hypertension in Children and Adolescents: A Review of Recent Guidelines. *Pediatric Annals*, 49(6), e250-e257. <https://doi.org/10.3928/19382359-20200513-01>
- [25] Surma, S., Romańczyk, M., & Łabuzek, K. (2020). Coronavirus SARS-Cov-2 and arterial hypertension – facts and myths. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 48(285), 195-198.
- [26] Theodore, R. F., Broadbent, J., Nagin, D., Ambler, A., Hogan, S., Ramrakha, S., Cutfield, W., Williams, M. J., Harrington, H., Moffitt, T. E., Caspi, A., Milne, B., & Poulton, R. (2015). Childhood to Early-Midlife Systolic Blood Pressure Trajectories: Early-Life Predictors, Effect Modifiers, and Adult Cardiovascular Outcomes. *Hypertension*, 66(6), 1108-1115. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05831>
- [27] Zhai, Y., Li, W. R., Shen, C., Qian, F., & Shi, X. M. (2015). Prevalence and Correlates of Elevated Blood Pressure in Chinese Children Aged 6-13 Years: a Nationwide School-Based Survey. *Biomedical and Environmental Sciences*, 28(6), 401-409. <https://doi.org/10.3967/bes2015.057>
- [28] Zhixiang, Y., Cheng, W., Jibing, X., Bisheng, G., Ming, X., & Deyu, L. (2018). Ambulatory blood pressure monitoring in children suffering from orthostatic hypertension. *BioMedical Engineering OnLine*, 17(1), Article 129. <https://doi.org/10.1186/s12938-018-0530-4>
- [29] Burrello, J., Erhardt, E. M., Saint-Hilary, G., Veglio, F., Rabbia, F., Mulatero, P., Monticone, S., & D'Ascenzo, F. (2018). Pharmacological Treatment of Arterial Hypertension in Children and Adolescents: A Network Meta-Analysis. *Hypertension*, 72(2), 306-313. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10862>
- [30] Tran, A. H., & Urbina, E. M. (2020). Hypertension in children. *Current Opinion in Cardiology*, 35(4), 376-380. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000744>
- [31] Rascher, W., & Paech, C. (2020). Arterial Hypertension in Children. In W. Kiess, M. Schwab & J. van den Anker (Eds.), *Pediatric Pharmacotherapy. Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 261, pp. 193-208). Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/164\\_2020\\_359](https://doi.org/10.1007/164_2020_359)

## Ідіопатичний гранулематозний мастит: клінічний випадок та огляд літератури

О. В. Шуліга-Недайхлебова <sup>1</sup>\*, А. В. Ковальова <sup>2</sup>, П. В. Кузик <sup>1</sup>,  
О. О. Саламаха <sup>2</sup>, Н. М. Зохнюк <sup>1</sup>, О. М. Шуль <sup>1</sup>, Р. П. Юзьків <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, <sup>2</sup>Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг», 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

### Ключові слова:

молочні залози, гранулематозний мастит, морфологія, діагноз, консервативне лікування.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 254-262

\*E-mail: o.shuliga@oberig.ua

Ідіопатичний гранулематозний мастит (ІГМ) – рідкісне доброякісне хронічне запальне захворювання молочної залози з невідомою етіологією, що характеризується наявністю стерильних неказеозних гранулом і формуванням мікроабсцесів у часточках молочної залози. Точна поширеність цієї патології не відома. Передусім це пов'язано з доволі малою кількістю зареєстрованих випадків, а також зі складною діагностикою.

**Мета роботи** – висвітлити клінічний досвід ведення пацієнтки з ІГМ, роз'яснити роль патоморфологічного дослідження в діагностичному пошуку, обговорити диференційну діагностику та лікувальні модальності за даними англomовних фахових джерел.

Під час звернення в клініку пацієнтка скаржилася на біль у правій молочній залозі. На час огляду на межі внутрішніх квадрантів правої молочної залози виявлено безболісне утворення до 2,5 см у діаметрі щільної кам'янистої консистенції без чітких контурів. Пацієнтка пройшла низку досліджень: УЗД, МСКТ, мамографію, МРТ, – які вказували на діагноз злоякісного новоутворення. Остаточне рішення під час встановлення діагнозу залежало від результатів подвійного верифікованого патогістологічного дослідження з виключенням інших патологій. Зважаючи на молодий вік хворої, успішний досвід консервативного ведення пацієнток, що висвітлений у світовій науковій літературі, можливі косметичні ефекти після хірургічного лікування, ухвалили рішення про медикаментозне лікування цитостатиками та глюкокортикоїдами. Під час повторної консультації мамолога в динаміці для оцінювання результатів лікування через 3,5 і 7,0 місяця видимих патологічних змін з боку молочних залоз не виявили, пальпаторно – без вузлової та пухлинної патології. Стан після ідіопатичного гранулематозного маститу – реконвалесценція.

У статті обговорили й інші методи лікування: хірургічне, варіації медикаментозної терапії (кортикостероїди – топічні, оральні; імуносупресори – метотрексат, азатиоприн), звичайне спостереження в разі легкого перебігу. Втім, враховуючи виражений больовий синдром і суттєві естетичні дефекти як результат несвоєчасної та неадекватної терапії, спостереження не домінує в тактиці ведення пацієнток. Затримка під час встановлення діагнозу може призвести до помилкового лікування, що спричиняє хронічні зміни та збільшення вогнища запалення в молочній залозі, впливає на тяжкість перебігу захворювання та наступну терапію.

**Висновки.** Описали клінічний випадок пацієнтки з ІГМ, діагностичний пошук і результативну консервативну лікувальну тактику. Показана роль і незамінність патогістологічного дослідження під час діагностичного пошуку. Обговорили найефективніші схеми лікування пацієнток з ІГМ.

### Key words:

breast, granulomatous mastitis, morphology, diagnosis, conservative treatment.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (2), 254-262

### Idiopathic granulomatous mastitis: a clinical case and a review of the literature

O. V. Shuliha-Nedaikhliebova, A. V. Kovalova, P. V. Kuzyk, O. O. Salamakha, N. M. Zokhniuk, O. M. Shul, R. P. Yuzkiv

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a rare benign chronic inflammatory disease of the breast with an unknown etiology, characterized by the presence of sterile non-caseous granulomas and the formation of microabscesses in the lobules of the breast. The exact prevalence of this disease is still unknown. This is mainly due to the relatively small number of the reported cases, as well as the diagnostic difficulties.

**The aim of the study:** to highlight the clinical experience of managing a patient with IGM, to explain the role of pathomorphological examination in diagnostic search, to discuss differential diagnosis and treatment modalities according to the review of English-language literature sources.

When the patient visited the clinic, the chief complaint was pain in the right breast. On examination, a painless mass with indistinct border and stone-like density up to 2.5 cm was revealed at the union of the inner quadrants of the right breast. The patient underwent a number of tests: ultrasound, MSCT, mammography, MRI, which were indicative of breast cancer. The final diagnosis was made after the double histopathologically verified examination with differential diagnosis. Considering the young age of the patient, the successful experience of conservative management of patients covered in the world literature, the possible cosmetic effects after surgery, it was decided to treat with cytostatics and glucocorticoids. A 3.5- and 7.0-month follow-up of treatment results by a mammologist showed neither visible pathological changes in the breasts nor palpatory nodular or tumor mass. The state after idiopathic granulomatous mastitis was reconvalence.

The paper also discusses other methods of treatment: surgery, drug therapy such as corticosteroids (topical, oral), immunosuppressants (methotrexate, azathioprine) or a conventional follow-up of patients with mild symptoms. However, considering severe



pain and significant aesthetic defects as a result of inadequate therapy, the follow-up is not dominant in the patient management. A delay in the diagnosis can lead to treatment errors, causing chronic changes and increasing the inflammatory size in the breast, influence the severity of the disease and subsequent therapy.

**Conclusions.** The clinical case of the patient with IGM, diagnostic search and effective conservative treatment tactics have been described. The significance and indispensability of pathohistological examination in the diagnostic search have been explained. The most effective treatment regimens for IGM patients have been discussed.

Ідіопатичний гранулематозний мастит (ІГМ) – рідкісне доброякісне хронічне запальне захворювання молочної залози (МЗ) з невідомою етіологією, що характеризується наявністю стерильних неказеозних гранульом і формуванням мікроабсцесів у часточках молочної залози [34]. ІГМ уперше як самостійне захворювання описаний Kessler і Wolloch у 1972 році [34,41]. Але дотепер не відома точна поширеність цієї патології, що пов'язано передусім із доволі малою кількістю зареєстрованих випадків, а також зі складною діагностикою [6,27,34].

Діагностика ІГМ – справжній виклик, оскільки у понад половині випадків первинним діагнозом є припущення про наявність карциноми молочної залози [6]. ІГМ має клінічні та радіологічні ознаки, що імітують або злякає новотворення, або гострі інфекційні захворювання молочної залози [39]. Зважаючи на підступність клінічної маніфестації ІГМ, невіддільним верифікатором є патогістологічне дослідження [1]. Діагноз ідіопатичного гранулематозного маститу можна встановити лише під час диференційної діагностики, оскільки ІГМ – діагноз виключення [37].

Здійснили пошук фахової літератури у базі даних PubMed за словами idiopathic granulomatous mastitis, treatment, pathology, meta-analysis, review, clinical trial, systematic review, randomized controlled trial. Проаналізували англійські фахові джерела [1–42].

Поки не існує єдиного протоколу чи схеми лікування ІГМ через нез'ясовану етіологію [12]. Нині використовують такі методи: хірургічне лікування, медикаментозна терапія (кортикостероїди – топічні, оральні; імуносупресор метотрексат), спостереження в разі легкого перебігу [12,30]. Втім, враховуючи виражений больовий синдром і суттєві естетичні дефекти як результат несвочасної та неадекватної терапії, спостереження не домінує в тактиці ведення пацієнток [23]. Затримка під час встановлення діагнозу може призвести до помилкового лікування, що спричиняє хронічні зміни та збільшення вогнища запалення в молочній залозі, впливає на тяжкість перебігу захворювання та наступну терапію [27].

## Мета роботи

Висвітлити клінічний досвід ведення пацієнтки з ІГМ, роз'яснити роль патоморфологічного дослідження в діагностичному пошуку, обговорити диференційну діагностику та лікувальні модальності за даними англійських фахових джерел.

## Клінічний випадок

Пацієнтка віком 32 роки 2 лютого 2020 року звернулася до мамолога зі скаргами на біль у правій молочній залозі. В анамнезі 2 вагітності, 2 пологів природним шляхом; лактації не було (відмова від грудного вигодовування). Останнє ультразвукове дослідження (УЗД) МЗ 10-річної

давності, зі слів пацієнтки, без особливостей. Травм, оперативних втручань на молочній залозі не було. Виділень із сосків не зауважувала. Спадкову обтяженість щодо ендокринних та обмінних захворювань заперечує. В сімейному онкологічному анамнезі – рак шлунка та підшлункової залози у бабусі. Гінекологічний анамнез не обтяжений, гормональну контрацепцію заперечує.

Під час огляду на межі внутрішніх квадрантів правої молочної залози визначено безболісне утворення розмірами до 2,5 см, щільної кам'янистої консистенції без чітких контурів, рухливе щодо шкіри та прилеглих тканин. Сосково-ареолярний комплекс без особливостей, виділень із сосків немає. Регіонарні лімфатичні вузли пальпаторно не збільшені. Ліва молочна залоза без особливостей.

УЗД молочних залоз показало, що структура тканини залозиста. Підшкірна жирова клітковина представлена тонким гіпоехогенним шаром. Молочні протоки не розширені, навколососкова ділянка без патологічних змін. Регіонарні лімфовузли не збільшені, змінені внаслідок потовщення кіркового шару до 5 мм, ехоструктура не змінена. Вогнищева патологія виявлена в правій молочній залозі: на 3 годині в А зоні візуалізовано гіпоехогенне утворення розміром 28,8 × 17,6 мм, орієнтоване вертикально. Утворення неправильної форми, контури нерівні, межа нечітка, ехоструктура неоднорідна. В режимі КДК – множинні інтранодальні лукуси.

Виявлене оцінили як можливе злякаєсне утворення, ознаки малігнізації недостатньо вірогідні, але мають високу ймовірність (BI-RADS 4), тому необхідна морфологічна верифікація діагнозу шляхом виконання товстоголкової (14 G) трепан-біопсії з патогістологічним дослідженням. Цю процедуру пацієнтці виконали. Ліва молочна залоза без особливостей (BI-RADS 1).

Результати мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) виявили ознаки злякаєсного новоутворення правої молочної залози на рівні верхньо-медіального квадранта розміром до 43 × 17 мм. Виявили регіонарний ретромамарний лімфовузол, розміри якого досягали 5 мм. Не виключена інвазія неопроцесу в передню грудну стінку справа. КТ ознаки віддаленого поширення неопластичного процесу не виявили.

За результатом мамографії описане утворення у правій молочній залозі розмірами 25 × 32 мм (категорія BI-RADS 4).

Після МСКТ і мамографії пацієнтка направлена на МРТ-діагностику з контрастним підсиленням, враховуючи необхідність виключення інвазивного процесу в передню грудну стінку.

На МРТ виявили ознаки мультицентричного злякаєсного ураження із вторинною лімфаденопатією. У медіальних квадрантах правої молочної залози визначена ділянка неправильної форми розмірами 52 × 23 × 26 мм, у верхньолатеральному квадранті – гомогенна ділянка з нечіткими розмірами 13 × 3 мм (категорія BI-RADS 5).

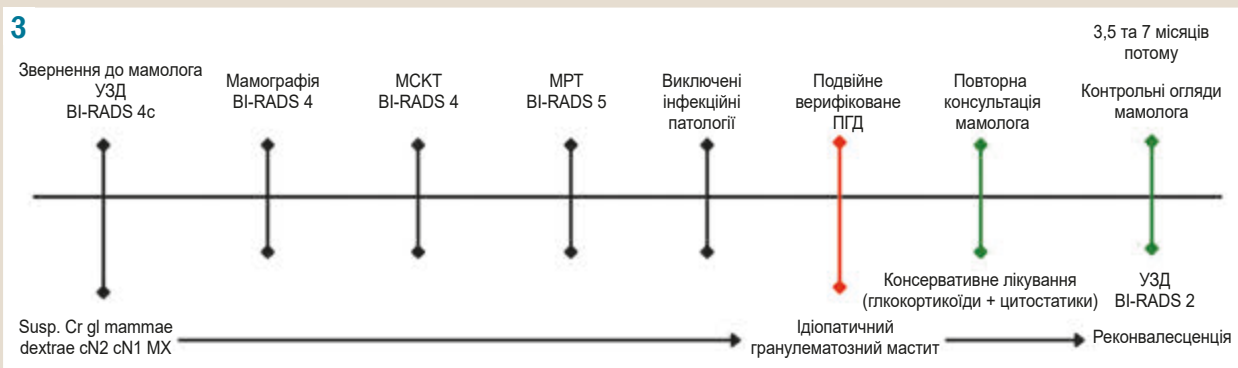
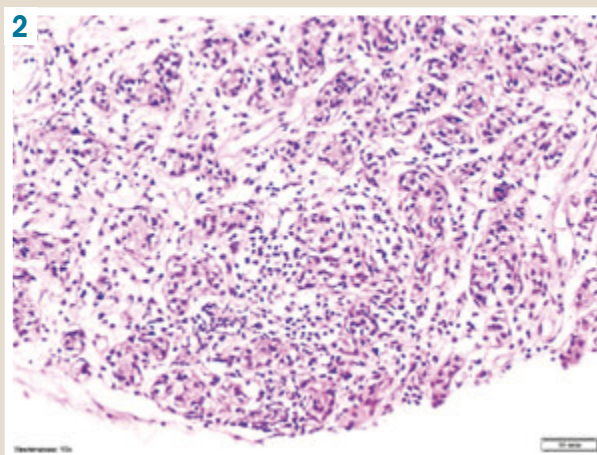
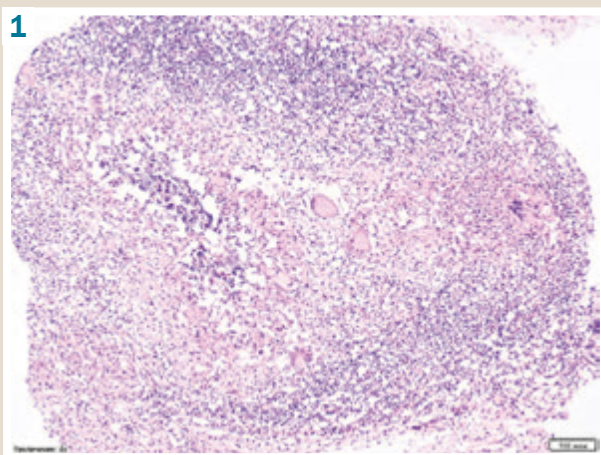


Рис. 1. Мікропрепарат: фаза повної деструкції часточки при ідіопатичному гранулематозному маститі. Метод забарвлення – гематоксилін та еозин, збільшення  $\times 40$ .

Рис. 2. Мікропрепарат ініціальних змін часточки, лобулїт. Метод забарвлення – гематоксилін та еозин, збільшення  $\times 100$ .

Рис. 3. Схема діагностичного пошуку та консервативного лікування ідіопатичного гранулематозного маститу.

Отже, всі додаткові методи обстеження, що застосували до отримання результатів патогістологічного дослідження, вказували на злоякісну етіологію хвороби пацієнтки. Попередній клінічний діагноз – припущення про наявність карциноми правої молочної залози cT2cN1MX.

За результатами гістологічного дослідження (рис. 1, 2), у матеріалі препарату трепан-біопсії молочної залози виявили численні центролобулярно розташовані ділянки щільного лімфоцитозитарного інфільтрату (гранульоми), що морфологічно складаються з лімфоцитів, епітеліоїдних гістіоцитів, гігантських багатоядерних клітин чужорідних тіл, нейтрофільних гранулоцитів, які подекуди утворюють мікроабсцеси та супроводжують ділянки некрозу жирової клітковини. У клітинному складі гранульоми є також домішки плазмоцитів і поодиноких еозинофілів. Ознаки пухлинного росту в матеріалі не виявлені. У препараті трепан-біоптату визначили та часточки в фазі повної деструкції з повністю стертим лобулярним рисунком (рис. 1), і ділянки з ініціальними змінами часточки, центролобулярно розташованим запальноклітинним інфільтратом – лобулїт (рис. 2).

Первинну гістологічну діагностику здійснили в патогістологічному центрі «Універсальної клініки «Оберіг» і, зважаючи на відмінність гістологічного та попереднього клінічного діагнозів, виконали подвійну верифікацію

морфологічного дослідження у референтній лабораторії «Медична лабораторія CSD» зі збігом гістологічних діагнозів.

За результатами виконання квантиферонового тесту (QuantiFERON-TB Gold Plus – QTF-Plus) виключили туберкульоз. Бактеріологічне дослідження казеозного вмісту рани не виявило росту патологічної мікрофлори.

За патогістологічним висновком і результатами додаткових обстежень під час повторної консультації мамолога встановили остаточний діагноз: ідіопатичний гранулематозний мастит правої молочної залози.

Лікування пацієнтки передбачало призначення метилпреднізолону перорально за схемою: 1 тиждень – по 16 мг двічі на добу (ранок і вечір), сумарно на добу – 32 мг; 2–6 тижні – 16 мг на добу (ранок); 7 тиждень – по 8 мг на добу; 8 тиждень – по 4 мг на добу. Призначили також метотрексат перорально по 7,5 мг 1 раз на тиждень протягом трьох місяців. Для гастропротекції призначили омепразол.

Під час повторної консультації мамолога в динаміці для оцінювання результатів лікування через 3,5 і 7,0 місяця не виявили патологічних змін з боку молочних залоз, пальпаторно – без вузлової та пухлинної патології. На УЗД візуалізували залишкове порушення архітекτονіки тканини у двох ділянках розмірами 6,7  $\times$  4,9 мм і 4,8  $\times$  2,0 мм – знахідки доброякісного ха-

рактеру (BI-RADS 2). Стан після ідіопатичного маститу – реконвалесценція.

Коротка схема діагностичного пошуку та консервативного лікування ідіопатичного гранулематозного маститу наведена на рис. 3.

## Обговорення

Від часу опису ІГМ як окремої доброякісної нозології він привертає увагу фахівців. Зважаючи на складність ведення пацієнток, відсутність стандарту лікування, надзвичайно важливо висвітлювати досвід курації хворих та інформувати медичну спільноту про цю нозологію.

ІГМ вражає жінок дітородного віку (приблизно 30 років), що вигодовували грудьми (проявляється приблизно до 2 років після завершення) [39].

Хоча етіологія ІГМ залишається нез'ясованою, в науковій літературі описано багато теорій його виникнення, а також асоційованих станів: вагітність, лактація, гіперпролактинемія та приймання комбінованих оральних контрацептивів [30]. Найбільше значення у розвитку патологічного ланцюжка мають процеси мікротравматизації внаслідок годування грудьми та лактостаз [30].

Незважаючи на причину виникнення, патологічний процес розвивається в такій послідовності: пошкодження епітеліальної стінки протоки, витік вмісту протоки з просвіту в сполучну тканину часточок МЗ, розвиток місцевого запалення: реакції на сторонній вміст у протоках, міграція лімфоцитів і макрофагів до перидуктальних зон, місцеве гранулематозне запалення з утворенням неказеозних гранульом [27,34]. Схожий механізм розвитку має група запальних захворювань МЗ, що пов'язані з ураженням протоків (англ. mammary duct-associated inflammatory disease – MDA-IDS) [30].

Хороша відповідь на лікування стероїдними препаратами дає підстави припустити аутоімунну етіологію, проте тести на антинуклеарні антитіла та ревматоїдний фактор зазвичай негативні [6].

Перші клінічні прояви – біль, набряк та об'ємні вузлові утворення в молочній залозі [27]. Можливі почервоління та часті виразкування шкіри, утворення фістул [27,30]. Об'ємні утворення часто болючі, їх виявляють у кожної пацієнтки, розміри – 1–20 см [34]. Іпсилатеральну пахову лімфаденопатію під час фізикального обстеження виявляли у 28 % пацієнток [33]. ІГМ зазвичай однобічний [30,39]. Хоча утворення може бути у будь-якому квадранті, спостерігають тенденцію до найчастішого залучення верхнього зовнішнього квадранта [30]. Ознаки запалення (біль, набряк, почервоління тощо) можуть нагадувати абсцес МЗ; коли ознаки запалення не виявляють, ІГМ помилково діагностують як злякненіс новоутворення [27].

З прогресуванням захворювання можливе формування дренувальних норниць, виділення мають вигляд «яблучного желе» [30]. У 50 % пацієнток спостерігають зворотний розвиток гранульом, проте виявляють такі наслідки: рубцювання, втягнення шкіри та сосків, істотна втрата (до 80 %) об'єму з естетичною деформацією молочної залози [34].

Під час гістологічного дослідження ІГМ гранулематозне запалення сконцентроване в часточках – лобулоцентричний патерн поширення інфільтрату (так званий

гранулематозний лобулїт) [26,37]. Лобулярна структура зазвичай порушена, визначають дезорганізацію гістоархітектоніки часточки [33].

Гранульоми складаються з епітеліоїдних гістіоцитів, гігантських клітин Лангханса (гігантських клітин чужорідних тіл), лімфоцитів, нейтрофільних гранулоцитів (надмірне скупчення нейтрофілів виявляють у разі формування мікроабсцесів), плазматичних клітин [33]. У часточці та навколо визначають поодинокі еозинофіли [20,34,37]. З прогресуванням запалення зливні гранульоми поширюються на прилеглу строму та протоки, утворюються мікроабсцеси, некрози жирової клітковини, фіброз, що спричиняє «стирнання» характерного лобулоцентричного патерна запалення [42]. Зазвичай серед залучених у вогнище протоків перидуктально й інтрадуктально розвивається запальний інфільтрат, дуктектазія може супроводжуватися перидуктальним фіброзом [42]. Плоскоклітинну метаплазію діагностують нечасто [29]. Астероїдні тільця та тільця Schaumann виявляють вкрай рідко [17]. Некроз, що не пов'язаний з утворенням мікроабсцесів, і васкулїт не супроводжують зміни при гранулематозному маститі [33]. Специфічних молекулярних чи імуногістохімічних особливостей тканини молочної залози у разі ІГМ зазвичай немає [33]. Імуногістохімію можна застосовувати для виключення карциноми [33].

**Гістологічна диференційна діагностика.** Диференційну діагностику необхідно здійснювати з інфекційними патологіями, що спричиняють гістологічно гранулематозний патерн (туберкульоз, лепра, бруцельоз, туляремія, сифіліс, криптококкоз, бартонельоз (хвороба котячих подряпин), кістозний нейтрофільний гранулематозний мастит, гістоплазмоз, філяріоз), а також із системними захворюваннями (саркоїдоз, ревматоїдний артрит, гранулематоз із поліангітом, гігантоклітинний артеріїт), карциномою молочної залози, реакцією на чужорідний матеріал [1,3,18,33,34].

**Туберкульозний мастит/атипова мікобактеріальна інфекція.** Хоча класичний прояв туберкульозних гранульом – казеозний некроз, не всі гранульоми ним супроводжуються [9]. Гранульоми більше асоційовані з протоковим компонентом молочної залози, ніж із часточковим [4,5]. У разі мікобактеріального ураження у вогнищі запалення визначають істотно більшу кількість еозинофілів, ніж при ІГМ (плазмоцитів суттєво більше, ніж еозинофілів) [15]. Використання специфічних методів забарвлення препарату на кислотостійкі бактерії іноді дає змогу виявити мікобактеріальну природу запалення гістологічно, хоча доволі рідко [34]. «Золотий стандарт» – виявлення мікобактерій за допомогою лабораторних тестів: дослідження культури, полімеразна ланцюгова реакція, а також виконання квантиферонового тесту (Quantiferon-TB Gold Plus – QTF-Plus) [5].

**Кістозний нейтрофільний гранулематозний мастит.** Етіологічно патологія пов'язана з інфікуванням *Corynebacterium spp.* [18,40]. Гістологічно патерн цього захворювання характеризується утворенням нейтрофільних агрегатів навколо мікрокістозних порожнин (200–800 мкм) на тлі ліпогранулематозного запалення [16]. Потребує лабораторного дослідження для підтвердження наявності бактерій *Corynebacterium spp.* у тканині залози [40].

**Бартонельоз (хвороба котячих подряпин).** Дослідження анамнезу може виявити контакт із домашніми тваринами та розвиток папули на місці подряпин [25]. Гранульоми складаються з гістіоцитів, багатоядерних гігантських клітин, по периферії розташований виражений запальний інфільтрат, навколо некротичного центру гранульоми нейтрофіли та гістіоцити розташовані у вигляді палисаду [25]. Подібні гістологічні зміни виникають і в регіонарних аксілярних лімфовузлах [29]. Для встановлення остаточного діагнозу можливе застосування допоміжних лабораторних тестів (молекулярно-генетичні та серологічні тести на наявність збудника *Bartonella henselae*) [29].

**Карцинома молочної залози.** Хоча в багатьох карциномах, що супроводжуються гранулематозним запаленням, очевидними є ділянки внутрішньопрокового чи інвазивного компонента пухлини, іноді реактивне ненекротизуюче епітеліоїдне (за типом саркоїдозу – sarcoid-like) гранулематозне запалення, що обмежене інтра- та перитуморальними тканинами та іпсилатеральними лімфатичними вузлами, маскує неопластичний компонент [32]. Вирішальне дослідження для виключення карциноми – імуногістохімічна діагностика з застосуванням типових епітеліальних маркерів [33].

**Гранулематоз Вегенера** мікроскопічно виявляється як некротичний гранулематозний васкуліт із вираженням запальним інфільтратом із залученням макрофагів, можливе виявлення множинних кальцифікатів [18]. Допоміжні ознаки при цьому діагнозі – радіологічно визначені мікрокальцифікати в єдиному вогнищі у молочної залозі та множинні вузлики в легенях. Характерна тропність до судин [34]. Для гранулематозу Вегенера характерні системні прояви [18].

**Ксантогранулематозний мастит** характеризується розвитком некрозу жирової клітковини, наявністю ксантомних клітин (макрофаги, що навантажені ліпідами), холестеринових кристалів, багатоядерних гігантських клітин, дуктектазією [2, 14].

**Саркоїдоз.** Гранулематозне запалення при саркоїдозі характеризується появою щільної сполучної тканини з неказеозними гранульомами, серед них можна виявити моно- чи багатоядерні гігантські клітини [15]. Ураження поширюється дифузно в тканині молочної залози, в інтра- та інтралобулярній стромі незалежно від розташування часточок [17]. Гранульоми при саркоїдозі не є некротичними, хоча іноді можлива наявність вогнищ фібриноїдного некрозу [21]. З багатоядерних клітин чужорідних тіл можуть утворюватись астероїдні тільця та тільця Шауманна [7]. В разі саркоїдозу не розвивається некроз жирової клітковини [15]. Ключем до диференційної діагностики саркоїдозу та ІГМ є те, що саркоїдоз – системний гранулематозний процес, коли, як правило, уражені кілька систем (легені, шкіра, очі, м'язово-скелетна, лімфатична та нервова системи) [15, 19].

**Мамарна дуктектазія (перидуктальний мастит).** Характеризується розширеними молочними протоками в субареолярній зоні, що асоційовано з запальним інфільтратом і наступним фіброзом уражених ділянок. Пальпаторно це можна визначити як хробакоподібні структури в субареолярній зоні [20]. Мікроскопічно молочні протоки розширені, наповнені еозинофільним

секретом, іноді з домішками кристалів холестеролу та мікрокальцифікатами [34]. Навколо протоків розташований запальний інфільтрат із лімфоцитів і плазмоцитів [20]. Іноді з прогресуванням захворювання пінисті макрофаги мігрують у просвіт протоки чи всередину епітеліальної вистилки протоки (інколи помилково інтерпретують як гіперплазію) [20]. Іноді захворювання може маніфестувати гостро з утворенням абсцесів і фістул, запальний інфільтрат набуває характеристик гранулематозного запалення, неказеозні перидуктальні гранульоми можуть мати ксантогранулемозні ознаки [31]. Фістули утворюються через сквамозну трансформацію термінальних відділів молочних протоків і накопичення в просвіті десквамованого плоского епітелію з обструкцією виведення секрету [8].

**Лікування.** Від перших відомостей про хворобу дотепер лікарі найчастіше вдаються до хірургічного видалення пальпованих утворень, дренажу абсцесів чи висікання країв фістул. Одні дослідники впевнені, що такий підхід є найрадикальшим і найкраще запобігає рецидиву хвороби, а інші звертають увагу на побічні ефекти та не найбільшу результативність у лікуванні ІГМ. Проте, ймовірно, на результат лікування впливає розмір утворення чи вік пацієнтки [15].

Li et al. описали результати лікування 75 пацієнток (середній вік – 35,9 року). Показали, що хворим виконали оперативне втручання; тільки 3 пацієнтки отримали рецидив, і це дуже хороший результат. У 49 із 75 пацієнток утворення оцінили як BIRADS-2/3 за результатами УЗД [24].

Kaviani et al. після обстеження та лікування 374 пацієнток визначили рівень рецидиву в групі хірургічного лікування як 48,7 %. За даними УЗД, 25,5 % хворих із вибірки мали BIRADS 1, 2, 3, тобто більшість мали великі утворення [22].

Chirappapra et al. проаналізували 44 випадки ІГМ, 39 жінкам призначили хірургічне лікування [10]. Після операції 25 пацієнток досягли ремісії, у 13 осіб виникли післяопераційні ускладнення. З усіх 44 випадків ІГМ у 18 пацієнток (у 17 осіб дані втрачено) була оцінка BIRADS-4 на УЗД [10].

Наша пацієнтка уникла будь-яких хірургічних втручань, натомість було розпочате системне медикаментозне лікування.

У 1980-х роках уперше запропонували лікування кортикостероїдами, адже з'явилась гіпотеза про зв'язок захворювання з патологічною імунною відповіддю організму [11]. Лікарі продовжують пошук оптимального курсу лікування для запобігання побічним ефектам і небажаним наслідкам [23]. Wang et al. призначали лікування преднізолоном у дозі 20 мг зі зниженням дози на 5 мг кожного наступного тижня протягом 4 тижнів. Рецидив виявили у 22,7 % (10 із 44) пацієнток, усі мали утворення >50 мм [38]. Пропонують також застосовувати преднізолон у дозі 30 мг на день курсом тривалістю від 8 тижнів до 6 місяців максимум чи в дозі 60 мг істотно менше – 2–4 тижні [11, 39]. Зважаючи на досвід ведення 8 пацієнток з ІГМ і встановлену ефективність схеми глюкокортикоїдів, призначили метилпреднізолон у дозі 32 мг на тиждень із поступовим зниженням дози протягом 8 тижнів. До метилпреднізолону додали метотрексат у дозі 7,5 мг 1 раз на тиждень протягом 3 місяців.

Нещодавно (2020 р.) з'явилися результати досліджень щодо ефективності застосування метотрексату чи азатіоприну [35]. Postolova et al. показали, що монотерапія метотрексатом 19 пацієток дала змогу досягти ремісії в 75 % випадків протягом 15 місяців, рецидив виник у 15,8 % [35]. Доза становила 10–15 мг на тиждень орально чи підшкірно зі збільшенням до 20–25 мг протягом 12 місяців. У дослідженні Tekgoz et al. з'ясували, що метотрексат може бути ефективним для зниження дози кортикостероїдів і досягнення ремісії [36].

У цьому дослідженні 41 пацієтка початково отримувала 40–60 мг преднізолону на день із додаванням 15 мг метотрексату на 2–4 тижні лікування з поступовим скасуванням преднізолону. Ремісію досягнуто в середньому на 13 місяць лікування; 5 пацієнтів мали рецидив на 6 місяці терапії, але досягли ремісії в різний період із підвищенням дози метотрексату чи заміни його на азатіоприн. Такий підхід дає змогу досягати ремісії пізніше, ніж за допомогою кортикостероїдів, але має менше побічних ефектів.

Інший підхід – спостереження за пацієнтами. Davis et al. показали, що ІГМ набуває зворотного розвитку самостійно [13]. У 112 пацієнтів ремісія наставала майже за 5 місяців; у 19 осіб фіксували більше ніж 1 епізод, 5 – понад 2 епізоди, що регресували за 1–2 місяці. Розмір утворення в середньому становив 43 мм у діаметрі [13].

Lei et al. одні з перших здійснили систематичний аналіз 15 статей із найпопулярнішими тактиками лікування. Автори оцінювали рівні досягнення ремісії та рецидиву [23]. При комбінації стероїдної терапії та хірургічного лікування рівень досягнення ремісії та рівень рецидиву становили 94,5 % (вибірка – 85) та 4,0 % (вибірка – 106) відповідно. У разі монотерапії стероїдними препаратами 71,8 % пацієток досягали ремісії (вибірка – 358), а рецидив трапився у 20,9 % (вибірка – 344). Тільки хірургічне лікування спричинило рівень ремісії 90,6 % (вибірка – 85), рівень рецидивів – 6,8 % (вибірка – 138). Однак такі результати метааналізу треба сприймати обережно, адже поняття «ремісія» в одних позначено зникнення симптомів, в інших – послаблення, ще в інших – чітко не окреслено [15,23]. Також здійснили опитування щодо задоволеності хірургічним і консервативним лікуванням за допомогою опитувальника «The patient satisfaction questionnaire», який розроблений авторами дослідження. Середній вік пацієток становив 38 років. У «хірургічній» групі визначили більшу задоволеність від лікування, ніж у «терапевтичній» – 36 проти 24. За допомогою опитувальника оцінили форму молочної залози після терапії, тривалість лікування, витрати на лікування, ефект від лікування [38].

Нині зрозуміло: всі найпопулярніші методи лікування призводять до ремісії захворювання, але в різні терміни, з різними наслідками та побічними ефектами [12,14]. Тільки традиційне застосування антибіотиків не показало ефективності [24,39]. Тому виникає необхідність застосувати методики, що спричиняють ремісію з найменшою частотою рецидивів і косметичних змін молочної залози, та з'ясувати фактори, що частіше пов'язані з рецидивами.

У дослідженні Co et al. зі 102 пацієнтів, котрі отримали лікування різними методами (стероїдна терапія,

антибіотикотерапія, видалення утворення, дренивання) і комбінаціями цих методів, у 12 розвинувся рецидив. Серед цих жінок 11 осіб на час першого звернення мали розмір утворення >30 мм, більшість (n = 9) – старші за 30 років [11]. Це, можливо, свідчить про зв'язок рецидивів із віком чи розміром утворення. Проте автори не виявили статистично значущого зв'язку між різними тактиками лікування та рецидивом.

Нині немає консенсусу чи чіткого протоколу лікування хворих на ІГМ. Причина – відсутність вагомих доказів, адже більшість досліджень є ретроспективними когортними чи серіями випадків. Тільки з накопиченого досвіду лікарів можна робити висновки. Лікарі погоджуються, що тактика лікування має залежати від тяжкості стану та побажань пацієнта [12,13,38].

Для визначення тактики лікування пропонують розрізняти перебіг захворювання за складністю: легкий – вогнище до 2 см без виразок і фістул; середньої тяжкості – 2–5 см, можливі абсцеси, фістули; тяжкий – понад 5 см, численні фістули, виразки [22]. Легкий і середньотяжкий перебіг можна лікувати спостереженням і дрениванням за потребами [13,22]. Невеликі уніфокальні патологічні утворення з незначними симптомами можуть потребувати тільки спостереження [23].

Лікування стероїдами перед хірургічним втручанням, імовірно, сприяє локалізації вогнища, а його хірургічне видалення досягає чистих країв і запобігає рецидиву [23]. У тяжких випадках (при поширеному набряку, почервоначенні, мультифокальній презентації) лікування стероїдами дає найкращий результат [23].

Отже, необхідно поширювати інформацію про ІГМ та збільшувати інформованість медичної спільноти про цю патологію. Наступні дослідження щодо визначення оптимального методу лікування ІГМ і кооперація досвіду ведення пацієток із цим рідкісним захворюванням на міжнародному рівні вкрай важливі на шляху до розв'язання проблеми та допомоги хворим.

## Висновки

1. Описали випадок ідіопатичного гранулематозного маститу, діагностичний пошук та успішну лікувальну тактику із застосуванням медикаментозної терапії, що вперше включала метотрексат і метилпреднізолон. У результаті хвора досягла стану реконвалесценції від ідіопатичного гранулематозного маститу.

2. Показана роль і незамінність патогістологічної верифікації, оскільки хвороба мімікрує під зловісне новоутворення.

3. Наведені особливості диференційної діагностики, найефективніші нині схеми лікування хворих на ідіопатичний гранулематозний мастит, а також окреслені нерозв'язані питання щодо цієї патології.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 11.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 16.11.2021

Прийнято до друку / Accepted: 17.12.2021

**Відомості про авторів:**

Шуліга-Недайхлієбова О. В., канд. мед. наук, мамолог, онкохірург, онколог, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4193-7815](https://orcid.org/0000-0002-4193-7815)

Ковальова А. В., зав. патологоанатомічного відділення, МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9886-3685](https://orcid.org/0000-0002-9886-3685)

Кузык П. В., канд. мед. наук, лікар-патологоанатом, доцент каф. патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9352-4513](https://orcid.org/0000-0001-9352-4513)

Саламаха О. О., лікар-патологоанатом МЦ «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1364-0659](https://orcid.org/0000-0003-1364-0659)

Зохнюк Н. М., студентка Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6167-6560](https://orcid.org/0000-0002-6167-6560)

Шуль О. М., студентка Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1467-882X](https://orcid.org/0000-0002-1467-882X)

Юзьків Р. П., студент Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4985-0762](https://orcid.org/0000-0003-4985-0762)

**Information about authors:**

Shuliha-Nedaikhliebova O. V., MD, PhD, Mammologist, Onco-Surgeon, Oncologist, MC "Universal Clinic "Oberih", Kyiv, Ukraine.

Kovalova A. V., MD, Head of the Department of Pathology, MC "Universal Clinic "Oberih", Kyiv, Ukraine.

Kuzyk P. V., MD, PhD, Pathologist, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Salamakha O. O., MD, Pathologist of the "Universal Clinic "Oberih", Kyiv, Ukraine.

Zokhniuk N. M., Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Shul O. M., Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yuzkiv R. P., Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

**Список літератури**

- [1] Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis: An Imitation of Breast Carcinoma / I. Aydin et al. *Cureus*. 2021. Vol. 13. Issue 5. P. e15206. <https://doi.org/10.7759/cureus.15206>
- [2] A rare case of xanthogranulomatous mastitis with intraductal papilloma / S. Bamanikar et al. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil Vidyapeeth*. 2018. Vol. 11. Issue 4. P. 348-351. [https://doi.org/10.4103/mjdrdyu.mjdrdyu\\_214\\_17](https://doi.org/10.4103/mjdrdyu.mjdrdyu_214_17)
- [3] Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings / D. S. Barreto, E. L. Sedgwick, C. S. Nagi, A. P. Benveniste. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018. Vol. 171. Issue 3. P. 527-534. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4870-3>
- [4] Primary breast tuberculosis: imaging findings of a rare disease / A. H. Baykan et al. *Insights into Imaging*. 2021. Vol. 12. Issue 1. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-00961-3>
- [5] Ben Abid F., Abdel Rahman S Al Soub H. A case report of TB versus idiopathic granulomatous mastitis with erythema nodosum, reactive arthritis, cough, and headache. *The Aging Male*. 2020. Vol. 23. Issue 5. P. 411-414. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1504915>
- [6] Berganza P. F., Ramos M. S. Granulomatous Mastitis, Radio-Histological Correlation. *Open Journal of Radiology*. 2020. Vol. 10. Issue 4. P. 223-229. <https://doi.org/10.4236/ojrad.2020.104022>
- [7] Cytological spectrum of granulomatous mastitis: diagnostic and treatment challenges / S. Bhalla et al. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2018. Vol. 6. Issue 11. P. 3616. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20184418>
- [8] Breast Infection: A Review of Diagnosis and Management Practices / E. Boakes, A. Woods, N. Johnson, N. Kadoglou. *European Journal of Breast Health*. 2018. Vol. 14. Issue 3. P. 136-143. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3871>
- [9] Cytomorphological Spectrum of Granulomatous Mastitis: A Study of 33 Cases / S. Chandanwale et al. *European Journal of Breast Health*. 2020. Vol. 16. Issue 2. P. 146-151. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5185>
- [10] Idiopathic granulomatous mastitis: a comparative outcomes between 44 patients with different treatment modalities / P. Chirappappa et al.

*The Breast*. 2019. Vol. 44. Suppl. 1. P. S126. [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(19\)30421-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(19)30421-7)



- [11] Idiopathic granulomatous mastitis: a 10-year study from a multicentre clinical database / M. Co et al. *Pathology*. 2018. Vol. 50. Issue 7. P. 742-747. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.08.010>
- [12] Comparison of Topical, Systemic, and Combined Therapy with Steroids on Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Prospective Randomized Study / K. Çetin et al. *World Journal of Surgery*. 2019. Vol. 43. Issue 11. P. 2865-2873. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05084-x>
- [13] Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis / J. Davis et al. *Surgery*. 2019. Vol. 166. Issue 6. P. 1176-1180. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.030>
- [14] Xanthogranulomatous Mastitis Mimicking Locally Advanced Breast Cancer / I. de Oliveira et al. *The Breast Journal*. 2017. Vol. 23. Issue 2. P. 227-229. <https://doi.org/10.1111/tbj.12719>
- [15] Idiopathic granulomatous mastitis: A diagnostic and therapeutic challenge / C. M. Freeman et al. *The American Journal of Surgery*. 2017. Vol. 214. Issue 4. P. 701-706. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.07.002>
- [16] Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: The Cleveland Clinic experience with diagnosis and management / I. Gautham et al. *The Breast Journal*. 2019. Vol. 25. Issue 1. P. 80-85. <https://doi.org/10.1111/tbj.13160>
- [17] Goel S., Goel K. S. Clinicopathological study of granulomatous lobular mastitis. *International Surgery Journal*. 2019. Vol. 6. Issue 3. P. 881-885. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20190818>
- [18] Mastitis in Autoimmune Diseases: Review of the Literature, Diagnostic Pathway, and Pathophysiological Key Players / R. Goulabchand et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. Issue 4. P. 958. <https://doi.org/10.3390/jcm9040958>
- [19] Haitz K., Ly A., Smith G. Idiopathic granulomatous mastitis. *Cutis*. 2019. Vol. 103. Issue 1. P. 38-42.
- [20] Clinicopathological features of granulomatous lobular mastitis and mammary duct ectasia / L. Jiang et al. *Oncology Letters*. 2020. Vol. 19. Issue 1. P. 840-848. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11156>
- [21] Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease / G. Karpathiou et al. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018. Vol. 12. Issue 4. P. 1313-1319. <https://doi.org/10.1111/crj.12673>
- [22] Idiopathic granulomatous mastitis: Looking for the most effective therapy with the least side effects according to the severity of the disease in 374 patients in Iran / A. Kaviani et al. *The Breast Journal*. 2019. Vol. 25. Issue 4. P. 672-677. <https://doi.org/10.1111/tbj.13300>
- [23] Treatments for Idiopathic Granulomatous Mastitis: Systematic Review and Meta-Analysis / X. Lei et al. *Breastfeeding Medicine*. 2017. Vol. 12. Issue 7. P. 415-421. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0030>
- [24] Li J. Diagnosis and Treatment of 75 Patients with Idiopathic Lobular Granulomatous Mastitis. *Journal of Investigative Surgery*. 2019. Vol. 32. Issue 5. P. 414-420. <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1424270>
- [25] Cat Scratch Disease Is an Entity Often Diagnosed in Breast Imaging Department During Axillary Lymph Node Assessment / M. V. Lin et al. *Cureus*. 2020. Vol. 12. Issue 7. P. e9272. <https://doi.org/10.7759/cureus.9272>
- [26] Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in idiopathic granulomatous mastitis: a revision of the literature / C. Maione et al. *Acta Biomedica*. 2019. Vol. 90. Issue 1. P. 11-15. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i1.6607>
- [27] Idiopathic Granulomatous Mastitis-A Mystery Yet to be Unraveled: A Case Series and Review of Literature / V. Mathew Thomas, S. A. Alexander, P. Bindal, J. Vredenburg. *Cureus*. 2020. Vol. 12. Issue 2. P. e6895. <https://doi.org/10.7759/cureus.6895>
- [28] Mastitis granulomatosa idiopática. Una rara entidad benigna que puede simular un cáncer de mama / C. Marín Hernández et al. *Cirugía Española*. 2018. Vol. 96. Issue 3. P. 177-178. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.05.009>
- [29] Cat scratch disease presenting as axillary lymphadenopathy and a palpable benign mammary nodule mimicking a carcinoma / L. C. Marques et al. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2018. Vol. 51. Issue 2. P. 247-248. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0362-2016>
- [30] Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients / D. Martinez-Ramos et al. *The Breast Journal*. 2019. Vol. 25. Issue 6. P. 1245-1250. <https://doi.org/10.1111/tbj.13446>
- [31] Mohammed A. A. Mammary duct ectasia in adult females; risk factors for the disease, a case control study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021. Vol. 62. P. 140-144. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.023>
- [32] Mostyka M., Jessurun J., Matrai C. Sarcoid-Like Granulomatosis in a Patient With Breast Cancer Mimicking Refractory Metastatic Disease. *International Journal of Surgical Pathology*. 2020. Vol. 28. Issue 6. P. 668-671. <https://doi.org/10.1177/1066896920905887>

- [33] Özşen M., Tolunay Ş., Gökğöz M. Ş. Granulomatous Lobular Mastitis: Clinicopathologic Presentation of 90 Cases. *Türk Patoloji Dergisi*. 2018. Vol. 34. Issue 3. P. 215-219. <https://doi.org/10.5146/tpath.2018.01431>
- [34] Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodal Imaging and Pitfalls / C. W. Pluguez-Turull et al. *RadioGraphics*. 2018. Vol. 38. Issue 2. P. 330-356. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170095>
- [35] Methotrexate in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis / A. Postolova, M. L. Troxell, I. L. Wapnir, M. C. Genovese. *The Journal of Rheumatology*. 2020. Vol. 47. Issue 6. P. 924-927. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181205>
- [36] Treatment of idiopathic granulomatous mastitis and factors related with disease recurrence / E. Tekgöz, S. Çolak, M. Çınar, S. Yılmaz. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020. Vol. 50. Issue 5. P. 1380-1386. <https://doi.org/10.3906/sag-2003-93>
- [37] Idiopathic Granulomatous Mastitis – a new approach in diagnostics and treatment / L. Vanovcanova et al. *Neoplasma*. 2019. Vol. 66. Issue 4. P. 661-668. <https://doi.org/10.4149/neo.2019.190201N100>
- [38] Idiopathic Granulomatous Mastitis with Skin Rupture: A Retrospective Cohort Study of 200 Patients Who Underwent Surgical and Nonsurgical Treatment / J. Wang et al. *Journal of Investigative Surgery*. 2021. Vol. 34. Issue 7. P. 810-815. <https://doi.org/10.1080/08941939.2021.91696905>
- [39] Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and Diagnostic Challenge / A. Wolfrum et al. *Breast Care*. 2018. Vol. 13. Issue 6. P. 413-418. <https://doi.org/10.1159/000495146>
- [40] Wu J. M., Turashvili G. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an update. *Journal of Clinical Pathology*. 2020. Vol. 73. Issue 8. P. 445-453. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206180>
- [41] A Proposal of a Clinically Based Classification for Idiopathic Granulomatous Mastitis / R. Yaghan et al. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019. Vol. 20. Issue 3. P. 929-934. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.3.929>
- [42] Scoring Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Effective System for Predicting Recurrence? / T. U. Yılmaz et al. *European Journal of Breast Health*. 2018. Vol. 14. Issue 2. P. 112-116. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3709>
- References**
- [1] Aydin, I., Kesicioğlu, T., Vural, S., Sengül, I., Yılmaz, K., & Sengül, D. (2021). Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis: An Imitation of Breast Carcinoma. *Cureus*, 13(5), Article e15206. <https://doi.org/10.7759/cureus.15206>
- [2] Bamanikar, S., Chandanwale, S., Pathak, P., Gambhir, A., & Sheth, J. (2018). A rare case of xanthogranulomatous mastitis with intraductal papilloma. *Medical Journal of Dr. D. Y. Patil Vidyapeeth*, 11(4), 348-351. <https://doi.org/10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu.214.17>
- [3] Barreto, D. S., Sedgwick, E. L., Nagi, C. S., & Benveniste, A. P. (2018). Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Research and Treatment*, 171(3), 527-534. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4870-3>
- [4] Baykan, A. H., Sayiner, H. S., Inan, I., Aydin, E., & Erturk, S. M. (2021). Primary breast tuberculosis: imaging findings of a rare disease. *Insights into Imaging*, 12(1), Article 19. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-00961-3>
- [5] Ben Abid, F., & Abdel Rahman S Al Soub, H. (2020). A case report of TB versus idiopathic granulomatous mastitis with erythema nodosum, reactive arthritis, cough, and headache. *The Aging Male*, 23(5), 411-414. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1504915>
- [6] Berganza, P. F., & Ramos, M. S. (2020). Granulomatous Mastitis, Radio-Histological Correlation. *Open Journal of Radiology*, 10(4), 223-229. <https://doi.org/10.4236/ojrad.2020.104022>
- [7] Bhalla, S., Agarwal, P., Agarwal, H., Gupta, S., Mehrotra, P., Raghuvanshi, S., Sagar, M., & Goel, M. M. (2018). Cytological spectrum of granulomatous mastitis: diagnostic and treatment challenges. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 6(11), Article 3616. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20184418>
- [8] Boakes, E., Woods, A., Johnson, N., & Kadoglu, N. (2018). Breast Infection: A Review of Diagnosis and Management Practices. *European Journal of Breast Health*, 14(3), 136-143. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3871>
- [9] Chandanwale, S., Naragude, P., Shetty, A., Sawadkar, M., Raj, A., Bhide, A., & Singh, M. (2020). Cytomorphological Spectrum of Granulomatous Mastitis: A Study of 33 Cases. *European Journal of Breast Health*, 16(2), 146-151. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5185>
- [10] Chirappappa, P., Thaweeproradej, P., Supsamutchai, C., Biadul, N., Lertsithichai, P., Chatmongkonwat, T., Pongratanakul, S., Pondeenana, S., Phosuwat, S., & Teearpadith, J. (2019). Idiopathic granulomatous mastitis: a comparative outcomes between 44 patients with different treatment modalities. *The Breast*, 44(Suppl. 1), S126. [https://doi.org/10.1016/s0960-9776\(19\)30421-7](https://doi.org/10.1016/s0960-9776(19)30421-7)
- [11] Co, M., Cheng, V., Wei, J., Wong, S., Chan, S., Shek, T., & Kwong, A. (2018). Idiopathic granulomatous mastitis: a 10-year study from a multicentre clinical database. *Pathology*, 50(7), 742-747. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.08.010>
- [12] Çetin, K., Sıkar, H. E., Göret, N. E., Rona, G., Barışık, N. Ö., Küçük, H. F., & Gulluoglu, B. M. (2019). Comparison of Topical, Systemic, and Combined Therapy with Steroids on Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Prospective Randomized Study. *World Journal of Surgery*, 43(11), 2865-2873. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05084-x>
- [13] Davis, J., Cocco, D., Matz, S., Hsu, C. H., Brown, M. J., Lee, J., Bouton, M. E., Caruso, D. M., & Komenaka, I. K. (2019). Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis. *Surgery*, 166(6), 1176-1180. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.06.030>
- [14] de Oliveira, I., Junior, Viana, C. R., Sabino, S. M., Kerr, L. M., & Vieira, R. A. (2017). Xanthogranulomatous Mastitis Mimicking Locally Advanced Breast Cancer. *The Breast Journal*, 23(2), 227-229. <https://doi.org/10.1111/tbj.12719>
- [15] Freeman, C. M., Xia, B. T., Wilson, G. C., Lewis, J. D., Khan, S., Lee, S. J., Lower, E. E., Edwards, M. J., & Shaughnessy, E. A. (2017). Idiopathic granulomatous mastitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *The American Journal of Surgery*, 214(4), 701-706. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.07.002>
- [16] Gautham, I., Radford, D. M., Kovacs, C. S., Calhoun, B. C., Procop, G. W., Sheppardson, L. B., Dawson, A. E., Downs-Kelly, E. P., Zhang, G. X., Al-Hilli, Z., Fanning, A. A., Wilson, D. A., & Sturgis, C. D. (2019). Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: The Cleveland Clinic experience with diagnosis and management. *The Breast Journal*, 25(1), 80-85. <https://doi.org/10.1111/tbj.13160>
- [17] Goel, S., & Goel, K. S. (2019). Clinicopathological study of granulomatous lobular mastitis. *International Surgery Journal*, 6(3), 881-885. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20190818>
- [18] Goulabchand, R., Hafidi, A., Van de Perre, P., Millet, I., Maria, A., Morel, J., Quellec, A. L., Perrochia, H., & Guilpain, P. (2020). Mastitis in Autoimmune Diseases: Review of the Literature, Diagnostic Pathway, and Pathophysiological Key Players. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), Article 958. <https://doi.org/10.3390/jcm9040958>
- [19] Haitz, K., Ly, A., & Smith, G. (2019). Idiopathic granulomatous mastitis. *Cutis*, 103(1), 38-42.
- [20] Jiang, L., Li, X., Sun, B., Ma, T., Kong, X., & Yang, Q. (2020). Clinicopathological features of granulomatous lobular mastitis and mammary duct ectasia. *Oncology Letters*, 19(1), 840-848. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11156>
- [21] Karpathiou, G., Batistatou, A., Boglou, P., Stefanou, D., & Froudarakis, M. E. (2018). Necrotizing sarcoid granulomatosis: A distinctive form of pulmonary granulomatous disease. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(4), 1313-1319. <https://doi.org/10.1111/crj.12673>
- [22] Kaviani, A., Vasigh, M., Omranipour, R., Mahmoudzadeh, H., Elahi, A., Farivar, L., & Zand, S. (2019). Idiopathic granulomatous mastitis: Looking for the most effective therapy with the least side effects according to the severity of the disease in 374 patients in Iran. *The Breast Journal*, 25(4), 672-677. <https://doi.org/10.1111/tbj.13300>
- [23] Lei, X., Chen, K., Zhu, L., Song, E., Su, F., & Li, S. (2017). Treatments for Idiopathic Granulomatous Mastitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Breastfeeding Medicine*, 12(7), 415-421. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0030>
- [24] Li, J. (2019). Diagnosis and Treatment of 75 Patients with Idiopathic Lobular Granulomatous Mastitis. *Journal of Investigative Surgery*, 32(5), 414-420. <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1424270>
- [25] Lin, M. V., Nguyen, N. T., Qian, Y. W., Phan, V. T., & Nguyen, Q. D. (2020). Cat Scratch Disease Is an Entity Often Diagnosed in Breast Imaging Department During Axillary Lymph Node Assessment. *Cureus*, 12(7), Article e9272. <https://doi.org/10.7759/cureus.9272>
- [26] Maione, C., Palumbo, V. D., Maffongelli, A., Damiano, G., Buscemi, S., Spinelli, G., Fazzotta, S., Gulotta, E., Buscemi, G., & Lo Monte, A. I. (2019). Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in idiopathic granulomatous mastitis: a revision of the literature. *Acta Biomedica*, 90(1), 11-15. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i1.6607>
- [27] Mathew Thomas, V., Alexander, S. A., Bindal, P., & Vredenburg, J. (2020). Idiopathic Granulomatous Mastitis-A Mystery Yet to be Unraveled: A Case Series and Review of Literature. *Cureus*, 12(2), Article e6895. <https://doi.org/10.7759/cureus.6895>
- [28] Marín Hernández, C., Piñero Madrona, A., Gil Vázquez, P. J., Galindo Fernández, P. J., & Parrilla Paricio, P. (2018). Mastitis granulomatosa idiopática. Una rara entidad benigna que puede simular un cáncer de mama. *Cirugía Española*, 96(3), 177-178. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.05.009>
- [29] Marques, L. C., Pincerato, K., Yoshimura, A. A., Andrade, F., & Barros, A. (2018). Cat scratch disease presenting as axillary lymphadenopathy and a palpable benign mammary nodule mimicking a carcinoma. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 51(2), 247-248. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0362-2016>
- [30] Martínez-Ramos, D., Simon-Monterde, L., Suelves-Piqueres, C., Queralt-Martin, R., Granel-Villach, L., Laguna-Sastre, J. M., Nicolau, M. J.,

- & Escrig-Sos, J. (2019). Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *The Breast Journal*, 25(6), 1245-1250. <https://doi.org/10.1111/tbj.13446>
- [31] Mohammed, A. A. (2021). Mammary duct ectasia in adult females; risk factors for the disease, a case control study. *Annals of Medicine and Surgery*, 62, 140-144. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.01.023>
- [32] Mostyka, M., Jessurun, J., & Matrai, C. (2020). Sarcoid-Like Granulomatosis in a Patient With Breast Cancer Mimicking Refractory Metastatic Disease. *International Journal of Surgical Pathology*, 28(6), 668-671. <https://doi.org/10.1177/1066896920905887>
- [33] Özşen, M., Tolunay, Ş., & Gökğöz, M. Ş. (2018). Granulomatous Lobular Mastitis: Clinicopathologic Presentation of 90 Cases. *Türk Patoloji Dergisi*, 34(3), 215-219. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2018.01431>
- [34] Pluguez-Turull, C. W., Nanyes, J. E., Quintero, C. J., Alizai, H., Mais, D. D., Kist, K. A., & Dornbluth, N. C. (2018). Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodality Imaging and Pitfalls. *RadioGraphics*, 38(2), 330-356. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170095>
- [35] Postolova, A., Troxell, M. L., Wapnir, I. L., & Genovese, M. C. (2020). Methotrexate in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *The Journal of Rheumatology*, 47(6), 924-927. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181205>
- [36] Tekgöz, E., Çolak, S., Çınar, M., & Yılmaz, S. (2020). Treatment of idiopathic granulomatous mastitis and factors related with disease recurrence. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50(5), 1380-1386. <https://doi.org/10.3906/sag-2003-93>
- [37] Vanovcanova, L., Lehotska, V., Machalekova, K., Waczulikova, I., Minarikova, E., Rauova, K., & Kajo, K. (2019). Idiopathic Granulomatous Mastitis – a new approach in diagnostics and treatment. *Neoplasma*, 66(4), 661-668. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2019\\_190201N100](https://doi.org/10.4149/neo_2019_190201N100)
- [38] Wang, J., Zhang, Y., Lu, X., Xi, C., Yu, K., Gao, R., & Bi, K. (2021). Idiopathic Granulomatous Mastitis with Skin Rupture: A Retrospective Cohort Study of 200 Patients Who Underwent Surgical and Nonsurgical Treatment. *Journal of Investigative Surgery*, 34(7), 810-815. <https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1696905>
- [39] Wolfrum, A., Kümmel, S., Theuerkauf, I., Pelz, E., & Reinisch, M. (2018). Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and Diagnostic Challenge. *Breast Care*, 13(6), 413-418. <https://doi.org/10.1159/000495146>
- [40] Wu, J. M., & Turashvili, G. (2020). Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an update. *Journal of Clinical Pathology*, 73(8), 445-453. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206180>
- [41] Yaghan, R., Hamouri, S., Ayoub, N. M., Yaghan, L., & Mazahreh, T. (2019). A Proposal of a Clinically Based Classification for Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(3), 929-934. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.3.929>
- [42] Yılmaz, T. U., Gürel, B., Güler, S. A., Baran, M. A., Erşan, B., Duman, S., & Utkan, Z. (2018). Scoring Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Effective System for Predicting Recurrence? *European Journal of Breast Health*, 14(2), 112-116. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3709>



## Діагностика хронічної кропив'янки, індукованої фізичним навантаженням, у дитини (клінічний випадок)

Д. О. Ярцева  \*1,2,A,B,C,D, С. М. Недельська  1,2,E,F

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, Україна

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

Наведено клінічний випадок діагностики хронічної кропив'янки, індукованої фізичним навантаженням, у 8-річного хлопчика.

**Мета роботи** – показати особливості діагностики випадків хронічної кропив'янки з відомим чинником загострень.

Показано, що навіть коли є чіткий зв'язок із впливом чинника (в цьому випадку – фізичне навантаження), діагностичний алгоритм має бути виконаний у повному обсязі. Наведений клінічний випадок цікавий тим, що в раніше здорової дитини, без анамнезу алергічних та інших хронічних захворювань, без видимої причини почали з'являтися симптоми кропив'янки та ангіонабряку після фізичного навантаження.

Об'єктивне обстеження не виявило будь-яких ознак фізикальної патології, крім помірної закладеності носа, на яку не звертали увагу ні хлопчик, ні батьки. Епізодів лихоманки в анамнезі не було. Хлопчика обстежили: загальноклінічні аналізи, імунограма (клітинна та гуморальна ланки, фагоцитоз), гострофазові показники відповідали нормі. Загальний IgE підвищений до 100,5 МО/мл, виявили підвищені рівні специфічних IgE до алергену kota (41,13 кU/l), бета-лактоглобуліну молока (2,95 кU/l) та баранини (0,41 кU/l). Тест з аутологічною сироваткою позитивний (гістамін – 5 мм папула, 15 мм гіперемія, негативний контроль – 0, власна сироватка – 16,5 мм папула, 24 мм гіперемія), аутоантитіла до тканини щитоподібної залози та рівень тиреотропного гормону та тироксину у межах норми. Здійснили тести з індукованими кропив'янками: аквагенна, холодова, теплова, вібраційна – негативні, дермографічна – позитивна; тест із фізичним навантаженням на біговій доріжці позитивний (на 14 хвилині після початку потовиділення з'явилися дрібні уртикарії та ангіонабряк нижніх повік).

Уточнення анамнестичних даних показало, що під час надмірних психоемоційних навантажень у хлопця з'являються дрібні уртикарії, а одного разу під час гри в футбол, крім ознак кропив'янки та ангіонабряку, спостерігали епізод утрудненого дихання.

**Висновки.** Детальна розширена діагностика цього випадку показала поєднаний вплив кількох чинників (дермографічна кропив'янка, фізичне навантаження, сенсibilізація до деяких алергенів, а також аутоімунний варіант). З'ясували, що в конкретного пацієнта може бути і IgE-, і неIgE-залежний механізм розвитку симптомів. Первинний діагноз хронічної кропив'янки, індукованої фізичним навантаженням, переглянуто; встановили діагноз анафілаксії, що потребує іншого підходу до лікування та продовження спостереження за пацієнтом.

### Ключові слова:

хронічна кропив'янка, ангіонабряк, анафілаксія, аутологічна сироватка, фізичне навантаження, діти.

Запорізький медичний журнал. 2022. Т. 24, № 2(131). С. 263-268

\*E-mail: doc\_yartseva@ua

## Diagnostics of chronic exercise-induced urticaria in a child (a case report)

D. O. Yartseva, S. M. Nedelska

This article shows a case report of exercise-induced urticaria diagnosis in an 8-year-old boy.

**The aim** of this work is to show diagnostic peculiarities of chronic urticaria with known trigger.

The necessity of diagnostic algorithm fully implementation is emphasized, even in presence of a clear correlation with trigger factor (in this case – physical exertion). The described case is interesting because previously healthy child without anamnesis of allergic and another chronic disease developed urticaria and symptoms of angioedema without visible cause.

Objective examination did not reveal any clinically significant abnormalities except moderate nasal congestion, which was neglected by both the patient and his parents. His was without a past medical history of fever. The child underwent laboratory and instrumental examinations: clinical blood, urine and biochemical tests, immunological tests (cell-mediated and humoral immunity, phagocytosis). Acute phase response was within normal ranges.

Total IgE was increased to 100.5 IU/ml, increased levels of specific IgE to cat allergen (41.13 kU/l), serum  $\beta$ -lactoglobulin of cow's milk (2.95 kU/l) and lamb meat (0.41 kU/l) were detected. Auto serum test was positive (histamine – papula of 5 mm, hyperemia of 15 mm, negative control – 0, patient's serum – papula of 16.5 mm, hyperemia of 24 mm); thyroid autoantibodies and thyroid hormone levels were within normal ranges. Tests for physical urticarial were performed: aquagenic, cold, heat, vibratory were negative, dermatographic urticaria was positive, test with physical exercise (treadmill) was positive (small-sized wheals and lower eyelid angioedema developed on the 14<sup>th</sup> minute of sweating).

Detailing of anamnestic data revealed an appearance of small wheals after emotional sufferings, and a single episode of difficulty breathing with urticaria and angioedema symptoms while playing football).

**Conclusions.** Thus, extended detailed diagnostics of this clinical case has revealed the combined influence of several factors (dermatographic, physical exertion, sensitization to some allergens, autoimmune variant of urticaria/angioedema) clarifying that symptoms could be mediated by both IgE- and non-IgE-dependent mechanism in the same patient. Primary diagnosis of "chronic exercise-induced urticaria" has been changed to "anaphylaxis" requiring another approach to treatment and follow-up.

### Key words:

chronic urticaria, angioedema, anaphylaxis, auto serum, physical exertion, children.

Zaporozhye medical journal 2022; 24 (2), 263-268

В останні десятиріччя рецидивна/хронічна кропив'янка (К) та ангіонабряк (АН) у дітей набувають все більшої поширеності, є доволі складною педіатричною проблемою. GA2LEN ініціювала міжнародний проєкт, що передбачає акредитацію центрів з лікування кропив'янки й ангіонабряку в усьому світі ([www.ga2len-ucare.com](http://www.ga2len-ucare.com)). Нині до ліцензованих центрів з діагностики кропив'янки зараховано понад 150 спеціалізованих відділень, але в Україні, на жаль, таких центрів немає. Вимогами до ліцензування є передусім дотримання міжнародних протоколів і підходів до діагностики, лікування К і АН. Для досягнення успіху в лікуванні хронічних захворювань дуже важливий комплаєнс пацієнта, який має бути отриманий ще на етапі діагностики. Тому наголошуємо на необхідності направлення пацієнтів із рецидивними формами К/АН до спеціалізованих відділень.

За сучасною класифікацією К і АН, розрізняють їхні спонтанну (коли чинник загострень не очевидний) та індуковані (коли є чіткий зв'язок із будь-яким чинником) форми. Спонтанні форми К, за даними різних науковців, діагностують у 40–60 % пацієнтів, що зумовлює необхідність продовження вивчення цієї патології [1]. Вважають, що до 50–60 % усіх спонтанних К аутоімунні, серед тих, що лишилися, частина є наслідком інфекцій, а інші – ідіопатичні, тобто з реально невідомою етіологією [2].

Діагностика та лікування спонтанних К – іноді вкрай складне завдання. Експерти наголошують на необхідності повної діагностики всім пацієнтам з невстановленим чинником загострень, оскільки у більшості хворих виявляють поєднання факторів, що спричиняють появу симптомів: іноді комбінація різних варіантів індукованих кропив'янок, іноді – поєднання спонтанної та індукованої К [3].

## Мета роботи

Показати особливості діагностики випадків хронічної кропив'янки з відомим чинником загострень.

**Опис клінічного випадку.** До Центру сучасної дитячої алергології та пульмонології Запорізького державного медичного університету ([www.allergopediatr.zsmu.edu.ua](http://www.allergopediatr.zsmu.edu.ua)) звернулись батьки хлопчика Ю. Д. 2013 р. н. (8 років) зі скаргами на виникнення пухирів, що сверблять, та ангіонабряку повік після фізичного навантаження. Пухирі й ангіонабряк з'являлися здебільшого на обличчі та верхній половині тулуба.

З анамнезу з'ясували, що перші ознаки виникли за 3 місяці до звернення в клініку без чіткого зв'язку з будь-якою подією напередодні (не хворів, не було стресових ситуацій тощо). Раніше фізичні навантаження будь-якої інтенсивності не спричиняли виникнення патологічних симптомів. Алергоанамнез дитини та спадковості, зі слів матері, не обтяжені. Народився доношеним, раннє дитинство без особливостей, вакцинований за віком, хронічні патології не виявлені. Дитина регулярно проходить профілактичні огляди стоматолога, 1 раз на рік отримує препарати для дегельмінтизації (вдома кіт, собака, тхір, останнє приймання ліків – травень 2021 року), періодично приймає вітамін Д3.

Під час детального опитування з'ясували, що надмірні психоемоційні навантаження періодично виклика-

**Таблиця 1.** Результати лабораторних досліджень дитини Ю. Д. 2013 р. н.

Показник, одиниці вимірювання	Результати пацієнта	Норма
<b>Біохімічні дослідження</b>		
Загальний білок, г/л	65	62–82
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,3	3,7–17,9
Тимолова проба, од. S–H	1	0–4
АЛТ	14	<37
Глюкоза, ммоль/л	4,7	3,3–6,0
Кальцій, ммоль/л	2,53	2,20–2,70
Фосфор, ммоль/л	1,35	0,80–1,61
C-реактивний білок	<6	<6
Серомукоїди, од.	<b>0,24</b>	0,11–0,20
АСЛО, МО/мл	150	до 200
Ревматоїдний фактор	негативний	негативний
<b>Коагулограма</b>		
АЧТВ, с	38	23–39
Протромбіновий індекс, %	100	80–100
Тромбіновий час, с	17	15–21
РФМК, г/л	$3,0 \times 10^{-2}$	$3,0\text{--}4,0 \times 10^{-2}$
Фібриноген, г/л	2,08	2,00–4,00

ють появу аналогічних симптомів. Одного разу, зі слів дитини, після футбольного матчу (хлопець брав участь у грі) разом із кропив'янкою та ангіонабряком виникло утруднене дихання (детально не зміг описати, як саме було складно дихати, а мати про цей епізод не знала). За характеристиками набряк м'який, блідо-рожевого кольору, майже завжди – з проявами кропив'янки. Висип ніколи не супроводжувався підвищенням температури тіла, ознаками залучення у процес інших органів і систем.

Об'єктивно під час госпіталізації стан задовільний, свідомість ясна, дитина контактна, гіперактивна. Висип та ангіонабряки відсутні. Хлопець астеничної будови тіла, нормального харчування. Шкіра блідо-рожева, чиста; слизові оболонки ротової порожнини та очей фізіологічного забарвлення; зуби сановані. Носове дихання дещо утруднене зліва. Периферичні лімфовузли дрібні, безболісні, не спаяні з підшкірною клітковиною та між собою, одиничні. Щитоподібна залоза не збільшена, безболісна. Діяльність серця ритмічна, тони ясні, систолічний шум (зі слів матері, додаткова хорда лівого шлуночка). Над легеньми – везикулярне дихання, хрипи відсутні. Пальпація живота без особливостей, фізіологічні відправлення у межах норми.

Дитина обстежена раніше лікарем-педіатром з приводу висипу вибірково на наявність IgE-залежних реакцій методом імуноблотингу (визначення рівня специфічних IgE, 54 алергени). Позитивні результати отримали до алергенів: епідермісу кішки (41,13 kU/l), сироваткового бета-лактоглобуліну молока (2,95 kU/l) та баранини (0,41 kU/l).

Здійснили розширену діагностику причин, що можуть спричиняти рецидиви кропив'янки й ангіонабряку, дотримувалися рекомендацій EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/UNEV, виконали доступні дослідження [4,5].

Результати загального аналізу крові та сечі відповідали нормі, результати біохімічних досліджень наведені в *таблиці 1* (у межах норми).

Оцінювання функціонального стану щитовидної залози: Т4 – 1,28 нг/дл (норма – 0,81–1,68 нг/дл), ТТГ –



Рис. 1. Результат тесту з аутологічною сироваткою пацієнта Ю. Д. 2013 р. н.



Рис. 2. Уртикарний висип-реакція на пробу з фізичним навантаженням у пацієнта Ю. Д. 2013 р. н.

4,12 мкМО/мл (норма – 0,57–4,82 мкМО/мл), антитіла до тиреоглобуліну – <20 МО/мл (норма – <40 МО/мл), антитіла до тиреопероксидази – <10 МО/мл (норма – <35 МО/мл).

Загальний IgE – 100,5 МО/мл (норма – до 70 МО/мл). С4-компонент комплементу – 0,19 г/л (норма – 0,1–0,4 г/л).

Кал на яйця гельмінтів і найпростіших – не виявлено.

Результати дослідження клітинної та гуморальної ланки імунітету відповідали нормі (табл. 2).

Ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи – збільшення довжини жовчного міхура з непостійним складж-синдромом. Ультразвукове дослідження щитовидної залози – у межах норми.

Тест з аутологічною сироваткою в періоді ремісії позитивний (гістамін – 5 мм папула, 15 мм гіперемія, негативний контроль – 0, власна сироватка – 16,5 мм папула, 24 мм гіперемія). Результат наведено на рис. 1.

Здійснили тести на індуковані К/АН з використанням уніфікованого алгоритму. У нашій клініці розроблена детальна логістика пацієнта залежно від його клінічного стану (період ремісії чи період загострення, можливе повне/часткове скасування антигістамінних препаратів або неможливе на цей час). Пацієнт не отримував жодних препаратів впродовж більше ніж 2 тижнів. Тому вдалося здійснити діагностику в повному обсязі за короткий термін. Визначили, що хворий не має холодової (проба з кубиком льоду), теплової (проба з водою  $t$  42 °С), вібраційної (проба з використанням центрифуги), аквагенної (вода) кропив'янки/ангіонабряку.

Пацієнт мав позитивну реакцію на штрихове подразнення шкіри, тобто дермографічну кропив'янку, а також позитивну реакцію на тест із фізичним навантаженням. Реакцію на штрихове подразнення зареєстрували через 10 хвилин після провокації – дрібні пухирці, гіперемія та пухир у місці подразнення.

Тест із фізичним навантаженням (активне нагрівання) здійснили, використавши бігову доріжку у відділенні реабілітації КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР. Після досягнення точки потовиділення пацієнт продовжував вправу впродовж 14 хвилин, коли у нього почав

Таблиця 2. Імунограма пацієнта Ю.Д., 2013 р. н.

Показник, одиниці вимірювання	Результат пацієнта	Норма
Імунорегуляторний індекс	1,5	1,4–2,0
Абсолютна кількість лейкоцитів, г/л	6,2	3,1–10,0
Відносна кількість лейкоцитів, %	55	20–55
Абсолютна кількість лімфоцитів, г/л	3,41	0,62–5,50
Відносна кількість CD3, Т-тотальних, %	60	50–80
Абсолютна кількість CD3, Т-тотальних, г/л	2,05	0,31–4,40
Відносна кількість CD4, Т-хелперів, %	34	33–46
Абсолютна кількість CD4, Т-хелперів, г/л	1,16	0,20–2,53
Відносна кількість CD8, Т-супресори та цитотоксичні лімфоцити, %	22	17–30
Абсолютна кількість CD8, Т-супресори та цитотоксичні лімфоцити, г/л	0,75	0,11–1,65
Відносна кількість CD22, В-лімфоцитів, %	18	17–31
Абсолютна кількість CD22, В-лімфоцитів, г/л	0,61	0,11–1,71
Відносна кількість CD16, натуральних кілерів, %	22	12–23
Абсолютна кількість CD16, натуральних кілерів, г/л	0,75	0,07–1,27
Фагоцитарна активність нейтрофілів, %	85	40–90
Фагоцитарний індекс, %	5	≥3
Загальний IgA, г/л	1,16	0,5–2,4
Загальний IgM, г/л	1,03	0,4–1,8
Загальний IgG, г/л	9,84	5,4–16,1

з'являтися дрібний уртикарний висип на обличчі та шиї (рис. 2), який прогресував до розвитку генералізованого зливного висипу на обличчі та шиї, верхній частині спини та початку набряку нижніх повік з обох боків. Вправу припинили відразу після появи ознак висипу. Наведені ознаки повністю регресували самостійно протягом 30 хвилин. Зі слів матері, аналогічні події відбуваються і вдома, тобто дитина не отримує ліків для терапії цього стану.

За рекомендаціями європейської Асоціації алергології та клінічної імунології, у разі позитивного тесту з активним нагріванням треба виконати тест із пасивним нагріванням, аби відрізнити реакцію на фізичне навантаження від холінергічної реакції. Зі слів матері, дитина вдома приймає ванну тривалістю понад 15 хвилин і з температурою води більше ніж 42 °С, патологічні ознаки завжди відсутні. Тому тест із пасивним нагріванням вважали негативним.

## Обговорення

За даними сучасної наукової літератури перебіг К/АН у цього пацієнта оцінили як рецидивний/хронічний, оскільки тривалість захворювання становила понад 6 тижнів. На підставі клініко-анамнестичних даних, характеристики набряку, його поєднання з К можна виключити брадикінін-опосередкований ангіонабряк.

Питання, на які треба відповісти під час обстеження та лікування дітей із хронічними формами К/АН, полягають у тому, чи потенційно загрожують життю ці прояви; чим зумовлене виникнення симптомів у пацієнта; чи потребує хворий тривалого профілактичного лікування.

У процесі диференційної діагностики виключили спадковий ангіонабряк (на підставі характеристик набряку, відсутності сімейної історії та інших специфічних симптомів, поєднання його з кропив'ячкою, негативного результату С4-компонента комплекменту) та аутозапальні синдроми (на підставі відсутності циклічності проявів, лихоманки, лабораторних та інших клінічних ознак, необхідних для підтвердження діагнозу). Здійснили диференційну діагностику аутоімунного захворювання щитоподібної залози, оскільки до 50 % пацієнтів із позитивним тестом з власною сироваткою мають аутоімунний тиреоїдит [2]. У хлопця немає аутоантитіл до тканини щитоподібної залози, визначили її нормальний функціональний стан, ультразвукові ознаки патології відсутні, тому виключили цей діагноз як можливу причину симптоматики.

Дослідження, здійснені провідними науковцями, свідчать: у більшості пацієнтів спостерігають поєднаний вплив дії різних факторів на виникнення симптомів, тому кожному хворому з тривалістю проявів понад 6 тижнів треба здійснити повний комплекс обстежень, використовуючи уніфікований алгоритм. Ми визначили причини спонтанної та індукованої К/АН, виявили: хлопець має діагностичні ознаки і спонтанного, й індукованих варіантів захворювання [4].

По-перше, наявність підвищених рівнів загального (100,5 МО/мл, норма – до 70 МО/мл) і специфічних IgE (до епідермісу кішки – 41,13 кU/l, сироваткового бета-лактоглобуліну молока – 2,95 кU/l, баранини – 0,41 кU/l) свідчить про імовірність дегрануляції опасистих клітин через рецептори до імуноглобулінів E.

По-друге, у дитини має значення вплив фізичних факторів на розвиток симптомів, що підтверджено позитивними тестами на дермографічну й індуковану фізичним навантаженням К/АН. Анамнестичні дані щодо появи симптомів після надмірних психоемоційних реакцій свідчать про холінергічний варіант хвороби. Штрихове подразнення викликає руйнування опасистих клітин шляхом прямого механічного впливу; фізичне та психоемоційне навантаження – внаслідок механізмів метаболізму ацетилхоліну або аутоантитіл до власного поту [6,7].

По-третє, чіткий позитивний результат тесту з власною сироваткою свідчить про імовірний вплив аутоантитіл на процес дегрануляції мастоцитів.

Отже, в пацієнта підтверджено комбінований механізм стимуляції опасистих клітин, унаслідок чого виникають уртикарії та ангіонабряк.

На питання про те, чи ці прояви потенційно загрожують життю в нашого пацієнта, відповідь позитивна. Це

стосується впливу фізичного навантаження на розвиток К/АН. Незважаючи на швидкий зворотний розвиток симптомів у пацієнта, ця реакція – прояв анафілаксії, індукованої фізичним навантаженням (exercise-induced anaphylaxis), і її треба розглядати саме в цьому контексті.

Згідно з рекомендаціями World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance (2020) [8], анафілаксія має високу ймовірність, коли в пацієнта виявляють один із критеріїв:

1) гострий початок захворювання (від хвилин до кількох годин) з одночасним ураженням шкіри, слизових оболонок (наприклад, плями, уртикарії, свербіж або флашинг, набряк губ, язика, язичка тощо), а також респіраторні прояви (задишка, візінг або бронхоспазм, стридор, знижене PEF, гіпоксемія) або артеріальний тиск, асоційовані симптоми з боку органа-мішені (гіпотонія, колапс, втрата свідомості), або тяжкі гастроінтестинальні прояви (сильний спазматичний абдомінальний біль, повторна блювота) особливо після експозиції нехарчових алергенів;

2) гострий початок гіпотензії, бронхоспазму або залучення гортані після впливу відомого чи імовірного алергену для конкретного пацієнта (впродовж хвилин або кількох годин) навіть без типових морфологічних елементів на шкірі.

Хлопчик Ю. Д. 2013 р. н. має перший критерій встановлення діагнозу анафілаксії, оскільки протягом 20 хвилин після початку фізичного навантаження з'явилися уртикарії та ангіонабряк повик, а також були анамнестичні дані про додаткові респіраторні симптоми (утруднене дихання). Фізичне навантаження визначають як ко-фактор розвитку анафілаксії в сенсibilізованих до інших алергенів пацієнтів. Наш хворий мав високу сенсibilізацію до алергенів kota, помірну – до сироваткового бета-глобуліну молока, баранини, але анамнестично клінічної реалізації цієї гіперчутливості не було. Однак у пацієнта діагностували помірну закладеність носа, що не пов'язана з респіраторними інфекціями, і це може бути проявом алергії до котячого алергену. Цей аспект патогенезу потребує уточнення з часом за результатами динамічного спостереження за дитиною.

Отже, встановили клінічний діагноз: анафілаксія, індукована фізичним навантаженням; хронічна спонтанна (аутоімунна) та індукована (холінергічна, дермографічна) кропив'янка; рецидивний гістамінергічний ангіонабряк. Алергічний персистуючий риніт?

Відповідь на третє клінічне питання про те, чи потребує пацієнт довгострокового профілактичного лікування в нашому випадку неоднозначна, залежить від результатів катamnестичного спостереження. Індивідуальний план профілактики загострень необхідно складати, враховуючи усі компоненти захворювання.

Зважаючи на те, що епізоди К/АН зумовлені фізичним навантаженням, пацієнту рекомендовано утримуватися від надмірних фізичних вправ. Реакція на фізичне навантаження у нашого пацієнта дозозалежна, тому за перших ознак потовиділення дитина має припинити вправу. Професійний спорт цьому хлопцеві протипоказаний, заняття фізичною культурою у школі – без виконання нормативів.

Хлопець повинен мати в домашній аптечці Епіпен юніор, оскільки всі пацієнти, за рекомендаціями World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance (2020), повинні бути забезпечені ліками для невідкладної допомоги.

Враховуючи, що К/АН є не тільки індукованими, але й мають аутоімунний генез, тобто клінічні прояви можуть виникнути спонтанно, за рекомендаціями EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/UNEV 2017 (останній перегляд), дитина потребує тривалого лікування неседативними антигістамінними засобами в одинарному дозуванні [1,9]. Призначили левоцетиризин у дозі 5 мг на добу.

Виходячи з наявності в пацієнта сенсibiliзації до деяких алергенів, передусім до алергену kota, треба розглянути питання щодо можливості призначення алерген-специфічної імунотерапії, оскільки ця сенсibiliзація може бути первинною ланкою патогенезу клінічних проявів. Але нині не маємо достатньо тривалого періоду спостереження і не впевнені у клінічному значенні IgE-гіперчутливості. Тому це питання потребує оцінювання катamnезу та залучення батьків у процес спостереження саме за реакцією дитини на контакти з котом.

Через позитивний тест з аутологічною сироваткою рекомендовано періодичний клініко-лабораторний скринінг на предмет аутоімунної патології, оскільки у фаховій літературі є відомості щодо можливого розвитку з часом аутоімунного захворювання у таких пацієнтів [2].

## Висновки

1. Особливість описаного клінічного випадку – складний змішаний (IgE- та неIgE-залежний) патогенез розвитку кропив'янки та ангіонабряку.

2. Показано, що комплексна діагностика та аналіз її результатів – необхідна складова на шляху розуміння механізмів загострень у таких пацієнтів, її треба здійснювати у спеціалізованих центрах за участі тренуваного медперсоналу.

3. Не завжди тригерний фактор, який лежить на поверхні (в цьому випадку – фізичне навантаження), є єдиним у загостренні захворювання, часто визначають поєднаний вплив різних провокаторів, а їхня синергічна дія може бути критичною.

## Подяка

Ми вдячні лікарям та інструкторам відділення реабілітації КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР за допомогу у здійсненні тесту з фізичним навантаженням, професору Т. Є. Шумній – за проведення ультразвукової діагностики, медичним сестрам відділення денного стаціонара соматичного профілю поліклінічного відділення № 1 – за допомогу під час тесту з аутологічною сироваткою.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 24.11.2021

Після доопрацювання / Revised: 08.12.2021

Прийнято до друку / Accepted: 10.12.2021

## Відомості про авторів:

Ярцева Д. О., канд. мед. наук, асистент каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет; лікар-педіатр відділення денного стаціонара соматичного профілю поліклінічного відділення № 1, КНП «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8185-466X](https://orcid.org/0000-0002-8185-466X)

Недельська С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет; лікар-алерголог дитячого відділення денного стаціонара соматичного профілю поліклінічного відділення № 1, КНП «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4366-3723](https://orcid.org/0000-0002-4366-3723)

## Information about authors:

Yartseva D. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Nedelska S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Рекомендації EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки. Перегляд та редакція 2017 р. / T. Zuberbier та ін. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. № 3. С. 39-50. URL : <https://kiai.com.ua/ua/archive/2018/3%28108%29/pages-39-50/rekomendaciyi-eaaci-ga-len-edf-wao-shchodo-viznachennya-klasifikaciyi-diagnostiki-ta-likuvannya-kropiv-yanki>
- [2] Bracken S. J., Abraham S., MacLeod A. S. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. P. 627. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00627>
- [3] Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria / J. S. Fok, P. Kolkhir, M. K. Church, M. Maurer. *Allergy*. 2021. Vol. 76. Issue 10. P. 2965-2981. <https://doi.org/10.1111/all.14757>
- [4] The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision / M. Magerl et al. *Allergy*. 2016. Vol. 71. Issue 6. P. 780-802. <https://doi.org/10.1111/all.12884>
- [5] Керівництво Британського товариства алергології та клінічної імунології (BSACI) з лікування хронічної кропив'янки та ангіоневротичного набряку / R. J. Powell та ін. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск*. 2016. № 1. С. 50-62. URL : <https://kiai.com.ua/ua/archive/2016/2/pages-50-62/kerivnictvo-britanskogo-tovaristva-alergologiyi-ta-klinichnoyi-immunologiyi-bsaci-z-likuvannya-hronichnoyi-kropiv-yanki-ta-angionevrotichnogo-nabryaku>
- [6] Bito T., Sawada Y., Tokura Y. Pathogenesis of Cholinergic Urticaria in Relation to Sweating. *Allergology International*. 2012. Vol. 61. Issue 4. P. 539-544. <https://doi.org/10.2332/allergolint.12-RAI-0485>
- [7] Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria / S. Altrichter et al. *Journal of Dermatological Science*. 2014. Vol. 75. Issue 2. P. 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.007>
- [8] World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020 / V. Cardona et al. *World Allergy Organization Journal*. 2020. Vol. 13. Issue 10. P. 100472. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>
- [9] Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A Review of Current Evidence and Guidelines / J. Chang et al. *Journal of Asthma and Allergy*. 2021. Vol. 14. P. 187-199. <https://doi.org/10.2147/JAA.S249765>

## References

- [1] Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Abdul Latif, A. H., Baker, D., Ballmer-Weber, B., Bernstein, J. A., Bindslev-Jensen, C., Brzoza, Z., Buense Bedrikow, R., Canonica, G. W., Church, M. K., Craig, T., Danilicheva, I. V., Dressler, C., Ensina, L. F., Giménez-Arnau, A., Godse, K., Gongalo, M., Grattan, C., ... Maurer, M. (2018). Rekomendatsii EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO shchodo vyznachennia, klasyfikatsii, diahnostyky ta likuvannia kropiv'yanky. Perekhlyad ta redaktsiia 2017 r. [The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, (3), 39-50. <https://kiai.com.ua/ua/archive/2018/3%28108%29/pages-39-50/rekomendaciyi-eaaci-ga-len-edf-wao-shchodo-viznachennya-klasifikaciyi-diagnostiki-ta-likuvannya-kropiv-yanki> [in Ukrainian].
- [2] Bracken, S. J., Abraham, S., & MacLeod, A. S. (2019). Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology*, 10, Article 627. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00627>
- [3] Fok, J. S., Kolkhir, P., Church, M. K., & Maurer, M. (2021). Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*, 76(10), 2965-2981. <https://doi.org/10.1111/all.14757>
- [4] Magerl, M., Altrichter, S., Borzova, E., Giménez-Arnau, A., Gratton, C. E., Lawlor, F., Mathelier-Fusade, P., Meshkova, R. Y., Zuberbier, T., Metz, M., & Maurer, M. (2016). The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/

- EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy*, 71(6), 780-802. <https://doi.org/10.1111/all.12884>
- [5] Powell, R. J., Leech, S. C., Till, S., Huber, P. A. J., Nasser, S. M., & Clark, A. T. (2016). Kerivnytstvo Brytanskoho tovarystva alerholohii ta klinichnoi imunolohii (BSACI) z likuvannya khronichnoi kropyvianky ta anhionevrotichnogo nabriaku [British Society for Allergy and Immunology (BSACI) guideline for the management of chronic urticaria and angioedema]. *Klinichna imunolohii. Alerholohii. Infektolohii. Spetsvypusk*, (1), 50-62. <https://kiai.com.ua/ua/archive/2016/2/pages-50-62/kerivnictvo-britanskogo-tovarystva-aler-gologiyi-ta-klinichnoyi-immunologiyi-bsaci-z-likuvannya-hronichnoyi-kro-piv-yanki-ta-angionevrotichnogo-nabryaku> [in Ukrainian].
- [6] Bito, T., Sawada, Y., & Tokura, Y. (2012). Pathogenesis of Cholinergic Urticaria in Relation to Sweating. *Allergology International*, 61(4), 539-544. <https://doi.org/10.2332/allergoint.12-RAI-0485>
- [7] Altrichter, S., Salow, J., Ardelean, E., Church, M. K., Werner, A., & Maurer, M. (2014). Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *Journal of Dermatological Science*, 75(2), 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.04.007>
- [8] Cardona, V., Ansotegui, I. J., Ebisawa, M., El-Gamal, Y., Fernandez Rivas, M., Fineman, S., Geller, M., Gonzalez-Estrada, A., Greenberger, P. A., Sanchez Borges, M., Senna, G., Sheikh, A., Tanno, L. K., Thong, B. Y., Turner, P. J., & Worm, M. (2020). World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal*, 13(10), Article 100472. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>
- [9] Chang, J., Cattelan, L., Ben-Shoshan, M., Le, M., & Netchiporouk, E. (2021). Management of Pediatric Chronic Spontaneous Urticaria: A Review of Current Evidence and Guidelines. *Journal of Asthma and Allergy*, 14, 187-199. <https://doi.org/10.2147/JAA.S249765>