

Запорізький медичний журнал



Том 25, № 1(136), січень – лютий 2023 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 КВ № 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 інших міжнародних наукометричних баз даних

Статті рецензуються за процедурою Double-blind.
Ліцензія Creative Commons

Рекомендовано до друку Вченою радою ЗДМУ,
протокол № 5 від 02.02.2023 р.
Підписано до друку 06.02.2023 р.

Редакція:

Літературний редактор О. С. Савеленко
Технічний редактор Ю. В. Полупан

Адреса редакції та видавця:



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



med.jur@zsmu.zp.ua



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

Головний редактор

професор Ю. М. Колесник (Запоріжжя)

Заступник головного редактора

професор В. А. Візір (Запоріжжя)

Відповідальний секретар

професор В. В. Сиволап (Запоріжжя)

Редакційна колегія

проф. А.В. Абрамов (Запоріжжя)
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. Каплашенко (Запоріжжя)
проф. В.М. Клименко (Запоріжжя)
акад. НАМН України, проф. В.М. Коваленко (Київ)
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)
акад. НАМН, чл.-кор. НАН України,
проф. О.С. Никоненко (Запоріжжя)
проф. Петер Нільссон (Мальме, Швеція)
проф. Джелларо Пагано (Неаполь, Італія)
проф. О.І. Панасенко (Запоріжжя)
чл.-кор. НАМН України, проф. Т.О. Перцева (Дніпро)
чл.-кор. НАМН України, проф. К.В. Руденко (Київ)
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 Core Collection, Emerging Sources Citation Index, Ulrich's Periodicals Directory (USA), WorldCat (USA), ISSN (France), Index Copernicus (Poland), BASE - Bielefeld Academic Search Engine (Germany), getCITED (USA), UIF (Universal Impact Factor), DRJI (Sweden), JournalTOCs, CiteFactor (USA/Canada), PILA – Publishers International Linking Association, Inc, CROSSREF (USA), The National Library of Medicine (USA), The National Center for Biotechnology Information, Research Bible (Japan), SIS (Scientific Indexing Services) (USA), Hinari, DOAJ (Directory of Open Access Journals), Worldwide Science Education Library (USA), 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)
Swapandeeep 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)
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)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
O.S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.I. Panasenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.O. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
K.V. Rudenko (Kyiv, 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

- 5** Фактори подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією
Целік Н. Є., Більченко О. В.
- 11** Рівень феритину як предиктор внутрішньогоспітальної смертності в пацієнтів із COVID-19 та артеріальною гіпертензією
Скакун О. З., Середюк Н. М.
- 16** Гендерні, вікові та морфофункціональні особливості якості життя пацієнтів зі стабільною стенокардією
Ташук В. К., Амеліна Т. М., Іванчук П. Р., Іванчук М. А.
- 23** Вплив факторів професійного середовища на формування психоемоційного напруження у зовнішніх пілотів безпілотних авіаційних комплексів
Швець А. В., Кальниш В. В., Мальцев О. В.
- 30** Причини аномальних маткових кровотеч у жінок в умовах хронічного психоемоційного стресу
Федосюк К. В., Пахаренко Л. В., Чайка К. В., Жураківський В. М., Ласитчук О. М., Куса О. М.
- 35** Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень
Геряк С. М., Олексяк О. І.
- 41** Роль і місце трансанальних ендоскопічних резекцій при раку прямої кишки
Нікітенко Р. П., Запорожан В. Н., Воротинцева К. О., Койчев Є. А.

Фундаментальні дослідження

- 46** Вивчення гострої токсичності нових тіофен-вмісних похідних 1,2,4-тріазолу
Хільковець А. В., Білай І. М.

Огляди

- 50** Роль патології пародонта та стану ротової порожнини у виникненні загальносоматичних захворювань
Гонта З. М., Шилівський І. В., Немеш О. М., Бурда Х. Б.
- 56** Особистісні зміни у хворих на шизоафективний розлад (огляд літератури)
Чугунов В. В., Хоміцький М. Є., Підлубний В. Л.
- 61** Гіпоглікемія у хворих на COVID-19: фактори ризику та профілактика ускладнень
Галушко О. А., Процюк О. В., Погоріла О. І.
- 72** Сучасні алгоритми діагностики хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка
Колесник М. Ю., Майстрович Я. Ю.

Клінічний випадок

- 81** Клінічний випадок гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу: рідкісний чи нерозпізнаний синдром?
Яременко О. Б., Сидорова А. О., Антонюк О. Я.
- 87** Резистентність мікобактерій туберкульозу до бедаквіліну під час антимікобактеріальної терапії та її вплив на клінічні наслідки (клінічні випадки)
Разнатовська О. М., Ясінський Р. М., Шальмін О. С., Федорець А. В., Світлицька О. А.

Original research

- 5** Factors of QTc interval prolongation in patients with arterial hypertension
Tselik N. Ye., Bilchenko O. V.
- 11** Ferritin level predicts in-hospital mortality in hypertensive patients with COVID-19
Skakun O. Z., Serediuk N. M.
- 16** Gender, age and morphofunctional characteristics of the quality of life of patients with stable angina
Tashchuk V. K., Amelina T. M., Ivanchuk P. R., Ivanchuk M. A.
- 23** The influence of occupational environment on formation of psycho-emotional stress among remote pilots of unmanned aircraft systems
Shvets A. V., Kalnysh V. V., Maltsev O. V.
- 30** The causes of abnormal uterine bleeding in women with chronic psychogenic stress
Fedosiuk K. V., Pakhareno L. V., Chayka K. V., Zhurakivskyi V. M., Lasytchuk O. M., Kusa O. M.
- 35** The influence of systemic inflammatory markers on the development of obstetrical complications in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease
Heriak S. M., Oleksiak O. I.
- 41** The role and place of transanal endoscopic resections in rectal cancer
Nikitenko R. P., Zaporozhan V. M., Vorotyntseva K. O., Koichev Ye. A.

Basic research

- 46** Study of acute toxicity of new thiophene-containing derivatives of 1,2,4-triazole
Khilkovets A. V., Bilai I. M.

Review

- 50** The role of periodontal pathology and oral cavity condition in the occurrence of general somatic diseases
Honta Z. M., Shylivskyi I. V., Nemesh O. M., Burda Kh. B.
- 56** Personality changes in patients with schizoaffective disorder (a review)
Chuhunov V. V., Khomitskyi M. Ye., Pidlubnyi V. L.
- 61** Hypoglycemia in patients with COVID-19: risk factors and prevention of complications
Halushko O. A., Protsiuk O. V., Pohorila O. I.
- 72** Current diagnostic algorithms for chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction
Kolesnyk M. Yu., Maistrovych Ya. Yu.

Case report

- 81** Clinical case of hemophagocytic lymphohistiocytosis: rare or undiagnosed syndrome?
Yaremenko O. B., Sydorova A. O., Antoniuk O. Ya.
- 87** Bedaquiline resistance in Mycobacterium tuberculosis during antimycobacterial therapy and its impact on clinical outcomes (clinical cases)
Raznatovska O. M., Yasynskyi R. M., Shalmin O. S., Fedorets A. V., Svitlytska O. A.

Фактори подовження інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Н. Є. Целік ¹, О. В. Більченко ²

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна, ²Харківська 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

Визначення факторів ризику розвитку подовженого середньодобового інтервалу QTc у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) залишається актуальним, оскільки сприяє попередній діагностиці у хворих із груп ризику та дає змогу коригувати діагностичну, лікувальну тактику ведення таких пацієнтів.

Мета роботи – визначити фактори ризику розвитку подовженого середньодобового інтервалу QTc у пацієнтів з АГ.

Матеріали та методи. Обстежили 195 пацієнтів: 166 хворих на АГ та 29 осіб без неї. Для детального аналізу всіх пацієнтів поділили на 2 підгрупи залежно від тривалості середнього добового інтервалу QTc: 175 осіб із нормальною тривалістю та 20 пацієнтів із подовженою тривалістю QTc. Усім пацієнтам здійснили добуве моніторування серцевого ритму, визначили варіабельність артеріального тиску (АТ). На етапі залучення пацієнтів у дослідження зібрали анамнез, визначили фізикальні дані (оцінювали систолічний і діастолічний артеріальний тиск (САТ і ДАТ) за стандартною методикою).

Результати. У результаті дослідження визначили вірогідні фактори ризику розвитку подовженого середньодобового інтервалу QTc у пацієнтів із АГ: стать, індекс маси тіла (ІМТ), середньодобовий ДАТ і пульсовий артеріальний тиск (ПАТ), період від встановлення діагнозу АГ, офісний ПАТ. Це дасть змогу здійснити попередню діагностику в пацієнтів із груп ризику та коригувати діагностичну, лікувальну тактику ведення таких хворих. Прогностична фінальна модель визначила такі предиктори подовження QTc: чоловіча стать (відношення шансів (ВШ) = 4,292 [95,0 % довірчі інтервали (ДІ) 1,337–13,779], $p = 0,014$), ІМТ (1,107 [95,0 % ДІ 0,987–1,243], $p = 0,083$), середній добовий ДАТ (ВШ = 1,076 [95,0 % ДІ 1,017–1,139], $p = 0,011$) і ПАТ (ВШ = 1,075 [95,0 % ДІ 1,012–1,141], $p = 0,018$), тривалість АГ (ВШ = 1,093 [95,0 % ДІ 0,997–1,197], $p = 0,057$) та офісний ПАТ (ВШ = 0,948 [95,0 % ДІ 0,900–0,999], $p = 0,046$). Прогностична модель має високу чутливість (на рівні 88,9 %) і специфічність (на рівні 70,6 %).

Висновки. У дослідженні визначили вірогідні фактори ризику розвитку подовженого середньодобового інтервалу QTc у хворих на АГ; це дасть змогу коригувати діагностичну та лікувальну тактику ведення пацієнтів із груп ризику.

Ключові слова: прогнозування, подовження інтервалу QTc, артеріальна гіпертензія.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 1(136). С. 5-10

*E-mail: n.tselik@karazin.ua

Factors of QTc interval prolongation in patients with arterial hypertension

N. Ye. Tselik, O. V. Bilchenko

The relevance of determining the factors of the prolonged QTc interval development in patients with arterial hypertension is high, as it solves the issue of preliminary diagnosis among patients from risk groups and allows adjusting the diagnostic and therapeutic tactics of managing such patients.

Aim: to determine factors for the development of prolonged average daily QTc interval in patients with arterial hypertension.

Materials and methods. The study included 195 patients with arterial hypertension, who were divided into 2 subgroups: 175 individuals with a normal average daily duration of the QTc interval and 20 patients with a prolonged average daily duration of the QTc interval. All the patients underwent 24-hour heart rate monitoring and determination of blood pressure variability. At the stage of involving patients in the study, the following were performed: anamnesis collection and determination of physical data (estimation of systolic and diastolic blood pressure).

Results. The study has revealed risk factors of daily QTc interval prolongation in hypertensive patients with further developing a prognostic model with high sensitivity (88.9 %) and specificity (70.6 %). Prolongation of QTc in patients with hypertension was associated with such parameters: male sex (OR = 4.292 [95.0 % CI 1.337–13.779], $P = 0.014$), body mass index (OR = 1.107 [95.0 % CI 0.987–1.243], $P = 0.083$), mean 24-hour diastolic (OR = 1.076 [95.0 % CI 1.017–1.139], $P = 0.011$) and pulse blood pressure (OR = 1.075 [95.0 % CI 1.012–1.141], $P = 0.018$), time since hypertension was diagnosed (OR = 1.093 [95.0 % CI 0.997–1.197], $P = 0.057$) and office pulse blood pressure (OR = 0.948 [95.0 % CI 0.900–0.999], $P = 0.046$).

Conclusions. The study has determined risk factors of developing a prolonged average daily QTc interval in patients with hypertension, which will allow correcting diagnostic and treatment tactics of management for patients from risk groups.

Key words: prediction, long QT syndrome, hypertension.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (1), 5-10

За даними ВООЗ, значно зростає кількість випадків хронічних неінфекційних захворювань населення, що пов'язано з високою поширеністю нездорового способу життя, низькою фізичною активністю, зловживанням алкоголем і тютюнокурінням тощо [1].

Виникнення та розвиток серцево-судинних захворювань найчастіше спричиняють гіперліпідемія, артері-

альна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння, тютюнокуріння та низька фізична активність (понад 90,0 % усіх ризиків), і найбільший вплив має підвищений артеріальний тиск (АТ) [2–5].

Визначили, що саме АГ істотно збільшує ризики виникнення серцево-судинних ускладнень і передчасної смерті [6–8], вражаючи понад за 1,4 млрд осіб щороку [9]

та спричиняючи більш ніж 7,6 млн летальних випадків [10–12].

Такі високі рівні смертності при АГ викликані підвищеним ризиком виникнення фатальних аритмій (передусім шлуночкової тахікардії типу «torsades de pointes») через адаптаційний розвиток гіпертрофії лівого шлуночка в зв'язку зі зниженням синхронізації процесів серцевої реполяризації, що проявляється подовженням інтервалу QTc [13] і збільшенням його дисперсії (через вплив гіпертензії на геометрію лівого шлуночка) внаслідок змін в експресії та розподілі іонних каналів [14].

Отже, визначення достовірних факторів ризику розвитку подовженого середньодобового інтервалу QTc у хворих на АГ залишається актуальним, оскільки дасть змогу здійснити попередню діагностику таких ризиків і коригувати діагностичну, лікувальну тактику ведення цих пацієнтів.

Мета роботи

Визначити фактори ризику розвитку подовженого середньодобового інтервалу QTc у пацієнтів із АГ.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили проспективне кроссекційне дослідження, дотримуючись чинних етичних норм і правил, стандартів і принципів Гельсінської декларації.

На базі КНП «Міська поліклініка № 24» Харківської міської ради обстежили 195 пацієнтів: 166 хворих на АГ і 29 осіб без АГ. Середній вік пацієнтів становив $58,9 \pm 9,9$ року та $59,9 \pm 8,2$ року відповідно ($p = 0,821$). Для детального аналізу всіх пацієнтів поділили на 2 підгрупи залежно від тривалості середнього добового інтервалу QTc: 175 осіб із нормальною тривалістю (середній вік – $59,7 \pm 8,8$ року) і 20 хворих із подовженою тривалістю QTc (середній вік – $56,3 \pm 12,8$ року). Пацієнти з різною тривалістю інтервалу QTc зіставні за віком ($p = 0,441$). Ступені за рівнем АТ та ураженням органів-мішеней АГ визначали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», що затверджений наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року.

Критерії залучення в дослідження – вік від 35 до 80 років; АГ I–III стадій, рівень офісного АТ 140 мм рт. ст. або нижче на тлі застосування антигіпертензивної терапії, але <220 мм рт. ст. та/або ДАТ 90 мм рт. ст., але <120 мм. рт. ст.

Критерії виключення з дослідження – гострі серцево-судинні захворювання, стабільна стенокардія напруження IV ФК, IV ФК хронічної серцевої недостатності за NYHA з порушенням функції щитоподібної залози, фібриляція передсердь, супутні інфекційні, онкологічні захворювання, хронічні захворювання в стадії загострення та декомпенсації.

Вплив клініко-епідеміологічних характеристик пацієнтів, середньодобових показників і варіабельності АТ на тривалість інтервалу QTc визначали на підставі аналізу показників амбулаторного моніторингу ЕКГ (АМЕКГ) та добового моніторингу АТ (ДМАТ). На етапі залучення пацієнтів у дослідження зібрали анамнез, визначили

фізикальні дані (оцінювання систолічного та діастолічного артеріального тиску за стандартною методикою).

Пацієнтами з нормалізованим АТ вважали хворих, які мали АГ, контрольовану медикаментозно до рекомендованих рівнів нормального тиску.

Показники тривалості інтервалу QTc розраховували за допомогою програми КардіоСенс. Використали коригований інтервал QT (QTc), враховуючи ЧСС за формулою Базетта [15,16], застосували комбінований холтеровський монітор ЕКГ та АТ – Кардіосенс АТ (ХАІ, Україна).

Подовження інтервалу QTc визначали за тривалості >430 мс для чоловіків, >450 мс для жінок [17].

Якісні показники наведено як абсолютні та відносні (%) значення. Для кількісних даних розраховували середнє значення та стандартне відхилення. Якісні ознаки порівнювали за допомогою χ^2 Пірсона; дві незалежні групи кількісних показників порівнювали за допомогою тесту Манна–Вітні. Для визначення асоціацій показників із подовженим інтервалом QTc застосували логістичну регресію з методами одночасного включення та зворотного виключення Вальда. Як критичний рівень достовірності в дослідженні обрали $p < 0,05$. Розрахунки здійснили в пакеті програм IBM SPSS 25.0 (trial version).

Результати

У таблиці 1 наведено клініко-епідеміологічну характеристику пацієнтів, яких залучили в дослідження. Визначили, що вік обстежених пацієнтів із груп дослідження зіставний ($p = 0,441$). Тривалість гіпертензії у хворих із нормальним інтервалом QTc недостовірно менша ($p = 0,525$). Вірогідно переважав ІМТ у пацієнтів із подовженим інтервалом QTc порівняно з нормальним: $32,3 \pm 5,0$ кг/м² та $29,8 \pm 5,0$ кг/м² відповідно ($p = 0,042$). Показники офісних САТ і ДАТ кількісно вищі в групі пацієнтів із подовженим інтервалом QTc, але достовірно не відрізнялися від таких у групі нормального QTc. Офісний ПАТ зіставний у групах пацієнтів ($p = 0,567$).

За даними, що наведені в таблиці 1, у групі хворих із подовженим інтервалом QTc виявилось достовірно ($p = 0,035$) більше чоловіків. Аналіз за віком не виявив вірогідні відмінності. В обох групах зіставна кількість пацієнтів молодого, зрілого, похилого та старечого віку ($p = 0,316$).

Частотний розподіл кардіоваскулярного ризику не показав достовірні відмінності між групами, проте частота низького кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із нормальним інтервалом QTc вища, ніж у групі з подовженим інтервалом. За ступенем ураження органів-мішеней АГ пацієнти обох груп зіставні, хоча у хворих із подовженим інтервалом QTc зафіксували більше випадків II стадії (табл. 1).

Зазначимо, що в групі з нормальною тривалістю інтервалу QTc кількісно переважали пацієнти без АГ та з гіпертензією 1 ступеня, а також було більше хворих із нормалізованим АТ порівняно з групою подовженого інтервалу QTc (37,1 % та 30,0 % відповідно).

У групі подовженого інтервалу QTc пацієнти мали більшу (20,0 %) частоту тютюнокуріння протягом дослідження порівняно з групою нормального QTc (10,0 %), частішим був анамнез зловживання алкоголю в минулому (10,0 % та 2,3 % відповідно).

З однаковою частотою ($p = 0,414$) в обох групах визначили порушення толерантності до глюкози та ЦД 2 типу (табл. 1).

Нормальну масу тіла зафіксували у 20,6 % пацієнтів із нормальним інтервалом QTc та 10,0 % хворих із підвищеним QTc; кількість хворих із надмірною масою тіла та різними ступенями ожиріння зівставна в групах дослідження ($p = 0,334$). Недостовірно ($p = 0,101$) переважала частота пацієнтів з абдомінальним ожирінням у групі подовженого QTc порівняно з групою нормального QTc – 95,0 % та 80,0 % відповідно (табл. 1).

Середня тривалість добового інтервалу QTc у 1 групі становила $412,6 \pm 20,1$ мс, а в 2 – $446,4 \pm 12,6$ мс, різниця вірогідна ($p < 0,001$); середня добова частота пульсу зівставна у групах дослідження. Значимо: на відміну від офісних значень, середні добові САТ і ДАТ у групах достовірно відрізнялися. Так, середній добовий САТ у пацієнтів 2 групи вищий, ніж у 1 – $141,2 \pm 18,6$ мм рт. ст. і $130,3 \pm 14,9$ мм рт. ст. відповідно ($p = 0,017$). Таку саму тенденцію визначили і щодо середнього добового ДАТ – $84,7 \pm 11,6$ мм рт. ст. і $77,7 \pm 9,44$ мм рт. ст. відповідно ($p = 0,007$). Середній добовий ПАТ вірогідно не відрізнявся у групах пацієнтів ($p = 0,113$).

Крім того, визначили більшу варіабельність САТ у пацієнтів із подовженим інтервалом QTc порівняно з групою з нормальним – $15,5 \pm 2,5$ мм рт. ст. і $14,4 \pm 3,2$ мм рт. ст. відповідно ($p = 0,080$). Подібну тенденцію констатували також щодо добової варіабельності ДАТ – $12,6 \pm 2,3$ мм рт. ст. і $11,6 \pm 3,6$ мм рт. ст. відповідно ($p = 0,027$).

Враховуючи наведені клініко-епідеміологічні характеристики пацієнтів із подовженим і нормальним інтервалом QTc, визначили асоціації цих особливостей із ризиками виникнення подовження інтервалу QTc (табл. 2).

Аналіз показав, що вік пацієнтів вірогідно не асоціюється з подовженням інтервалу QTc: ВШ = 0,963 [95,0 % ДІ 0,918–1,010], $p = 0,119$. Втім, пацієнти-чоловіки мали в 2,7 рази більшу ймовірність виникнення подовження інтервалу QTc, ніж жінки: ВШ = 2,767 [95,0 % ДІ 1,083–7,073], $p = 0,034$ (табл. 2).

Не визначили вірогідні асоціації вікових характеристик і стадії АГ із виникненням подовження інтервалу QTc. Порівняно з пацієнтами без АГ хворі на гіпертензію 2 ступеня мали майже вшестеро вищі ризики виникнення подовженого інтервалу QTc (ВШ = 5,786 [95,0 % ДІ 1,128–29,673], $p = 0,035$), а особи з 3 ступенем – у 2,4 рази, невірогідно (табл. 2).

Тютюнокуріння протягом дослідження асоційоване з 2,5-разовим підвищенням ймовірності виникнення подовження інтервалу QTc, але показник недостовірний. Вживання алкоголю в анамнезі асоціювалося з 5-разовим збільшенням такого ризику: ВШ = 5,429 [95,0 % ДІ 0,912–32,302], $p = 0,063$ (табл. 2).

Крім того, порушення метаболізму глюкози не асоційоване з ймовірністю розвитку подовження інтервалу QTc, не встановили також вірогідні асоціації надмірної маси тіла чи ожиріння з його подовженням. Наявність абдомінального ожиріння в 4 рази підвищувала ці ризики, але недостовірно; термін від встановлення діагнозу АГ вірогідно підвищував ризики.

Таблиця 1. Клініко-епідеміологічні характеристики пацієнтів, залучених у дослідження

Показник, одиниці вимірювання		Нормальний інтервал QTc (n = 175)	Подовжений інтервал QTc (n = 20)	p
Анамнез	Вік, років	59,7 ± 8,8	56,3 ± 12,8	0,441
	Тривалість АГ, років (Me [Min; Max])	4,0 [0,0; 30,0]	3,5 [0,0; 21,0]	0,525
	ІМТ, кг/м ²	29,8 ± 5,0	32,3 ± 5,0	0,042
	Офісний САТ, мм рт. ст.	134,8 ± 19,1	138,5 ± 22,4	0,607
	Офісний ДАТ, мм рт. ст.	83,3 ± 11,2	87,3 ± 11,5	0,114
	Офісний ПАТ, мм рт. ст.	51,8 ± 13,1	51,3 ± 15,8	0,567
Стать	Жінки	120 (68,6)	9 (45,0)	0,035
	Чоловіки	55 (31,4)	11 (55,0)	
Вікова група, абс. (%)	Молодий	1 (0,6)	1 (5,0)	0,316
	Зрілий	73 (41,7)	8 (40,0)	
	Похилий	89 (50,9)	10 (50,0)	
	Старечий	12 (8,9)	1 (5,0)	
Кардіо-васкулярний ризик, абс. (%)	Низький	20 (11,4)	0 (0,0)	0,369
	Середній	105 (60,0)	13 (65,0)	
	Високий	29 (16,6)	5 (25,0)	
	Дуже високий	21 (12,0)	2 (10,0)	
Стадія АГ, абс. (%)	Немає	27 (15,4)	2 (10,0)	0,214
	I стадія	19 (10,9)	0 (0,0)	
	II стадія	110 (62,9)	17 (85,0)	
	III стадія	19 (10,9)	1 (5,0)	
Ступінь АГ, абс. (%)	Немає	27 (15,4)	2 (10,0)	0,001
	Нормалізований АТ	65 (37,1)	6 (30,0)	
	1	51 (29,1)	1 (5,0)	
	2	21 (12,0)	9 (45,0)	
	3	11 (6,3)	2 (10,0)	
Шкідливі звички, абс. (%)	Немає	153 (87,4)	14 (70,0)	0,061
	Курить протягом дослідження	18 (10,3)	4 (20,0)	
	Алкоголь в анамнезі	4 (2,3)	2 (10,0)	
Порушення метаболізму глюкози, абс. (%)	Немає	155 (88,6)	17 (85,0)	0,414
	Переддіабет	2 (1,1)	1 (5,0)	
	ЦД 2 типу	18 (10,3)	2 (10,0)	
Підвищення маси тіла, абс. (%)	Нормальна маса тіла	36 (20,6)	2 (10,0)	0,334
	Надлишкова маса тіла	58 (33,1)	6 (30,0)	
	Ожиріння I ст.	58 (33,1)	6 (30,0)	
	Ожиріння II ст.	19 (10,9)	5 (25,0)	
	Ожиріння III ст.	4 (2,3)	1 (5,0)	
Абдомінальне ожиріння, абс. (%)	140 (80,0)	19 (95,0)	0,101	
Середні добові показники серцевої функції (АМЕКГ), M ± SD				
Середній добовий QTc, мс		412,6 ± 20,1	446,4 ± 12,6	<0,001
Середній добовий пульс, уд./хв		72,0 ± 8,3	75,0 ± 11,3	0,226
Середній добовий САТ, мм рт. ст.		130,3 ± 14,9	141,2 ± 18,6	0,017
Середній добовий ДАТ, мм рт. ст.		77,7 ± 9,44	84,7 ± 11,6	0,007
Середній добовий ПАТ, мм рт. ст.		52,3 ± 9,5	57,9 ± 13,0	0,113
Варіабельність добова САТ, мм рт. ст.		14,4 ± 3,2	15,5 ± 2,5	0,080
Варіабельність добова ДАТ, мм рт. ст.		11,6 ± 3,6	12,6 ± 2,3	0,027

За даними, що наведені в таблиці 2, ІМТ достовірно асоціювався з подовженням інтервалу QTc (ВШ = 1,102 [95,0 % ДІ 1,006–1,207], $p = 0,037$), а офісні параметри тиску (САТ, ДАТ і ПАТ) вірогідно не асоціювалися з його подовженням.

Втім, визначили достовірну асоціацію середньодобових САТ і ДАТ з ймовірністю виникнення подовженого QTc: ВШ = 1,044 [95,0 % ДІ 1,012–1,077] ($p = 0,006$) та ВШ = 1,066 [95,0 % ДІ 1,018–1,117] ($p = 0,007$) відповідно. Середньодобовий ПАТ також достовірно асоціювався з подовженням QTc: ВШ = 1,052 [95,0 % ДІ 1,006–1,100] ($p = 0,027$).

Таблиця 2. Асоціації клініко-епідеміологічних характеристик пацієнтів, залучених у дослідження, з ризиками розвитку подовження інтервалу QTc (уніваріативний регресійний аналіз)

Фактори	ВШ	95,0 % ДІ	p
Вік, років	0,963	0,918–1,010	0,119
Стать (чоловіча)	2,767	1,083–7,073	0,034
Молодий	–	–	0,488
Зрілий	0,113	0,006–1,980	0,136
Похилий	0,112	0,007–1,938	0,132
Старечий	0,083	0,003–2,603	0,157
Стадія немає	–	–	0,619
Стадія I	0,000	0,000	0,998
Стадія II	2,086	0,454–9,582	0,344
Стадія III	0,711	0,060–8,410	0,786
Ступінь немає	–	–	0,011
Нормалізований	1,246	0,236–6,567	0,795
Ступінь 1	0,276	0,024–3,180	0,302
Ступінь 2	5,786	1,128–29,673	0,035
Ступінь 3	2,455	0,306–19,678	0,398
Немає	–	–	0,080
Курить протягом дослідження	2,555	0,755–8,644	0,132
Алкоголь в анамнезі	5,429	0,912–32,302	0,063
Немає	–	–	0,484
Переддіабет	4,500	0,387–52,262	0,299
ЦД 2 типу	1,000	0,213–4,685	1,000
Нормальна маса тіла	–	–	0,387
Надлишкова маса тіла	0,222	0,016–3,032	0,259
Ожиріння I ст.	0,421	0,040–4,403	0,470
Ожиріння II ст.	0,421	0,040–4,403	0,470
Ожиріння III ст.	1,053	0,095–11,633	0,967
Абдомінальне ожиріння	4,819	0,624–37,238	0,132
Термін від встановлення діагнозу АГ, років	1,015	0,948–1,087	0,664
ІМТ, кг/м ²	1,102	1,006–1,207	0,037
Офісний САТ	1,010	0,986–1,033	0,421
Офісний ДАТ	1,029	0,991–1,070	0,139
Офісний ПАТ	0,997	0,963–1,033	0,869
Середній добовий пульс	1,039	0,984–1,098	0,165
Середній добовий САТ	1,044	1,012–1,077	0,006
Середній добовий ДАТ	1,066	1,018–1,117	0,007
Середній добовий ПАТ	1,052	1,006–1,100	0,027

Таблиця 3. Модель ризиків розвитку подовження інтервалу QTc у пацієнтів, залучених у дослідження

Фактор, одиниці вимірювання	ВШ	95,0 % ДІ	p
Стать (чоловіча)	4,292	1,337–13,779	0,014
ІМТ, кг/м ²	1,107	0,987–1,243	0,083
Середній добовий ДАТ, мм рт. ст.	1,076	1,017–1,139	0,011
Середній добовий ПАТ, мм рт. ст.	1,075	1,012–1,141	0,018
Термін від встановлення діагнозу АГ, років	1,093	0,997–1,197	0,057
Офісний ПАТ, мм рт. ст.	0,948	0,900–0,999	0,046

Таблиця 4. Чутливість і специфічність розробленої моделі ризиків виникнення подовження інтервалу QTc у пацієнтів, залучених у дослідження

Критерій	Значення	Чутливість, %	Специфічність, %
Найвища чутливість	-4,4906	100,0	14,1
Найвища специфічність	1,0355	11,1	100,0
Оптимальні чутливість і специфічність	-1,7650	88,9	70,6

Грунтуючись на асоціаціях клініко-епідеміологічних характеристик хворих на АГ з ризиками розвитку подовження інтервалу QTc, розробили фінальну модель ризиків виникнення подовження інтервалу QTc у таких пацієнтів (табл. 3).

Фінальна модель ризиків виникнення подовження інтервалу QTc у пацієнтів з АГ включила такі фактори: чоловіча стать (ВШ = 4,292 [95,0 % ДІ 1,337–13,779], $p = 0,014$); ІМТ (1,107 [95,0 % ДІ 0,987–1,243], $p = 0,083$); середній добовий ДАТ (ВШ = 1,076 [95,0 % ДІ 1,017–1,139], $p = 0,011$) та ПАТ (ВШ = 1,075 [95,0 % ДІ 1,012–1,141], $p = 0,018$), термін від встановлення діагнозу АГ (ВШ = 1,093 [95,0 % ДІ 0,997–1,197], $p = 0,057$); офісний ПАТ (ВШ = 0,948 [95,0 % ДІ 0,900–0,999], $p = 0,046$).

Враховуючи результати, пропонуємо рівняння щодо прогнозування подовження середньодобового інтервалу QTc у хворих на АГ:

Подовження інтервалу QTc = $-13,875 + [1,457$, якщо чоловік] + $[0,102 \times \text{ІМТ, кг/м}^2] + [0,074 \times \text{Середній добовий ДАТ, мм рт. ст.}] + [0,072 \times \text{Середній добовий ПАТ, мм рт. ст.}] + [0,089 \times \text{час від встановлення діагнозу АГ, років}] - [0,053 \times \text{Офісний ПАТ, мм рт. ст.}]$

Розрахована модель має високі класифікаційні параметри (високу чутливість і специфічність). Так, прогностична модель ризиків виникнення подовження інтервалу QTc у пацієнтів з АГ має чутливість на рівні 88,9 %, специфічність на рівні 70,6 % (рис. 1, табл. 4).

Обговорення

У результаті дослідження визначили, що чоловіча стать асоціювалася з виникненням подовження інтервалу QTc в обстежених пацієнтів і в уніваріативному (ВШ = 2,767 [95,0 % ДІ 1,083–7,073], $p = 0,034$), і в мультиваріативному аналізі (ВШ = 4,292 [95,0 % ДІ 1,337–13,779], $p = 0,014$). Вірогідну асоціацію з розвитком подовження інтервалу QTc визначили також щодо наявності АГ 2 ступеня (ВШ = 5,786 [95,0 % ДІ 1,128–29,673], $p = 0,035$). Наявність анамнезу зловживання алкоголем збільшувала ризик виникнення подовження QTc у 5,5 рази ($p = 0,063$).

Виявлено, що вищий ІМТ асоціювався з більшою імовірністю розвитку подовження інтервалу QTc (ВШ = 1,102 [95,0 % ДІ 1,006–1,207], $p = 0,037$).

У дослідженні K. Patel et al. [18] визначено вірогідну асоціацію інтервалу QTc та ІМТ, ожиріння. Встановили, що інтервал QTc вірогідно ($p < 0,001$) подовжується зі збільшенням ІМТ (на 0,76 мс/кг/м²; 95,0 % ДІ: 0,68–0,83 мс/кг/м²). Автори показали також, що тривалість інтервалу QTc асоціюється з величиною жирових відкладень (на 0,45 мс/%; 95,0 % ДІ: 0,39–0,50 мс/%), обводу стегна (на 0,35 мс/см; 95,0 % ДІ: 0,31–0,39 мс/см) та обводу талії (на 0,32 мс/см; 95,0 % ДІ: 0,29–0,35 мс/см).

Вплив об'єму жирових відкладень на можливість виникнення пролонгації інтервалу QTc досліджували також A. S. Yilmaz et al. [20]. За даними авторів, більша товщина епікардіальної жирової тканини – незалежний предиктор подовження QTc: BP = 1,227 [95,0 % ДІ 1,081–1,393], $p < 0,001$.

Подовження тривалості інтервалу QTc пов'язане зі змінами морфологічної структури серця, що спричинені хронічним переважанням тиском. Важливим компонентом при цьому може бути оцінювання судинного

спротиву та діастоли [22]. Так, у уніваріативному аналізі досліджені параметри добового моніторування показали пряму асоціацію з подовженням цього інтервалу: середньодобовий САТ достовірно прямо асоціювався зі збільшенням імовірності подовження середньодобового інтервалу QTc (ВШ = 1,044 [95,0 % ДІ 1,012–1,077], $p = 0,006$). Середньодобові ДАТ і ПАТ мали подібні тенденції: 1,066 [95,0 % ДІ 1,018–1,117], $p = 0,007$ та ВШ = 1,052 [95,0 % ДІ 1,006–1,100], $p = 0,027$ відповідно. Зазначимо, що під час мультиваріативного аналізу як достовірні фактори встановили значення середньодобових ДАТ і ПАТ (ВШ = 1,076 [95,0 % ДІ 1,017–1,139], $p = 0,011$ та ВШ = 1,075 [95,0 % ДІ 1,012–1,141], $p = 0,018$ відповідно).

У дослідженні G. Z. Sun et al. [19] показано зв'язок між САТ, ДАТ та інтервалом QTc (ВШ = 0,12 і 0,16 відповідно для САТ і ДАТ, $p < 0,001$). Автори встановили, що хворі з подовженим інтервалом QTc мали вірогідно ($p < 0,05$) вищі рівні ІМТ, САТ і ДАТ. Крім того, виявлено достовірний зв'язок гіпертензії з подовженням QTc ($p < 0,001$). Наявність кореляції між подовженням QTc і середньодобовими САТ, ДАТ, передусім внаслідок порушення автономної регуляції в нічний період, показали L. Yan et al. [21].

Зміни тривалості інтервалу QTc безпосередньо залежать і від перебігу, й від тривалості захворювання з часу встановлення діагнозу АГ, особливо при порушеннях терапевтичного режиму та розвитку додаткових ускладнень. Так, під час формування моделі визначили, що тривалість АГ має тенденцію до вірогідного впливу на імовірність виникнення подовження інтервалу QTc – ВШ = 1,093 [95,0 % ДІ 0,997–1,197], $p = 0,057$.

Висновки

1. У результаті дослідження визначили вірогідні фактори ризику розвитку подовженого середньодобового інтервалу QTc у хворих на АГ (стать, ІМТ, середньодобові ДАТ і ПАТ, термін від встановлення діагнозу АГ, офісний ПАТ).

2. Розроблена модель дасть змогу здійснювати попередню діагностику в пацієнтів із груп ризику та коригувати діагностичну, лікувальну тактику ведення таких хворих. Прогностична модель має високу чутливість (на рівні 88,9 %) та специфічність (на рівні 70,6 %).

Перспективи подальших досліджень полягають в апробації розробленої моделі прогнозування виникнення подовження інтервалу QTc у пацієнтів з АГ. Окремо плануємо наступні дослідження з визначення додаткових факторів ризику розвитку подовження цього інтервалу, оцінювання можливих ускладнень такого стану.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР «Фармакологічні та інтервенційні підходи до терапії пацієнтів з порушеннями серцевого ритму та артеріальною гіпертензією», № держреєстрації 0116U000973.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 02.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 12.09.2022

Відомості про авторів:

Целік Н. Є., асистент каф. внутрішньої медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені

В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6658-8359](https://orcid.org/0000-0002-6658-8359)

Більченко О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. кардіології, терапії та нефрології, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3313-2547](https://orcid.org/0000-0003-3313-2547)

Information about the authors:

Tselik N. Ye., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Medical Faculty, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Bilchenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiology, Therapy and Nephrology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

Список літератури



- [1] Щодо питання глобального тягаря хвороб в Україні / О. М. Дзюба, Л. М. Пазинич, О. Р. Ситенко, Є. М. Кривенко. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2017. Т. 2, № 72. С. 8-13. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2017.2.8101>
- [2] Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Risk Factors Collaborators / M. H. Forouzanfar et al. *Lancet*. 2017. Vol. 389, Iss. 10064. P. 1659-1754. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
- [3] The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review / A. Gheorge et al. *BMC Public Health*. 2018. Vol. 18, Iss. 1. P. 975. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5806-x>
- [4] An overview of hypertension and cardiac involvement in Asia: Focus on heart failure / A. A. Soenarta et al. *Journal of Clinical Hypertension*. 2020. Vol. 22, Iss. 3. P. 423-430. <https://doi.org/10.1111/jch.13753>
- [5] Prevalence and associated factors of hypertension among adults in Gadarif in eastern Sudan: a community-based study / S. M. Omar, I. R. Musa, O. E. Osman, I. Adam. *BMC Public Health*. 2020. Vol. 20, Iss. 1. P. 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8386-5>
- [6] Di Palo K. E. Hypertension and heart failure: focus on high-risk populations. *Current Opinion in Cardiology*. 2020. Vol. 35, Iss. 4. P. 381-388. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000739>
- [7] Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012 / M. N. Christiansen et al. *Circulation*. 2017. Vol. 135, Iss. 13. P. 1214-1223. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025941>
- [8] Differences in prevalence of hypertension and associated risk factors in urban and rural residents of the northeastern region of the People's Republic of China: A cross-sectional study / J. Wang et al. *Plos one*. 2018. Vol. 13, Iss. 4. P. e0195340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195340>
- [9] Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management / J. Gumprecht, M. Domek, G. Y. H. Lip, A. Shantsila. *Journal of Human Hypertension*. 2019. Vol. 33, Iss. 12. P. 824-836. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0279-7>
- [10] Eyuboglu M., Acikel B. Electrocardiographic differences in patients with true and pseudo-resistant hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2022. Vol. 36, Iss. 7. P. 622-628. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00559-8>
- [11] Assessment of Hypertension Using Clinical Electrocardiogram Features: A First-Ever Review / K. Bird et al. *Frontiers in medicine*. 2020. Vol. 7. P. 583-591. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.583331>
- [12] American Heart Association High Blood Pressure Protocol 2017: A Literature Review / A. Ali et al. *Cureus*. 2018. Vol. 10, Iss. 8. e3230. <https://doi.org/10.7759/cureus.3230>
- [13] Johnson J. C., Byrne G. J. QT-prolonging agents with risk of torsades de pointes. *Australasian Psychiatry*. 2019. Vol. 27, Iss. 1. P. 92. <https://doi.org/10.1177/1039856218794875>
- [14] Al-Akchar M., Siddique M. S. Long QT Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. 320 p. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722890>

- [15] Morita H., Wu J., Zipes D. P. The QT syndromes: long and short. *Lancet*. 2008. Vol. 372, Iss. 9640. P. 750-763. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61307-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61307-0)
- [16] Shah S. R., Park K., Alweis R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Current Problems in Cardiology*. 2019. Vol. 44, Iss. 3. P. 92-106. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002>
- [17] QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure / T. Breidhardt et al. *Heart*. 2007. Vol. 93, Iss. 9. P. 1093-1097. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.102319>
- [18] Increasing adiposity and metabolic dysfunction prolong QTc interval and increase risk of ventricular arrhythmias: results from the UK Biobank / K. Patel et al. *EP Europace*. 2021. Vol. 23, Suppl. 3. P. 109-116. <https://doi.org/10.1093/europace/euab116.109>
- [19] Independent Influence of Blood Pressure on QTc Interval: Results from a General Chinese Population / G. Z. Sun et al. *BioMed Research International*. 2019. Vol. 2019. Article ID 1656123. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/1656123>
- [20] Epicardial adipose tissue predicted prolonged QTc interval in patients with arterial hypertension / A. S. Yılmaz, G. Çinier, Ö. F. Çırakoğlu, M. Çetin. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2021. Vol. 43, Iss. 3. P. 230-236. <https://doi.org/10.1080/10641963.2020.1847131>
- [21] QTc Interval Predicts Disturbed Circadian Blood Pressure Variation / L. Yan et al. *Open Medicine*. 2020. Vol. 15, Iss. 1. P. 139-146. <https://doi.org/10.1515/med-2020-0021>
- [22] Rich J. D., Thenappan T., Freed B. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 167, Iss. 3. P. 669-676. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.071>
- [10] Eyuboglu, M., & Acikel, B. (2022). Electrocardiographic differences in patients with true and pseudo-resistant hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 36(7), 622-628. <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00559-8>
- [11] Bird, K., Chan, G., Lu, H., Greeff, H., Allen, J., Abbott, D., Menon, C., Lovell, N. H., Howard, N., Chan, W. -S., Fletcher, R. R., Alian, A., Ward, R., & Elgendi, M. (2020). Assessment of Hypertension Using Clinical Electrocardiogram Features: A First-Ever Review. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.583331>
- [12] Ali, A., Abu Zar, M., Kamal, A., Faquih, A. E., Bhan, C., Iftikhar, W., Malik, M. B., Ahmad, M. Q., Ali, N. S., Sami, S. A., Jitidhar, F., Cheema, A. M., & Zulfqar, A. (2018). American Heart Association High Blood Pressure Protocol 2017: A Literature Review. *Cureus*, 10(8), e3230. <https://doi.org/10.7759/cureus.3230>
- [13] Johnson, J. C., & Byrne, G. J. (2019). QT-prolonging agents with risk of torsades de pointes. *Australasian Psychiatry*, 27(1), 92-92. <https://doi.org/10.1177/1039856218794875>
- [14] Al-Akchar, M., & Siddique, M. S. (2022). Long QT Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722890>
- [15] Morita, H., Wu, J., & Zipes, D. P. (2008). The QT syndromes: long and short. *The Lancet*, 372(9640), 750-763. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61307-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61307-0)
- [16] Shah, S. R., Park, K., & Alweis, R. (2019). Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Current Problems in Cardiology*, 44(3), 92-106. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002>
- [17] Breidhardt, T., Christ, M., Matti, M., Schrafl, D., Laule, K., Noveanu, M., Boldanova, T., Klima, T., Hochholzer, W., Perruchoud, A. P., & Mueller, C. (2007). QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart*, 93(9), 1093-1097. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.102319>
- [18] Patel, K., Li, X., Xu, X., Sun, L., Ardissino, M., Punjabi, P., Purkayastha, S., Peters, N., Ware, J., & Ng, F. (2021). Increasing adiposity and metabolic dysfunction prolong QTc interval and increase risk of ventricular arrhythmias: results from the UK Biobank. *EP Europace*, 23(Suppl 3). <https://doi.org/10.1093/europace/euab116.109>
- [19] Sun, G. Z., Zhou, Y., Ye, N., Wu, S. J., & Sun, Y. X. (2019). Independent Influence of Blood Pressure on QTc Interval: Results from a General Chinese Population. *BioMed Research International*, 2019, 1656123. <https://doi.org/10.1155/2019/1656123>
- [20] Yılmaz, A. S., Çinier, G., Çırakoğlu, Ö. F., & Çetin, M. (2021). Epicardial adipose tissue predicted prolonged QTc interval in patients with arterial hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 43(3), 230-236. <https://doi.org/10.1080/10641963.2020.1847131>
- [21] Yan, L., Jin, J., Jiang, S., Zhu, W., Gao, M., Zhao, X., & Yuan, J. (2020). QTc interval predicts disturbed circadian blood pressure variation. *Open Medicine*, 15(1), 139-146. <https://doi.org/10.1515/med-2020-0021>
- [22] Rich, J. D., Thenappan, T., Freed, B., Patel, A. R., Thisted, R. A., Childers, R., & Archer, S. L. (2013). QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*, 167(3), 669-676. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.071>

References

- [1] Dzyuba, O. M., Pazynych, L. M., Sitenko, O. R., & Kryvenko, Yu. M. (2017). Shchodo pytannia hlobalnoho tiaharia khvorob v Ukraini [Regarding the issue of the global burden of diseases in Ukraine]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*, (2), 8-13. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2017.2.8101>
- [2] Forouzanfar, M. H., Afshin, A., Alexander, L. T., Anderson, H. R., Bhutata, Z. A., Biryukov, S., Brauer, M., Burnett, R., Cercy, K., Charlson, F. J., Cohen, A. J., Dandona, L., Estep, K., Ferrari, A. J., Frostad, J. J., Fullman, N., Gething, P. W., Godwin, W. W., Griswold, M., ... Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1659-1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
- [3] Gheorghe, A., Griffiths, U., Murphy, A., Legido-Quigley, H., Lamptey, P., & Perel, P. (2018). The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health*, 18(1), 975. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5806-x>
- [4] Soenarta, A. A., Buranakijjaroen, P., Chia, Y. C., Chen, C. H., Nalles, J., Hoshide, S., Minh, H. Van, Park, S., Shin, J., Siddique, S., Sison, J., Sogunuru, G. P., Sukonthasam, A., Tay, J. C., Teo, B. W., Turana, Y., Verma, N., Wang, T. D., Zhang, Y. Q., ... Kario, K. (2020). An overview of hypertension and cardiac involvement in Asia: Focus on heart failure. *Journal of Clinical Hypertension*, 22(3), 423-430. <https://doi.org/10.1111/jch.13753>
- [5] Omar, S. M., Musa, I. R., Osman, O. E., & Adam, I. (2020). Prevalence and associated factors of hypertension among adults in Gadarif in eastern Sudan: a community-based study. *BMC Public Health*, 20(1), 291. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8386-5>
- [6] Di Palo, K. E. (2020). Hypertension and heart failure: focus on high-risk populations. *Current Opinion in Cardiology*, 35(4), 381-388. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000739>
- [7] Christiansen, M. N., Køber, L., Weeke, P., Vasan, R. S., Jeppesen, J. L., Smith, J. G., Gislason, G. H., Torp-Pedersen, C., & Andersson, C. (2017). Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation*, 135(13), 1214-1223. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025941>
- [8] Wang, J., Sun, W., Wells, G. A., Li, Z., Li, T., Wu, J., Zhang, Y., Liu, Y., Li, L., Yu, Y., Liu, Y., Qi, C., Lu, Y., Liu, N., Yan, Y., Liu, L., Hui, G., & Liu, B. (2018). Differences in prevalence of hypertension and associated risk factors in urban and rural residents of the north-eastern region of the People's Republic of China: A cross-sectional study. *PLOS ONE*, 13(4), e0195340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195340>
- [9] Gumprecht, J., Domek, M., Lip, G. Y. H., & Shantsila, A. (2019). Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management. *Journal of Human Hypertension*, 33(12), 824-836. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0279-7>

Ferritin level predicts in-hospital mortality in hypertensive patients with COVID-19

O. Z. Skakun *^{B,C,D,E}, N. M. Serediuk ^{A,E,F}

Ivano-Frankivsk National 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. This study aimed to establish the predictive ability of serum ferritin levels for severe / critical condition development, need for supplemental oxygen, and in-hospital mortality in hypertensive patients with COVID-19-associated pneumonia.

Materials and methods. 135 unvaccinated patients hospitalized for COVID-19-associated pneumonia were enrolled in the study. 78.5 % of patients were hypertensive.

Results. Among hypertensive patients, the median ferritin level at admission was 315.5 (169.0–396.0) ng/mL in patients with moderate condition, 374.0 (171.0–709.5) ng/mL in patients developed severe condition, and 489.0 (362.0–1128.5) ng/mL in patients developed critical condition ($P = 0.03$). Serum ferritin level at admission was higher in non-survivors (539.0 (440.0–1128.5) ng/mL) than that in survivors (332.5 (172.0–545.0) ng/mL, $P = 0.02$). Hypertensive patients who required supplemental oxygen had higher median serum ferritin level (446.0 (187.0–763.0) ng/mL) than patients without the requirement of supplemental oxygen (324.0 (165.0–401.0) ng/mL, $P = 0.02$). There was poor discrimination ability of ferritin level in the prediction of severe / critical conditions ($AUC = 0.628$, $P = 0.02$) and the need for supplemental oxygen ($AUC = 0.629$, $P = 0.02$). There was an acceptable discrimination ability of ferritin level in the in-hospital mortality prediction ($AUC = 0.701$, $P = 0.03$); the Youden index was 0.54, the associated criterion was >438.0 ng/mL with 83.3 % sensitivity and 70.7 % specificity. Ferritin level >438.0 ng/mL at admission was associated with a significant increase in in-hospital mortality ($OR = 12.04$ (2.47–58.62), $P = 0.002$).

Conclusions. Serum ferritin level at hospital admission increases with the severity of COVID-19 in hypertensive patients. Serum ferritin level predicts in-hospital mortality in hypertensive patients. However, its predictive ability for the disease progression to severe/critical conditions and the need for supplemental oxygen is poor. A ferritin level of 438.0 ng/mL is proposed to be a cut-off value for the prediction of in-hospital mortality.

Ключові слова:

COVID-19, ferritin, hypertension, predictor, mortality.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 1(136). С. 11-15

*E-mail: olexiy109921@ukr.net

Рівень феритину як предиктор внутрішньогоспітальної смертності в пацієнтів із COVID-19 та артеріальною гіпертензією

O. З. Скакун, Н. М. Середюк

Мета роботи – встановити прогностичну значущість рівнів феритину сироватки крові на час госпіталізації щодо тяжкого / вкрай тяжкого перебігу, потреби в кисневій терапії та внутрішньогоспітальної смертності в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та пневмонією, що асоційована з коронавірусною хворобою COVID-19.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 135 невакцинованих пацієнтів, госпіталізованих з приводу пневмонії, що асоційована з коронавірусною хворобою COVID-19. Артеріальну гіпертензію діагностували в 78,5 % хворих.

Результати. Серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією середній рівень феритину під час госпіталізації становив 315,5 (169,0–396,0) нг/мл у пацієнтів із середньотяжким перебігом, 374,0 (171,0–709,5) нг/мл у хворих із тяжким перебігом, 489,0 (362,0–1128,5) нг/мл у пацієнтів із вкрай тяжким перебігом ($p = 0,03$). Рівень феритину під час госпіталізації був вищим у тих пацієнтів, які померли (539,0 (440,0–1128,5) нг/мл), ніж у тих, хто одужав (332,5 (172,0–545,0) нг/мл, $p = 0,02$). Хворі на артеріальну гіпертензію, які потребували кисневої терапії, мали вищий рівень феритину сироватки крові (446,0 (187,0–763,0) нг/мл), ніж пацієнти, які не потребували такої терапії (324,0 (165,0–401,0) нг/мл, $p = 0,02$). Виявили слабкі дискримінаційні властивості рівня феритину сироватки крові щодо прогнозування тяжкого / вкрай тяжкого перебігу ($AUC = 0,628$, $p = 0,02$) та потреби в кисневій терапії ($AUC = 0,629$, $p = 0,02$). Визначили задовільну дискримінаційну здатність рівня феритину сироватки крові щодо прогнозування внутрішньогоспітальної смертності ($AUC = 0,701$, $p = 0,03$); індекс Юдена – 0,54, асоційований критерій становив $>438,0$ нг/мл із чутливістю 83,3 % і специфічністю 70,7 %. Рівень феритину $>438,0$ нг/мл під час госпіталізації асоціювався зі значним підвищенням внутрішньогоспітальної смертності (відношення шансів – 12,04 (2,47–58,62), $p = 0,002$).

Висновки. Рівень феритину сироватки крові під час госпіталізації зростає з тяжкістю коронавірусної хвороби COVID-19 у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Рівень сироваткового феритину є предиктором внутрішньогоспітальної смертності у хворих на артеріальну гіпертензію. Однак його предиктивні властивості щодо тяжкого / вкрай тяжкого перебігу та потреби в кисневій терапії є слабкими. Рівень феритину 438,0 нг/мл можна вважати пороговим значенням щодо прогнозування внутрішньогоспітальної смертності.

Key words:

COVID-19, феритин, артеріальна гіпертензія, предиктор, смертність.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (1), 11-15

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) was first described in December 2019 and rapidly spread worldwide leading to the COVID-19 pandemic. As of 1 September 2022, there were over 627 million confirmed

cases of COVID-19 including over 6.5 million deaths globally [1]. According to the meta-analysis conducted by Y. Hu et al., mortality ranges from 2.0 % to 4.4 % with pooled estimates of 3.2 % and the prevalence of severe disease ranges

from 12.6 % to 23.5 % with pooled estimates of 18.0 % [2]. Patients with arterial hypertension have 2-fold higher risks of severe disease and mortality [3]. The assessment of biomarkers that may predict disease progression and mortality in hospitalized hypertensive patients is of important value.

It is established that several biomarkers are associated with severe COVID-19 including C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, ferritin, IL-6, IL-10, and soluble IL-2 receptors [4–6]. High ferritin levels in patients with severe COVID-19 may represent hyperinflammation and cytokine storm and may serve as an important predictor of severe disease and mortality [7–9]. Ferritin level appears to be higher in hypertensive patients [10,11]. While the predictive ability of ferritin level was well studied in COVID-19 in the general population, its predictive ability has not been studied in hypertensive patients.

Aim

This study aimed to establish the predictive ability of serum ferritin levels for severe/critical condition development, need for supplemental oxygen, and in-hospital mortality in hypertensive patients with COVID-19-associated pneumonia.

Materials and methods

This was a single-centre prospective clinical study conducted in Ivano-Frankivsk Central City Hospital and Ivano-Frankivsk City Hospital No. 1.

135 adult patients hospitalized for COVID-19-associated pneumonia were enrolled in the study between March and June 2021. All the patients were not vaccinated for COVID-19. 106 (78.5%) patients had arterial hypertension.

Inclusion criterion – pneumonia associated with laboratory-confirmed COVID-19.

Exclusion criteria: pregnancy; age <18 years old; moderate and severe cognitive decline; acute myocardial infarction; acute period of stroke; stage V chronic kidney disease; active cancer.

Pneumonia was confirmed by chest computed tomography or chest X-ray. Coronavirus SARS-CoV-2 as an etiological agent of pneumonia was confirmed with either PCR or ELISA test with the assessment of IgM level.

COVID-19-associated pneumonia severity was assessed according to the Protocol of Medical Care for Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19) [12]. A severe clinical condition was defined as the presence of at least one of the following characteristics: respiratory rate ≥ 30 breaths per minute, oxygen saturation ≤ 93 %, and pulmonary infiltrates occupying > 50 % of the lung area. The critical condition was defined as the presence of at least one of the followings: acute respiratory distress syndrome, sepsis, altered consciousness, and multiple organ dysfunction syndrome.

Besides conventional laboratory tests (complete blood count, urinalysis, biochemical profile, fasting blood glucose), ferritin levels (L2KFE2, Immulite 2000 Ferritin, “Siemens”, ELISA test) were measured.

A consent form was signed by each prospective participant before recruitment into the study. All of the procedures in the study met bioethical standards according to the Helsinki Declaration.

Statistical processing of the study results was performed using the software Statistica 10, MedCalc, and MS Excel. Shapiro–Wilk test was used to evaluate the distribution of variables. Descriptive statistics for data with abnormal distribution were presented as the median and interquartile range (Me (Q1–Q3)). Mean with standard deviation (Mean \pm SD) was calculated for descriptive statistics for data with normal distribution. T-test, Mann–Whitney U test, Kruskal–Wallis test with post-hoc Dunn’s test, were performed. Also, the odds ratio (OR), diagnostic test parameters (sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios), and the Youden index were calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curves were built. A P-value < 0.05 was considered significant.

Results

Participants. The mean age was 68.4 ± 1.7 years in hypertensive patients and 59.1 ± 4.9 years in non-hypertensive patients ($P = 0.01$). Among hypertensive patients, 41 (38.7 %) were males and 65 (61.3 %) were females. Among non-hypertensive patients, 12 (41.4 %) were males and 17 (58.6 %) were females. The mean body mass index was 28.7 ± 1.1 kg/m² in hypertensive patients and 28.4 ± 1.9 kg/m² in non-hypertensive patients ($P = 0.74$).

The median systolic blood pressure at the moment of hospital admission was 130.0 (120.0–140.0) mm Hg in hypertensive patients and 120.0 (110.0–130.0) mm Hg in non-hypertensive patients ($P < 0.001$). The median diastolic blood pressure at the moment of hospital admission was 80.0 (80.0–90.0) mm Hg in hypertensive patients and 80.0 (70.0–80.0) mm Hg in non-hypertensive patients ($P = 0.047$).

Among hypertensive patients, 48 (45.3 %) received angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, 31 (29.2 %) took angiotensin receptor blockers, 35 (33.0 %) received diuretics (thiazide, thiazide-like and loop), 39 (36.8 %) took beta-blockers, and 34 (32.1 %) received calcium channel blockers before hospital admission. Totally, among hypertensive patients, 87 (82.1 %) took at least 1 anti-hypertensive agent before hospital admission. Among non-hypertensive patients, 5 (17.2 %) received beta-blockers, and 3 (10.3 %) took loop diuretics before hospital admission; these medications were taken for reasons other than arterial hypertension. None of the non-hypertensive patients received ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers prior to hospitalization.

Among hypertensive patients, 59 (55.7 %) were prescribed ACE inhibitors, 33 (31.1 %) received angiotensin receptor blockers, 45 (42.5 %) were administered diuretics, 38 (35.8 %) took beta-blockers, and 38 (35.8 %) were prescribed calcium channel blockers during the in-patient stay. Among non-hypertensive patients, 7 (24.1 %) were administered beta-blockers, 3 (10.3 %) took diuretics and 1 (3.4 %) received angiotensin receptor / neprilysin inhibitor.

Among hypertensive patients, 47 (44.3 %) had a moderate clinical condition, 46 (43.4 %) patients developed a severe clinical condition, and 13 (12.3 %) patients developed a critical clinical condition. Among non-hypertensive patients, 16 (55.2 %) had a moderate clinical condition, 9 (31.0 %) developed a severe clinical condition and 4 (13.8 %) patients developed a critical clinical condition.

Among hypertensive patients, 50 (47.2 %) developed the need for supplemental oxygen. Among non-hypertensive patients, 12 (41.4 %) developed the need for supplemental oxygen during the inpatient stay.

12 (11.3 %) hypertensive patients and 2 (6.9 %) non-hypertensive patients died.

The median serum ferritin level at the moment of hospital admission in hypertensive patients (349.0 (176.0–572.5) ng/mL) and non-hypertensive patients (349.0 (189.0–746.5) ng/mL) was equal ($P = 0.92$).

The association between ferritin level at the moment of hospital admission and the severity of COVID-19 is shown in *Table 1*. Among hypertensive patients, serum ferritin level at the moment of hospital admission was higher in patients who developed critical condition than that in patients with moderate clinical condition ($P = 0.01$). Also, there was no significant difference in the serum ferritin level in patients who developed severe and critical conditions ($P = 0.16$).

Non-hypertensive patients who developed severe clinical condition had a higher serum ferritin level at the moment of hospital admission than patients in moderate clinical condition ($P = 0.01$). Also, among non-hypertensive patients, there was no statistically significant difference in serum ferritin level between patients in critical clinical condition and the ones in severe ($P = 0.08$) or moderate ($P = 0.84$) clinical conditions.

Among all enrolled patients, serum ferritin level was lower in patients with moderate clinical condition compared to patients who developed severe ($P = 0.02$) and critical condition ($P = 0.01$). The difference in ferritin levels between patients in severe clinical condition and those in critical clinical condition was not statistically significant ($P = 0.62$).

Among hypertensive patients, serum ferritin level at the moment of hospital admission was higher in non-survivors (539.0 (440.0–1128.5) ng/mL) than that in survivors (332.5 (172.0–545.0) ng/mL, $P = 0.02$). Hypertensive patients who required supplemental oxygen had higher median serum ferritin level (446.0 (187.0–763.0) ng/mL) than patients without the requirement of supplemental oxygen (324.0 (165.0–401.0) ng/mL, $P = 0.02$).

Among hypertensive patients, men had a higher median serum ferritin level than women (396.5 (257.5–923.5) ng/mL in men vs. 304.0 (161.0–443.5) ng/mL in women, $P = 0.01$). There was no significant difference in the median serum ferritin level between obese patients (body mass index (BMI) ≥ 30.0 kg/m²) and non-obese patients (BMI < 30.0 kg/m²) (402.0 (167.0–733.0) ng/mL vs. 338.0 (202.5–523.5) ng/mL, respectively, $P = 0.35$).

Predictive ability of ferritin level at admission in hypertensive patients. *Fig. 1* shows poor discrimination ability (AUC = 0.628, $P = 0.02$) of serum ferritin level in the prediction of severe / critical clinical conditions in hypertensive patients. The Youden index was 0.34 indicating the poor ability of serum ferritin level to predict severe / critical clinical condition; the associated criterion was >402.0 ng/mL with a sensitivity of 53.5 % and specificity of 80.4 %.

As shown in *Fig. 2*, there was a poor discrimination ability (AUC = 0.629, $P = 0.02$) of serum ferritin level in the prediction of the need for supplemental oxygen in hypertensive patients. The Youden index was 0.37 indicating an overall

Table 1. Serum ferritin levels at the moment of hospital admission in patients who developed moderate, severe and critical clinical conditions

Patient category	Patients in moderate condition ¹ , ng/mL	Patients in severe condition ² , ng/mL	Patients in critical condition ³ , ng/mL	P-value
Hypertensive patients (n = 106)	315.5 (169.0–396.0)	374.0 (171.0–709.5)	489.0 (362.0–1128.5)	Kruskal–Wallis test: $P = 0.03$ Post-hock Dunn's test:
				1 2
				2 $P = 0.10$ –
				3 $P = 0.01$ $P = 0.16$
Non-hypertensive patients (n = 29)	264.5 (182.5–363.0)	788.0 (449.0–1080.0)	266.5 (100.0–687.5)	Kruskal–Wallis test: $P = 0.02$ Post-hock Dunn's test:
				1 2
				2 $P = 0.01$ –
				3 $P = 0.84$ $P = 0.08$
All patients (n = 135)	281.0 (172.0–388.0)	416.5 (185.0–805.0)	446.0 (212.0–993.0)	Kruskal–Wallis test: $P = 0.01$ Post-hock Dunn's test:
				1 2
				2 $P = 0.01$ –
				3 $P = 0.02$ $P = 0.62$

Table 2. The predictive ability of serum ferritin level for in-hospital mortality in hypertensive patients

Criterion	Sensitivity	Specificity	+LR	-LR	+PV	-PV
≥ 40.9	100	0	1		11.5	
> 64.9	91.67	3.26	0.95	2.56	11	75
> 122	91.67	11.96	1.04	0.7	12	91.7
> 208	83.33	30.43	1.2	0.55	13.5	93.3
> 307	83.33	46.74	1.56	0.36	16.9	95.6
> 402	83.33	67.39	2.56	0.25	25	96.9
> 438	83.33	70.65	2.84	0.24	27	97
> 446	58.33	70.65	1.99	0.59	20.6	92.9
> 589	41.67	78.26	1.92	0.75	20	91.1
> 733	33.33	83.7	2.04	0.8	21.1	90.6
> 960	33.33	90.22	3.41	0.74	30.8	91.2
> 1018	25	92.39	3.29	0.81	30	90.4
> 1249	16.67	94.57	3.07	0.88	28.6	89.7
> 1470	8.33	94.57	1.53	0.97	16.7	88.8
> 1500	0	100		1		88.5

+LR: positive likelihood ratio; -LR: negative likelihood ratio;
+PV: positive predictive value; -PV: negative predictive value.

poor ability of serum ferritin level to predict the need for supplemental oxygen; the associated criterion was >411.0 ng/mL with a sensitivity of 57.1 % and specificity of 80.0 %.

There was an acceptable discrimination ability (AUC = 0.701, $P = 0.03$) of serum ferritin level in the prediction of in-hospital mortality in hypertensive patients (*Fig. 3*). The Youden index was 0.54 indicating an acceptable ability of serum ferritin level to predict in-hospital mortality; the associated criterion was >438.0 ng/mL with a sensitivity of 83.3 % and specificity of 70.7 %.

The predictive ability of serum ferritin levels for severe / critical clinical condition development and in-hospital mortality is shown in *Table 2*.

Ferritin level >438.0 ng/mL at the moment of hospital admission was associated with a significant increase in the in-hospital mortality (OR=12.04 (2.47–58.62), $P = 0.002$).

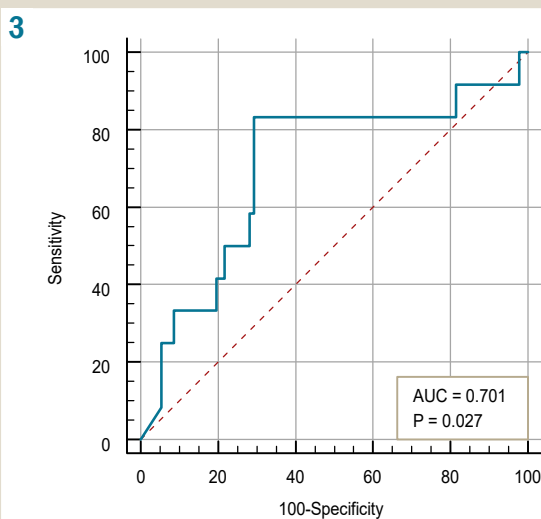
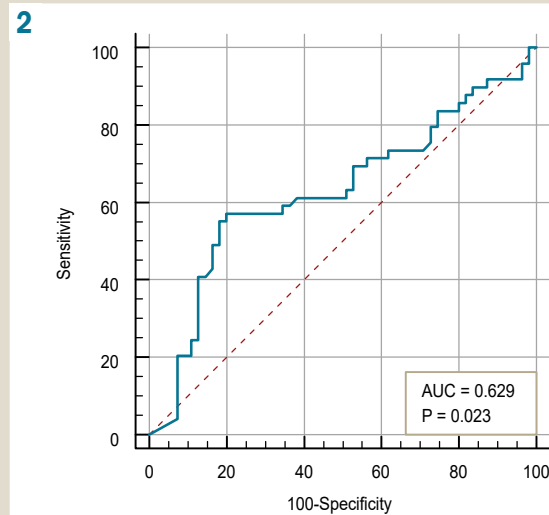
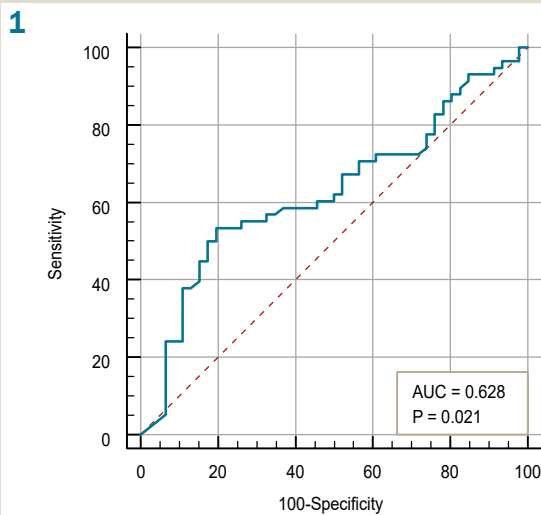


Fig. 1. ROC curve of serum ferritin level at the moment of hospital admission for prediction of severe / critical clinical condition in hypertensive patients.

Fig. 2. ROC curve of serum ferritin level at the moment of hospital admission for prediction of need for supplemental oxygen in hypertensive patients.

Fig. 3. ROC curve of serum ferritin level at the moment of hospital admission for prediction of in-hospital mortality in hypertensive patients.

Discussion

Our study has demonstrated that there was no significant difference in serum ferritin levels between hypertensive and non-hypertensive patients with COVID-19-associated pneumonia. Hypertensive patients who developed critical clinical condition had a higher serum ferritin level at the moment of hospital admission than patients in moderate clinical condition. Among all enrolled patients, serum ferritin levels at the moment of hospital admission increased with the disease severity. Also, among hypertensive patients, ferritin level at the moment of hospital admission was higher in non-survivors than in survivors. Patients who developed the requirement of supplemental oxygen had a higher ferritin level at the moment of hospital admission than patients who did not require supplemental oxygen.

According to the meta-analysis performed by K. Kauschal et al., high ferritin level is associated with more severe disease and poor outcome in COVID-19 [8]. A study performed by D. A. Shakaroun et al. showed that a ferritin level of >490 ng/mL was associated with an increased risk of a lethal outcome, admission to the intensive care unit and need for mechanical ventilation [13]. For every 100 ng/mL

increase in ferritin, the odds of in-hospital mortality were 3.2 % increased [14]. High ferritin level was associated with a more severe pulmonary involvement [14].

Our study has shown poor discrimination ability of ferritin level at admission for disease progression to severe / critical condition (AUC = 0.628, P = 0.02) and need for supplemental oxygen (AUC = 0.629, P = 0.02). The optimal cut-off value for severe/critical outcome development was 402 ng/mL. Similar results were published by D. Ji et al., ferritin level >400 ng/mL at presentation was predictive of progression to the severe clinical condition [15]. Our study has shown acceptable discrimination ability of ferritin level at admission for in-hospital mortality (AUC = 0.701, P = 0.03). An optimal cut-off ferritin level for the prediction of mortality was 438.0 ng/mL. The Youden index for the prediction of mortality was higher than the one for the prediction of progression to severe/critical clinical condition.

The results of a cross-sectional study conducted by S. Ahmed et al. [16] have shown that ferritin level was a slightly better predictor of mortality than severity, with an AUC of 0.69 and 0.66, respectively. The study has demonstrated that the optimal cut-off ferritin level was 574.5 ng/mL

for the prediction of mortality and 354 ng/mL for the prediction of severe disease [16]. These data correspond to the results of our study.

Our study has demonstrated higher ferritin levels in men than in women. Several studies showed controversial results regarding ferritin levels in men and women infected by COVID-19. A study performed by J. Chen et al. has shown higher mean ferritin levels in females (598.74 ng/mL) than in males (511.21 ng/mL) among patients with COVID-19 [17]. However, another study has shown higher ferritin levels in males (1024.54 µg/L) than in females (531.13 µg/L) ($P < 0.001$) [18]. Also, this study has demonstrated that ferritin level was an independent predictor of disease severity in both males and females [18].

There were some limitations requiring careful extrapolation of the study results. First, all patients included in the study were not vaccinated against COVID-19. Second, there was no mild clinical condition as all patients included in the study had radiologically confirmed pneumonia. Third, the number of patients.

Conclusions

1. Serum ferritin level at the moment of hospital admission increases with the severity of COVID-19 in hypertensive patients.

2. Serum ferritin level predicts in-hospital mortality in hypertensive patients.

3. However, its predictive ability for disease progression to severe / critical conditions and the need for supplemental oxygen is poor.

4. A ferritin level of 438.0 ng/mL is proposed to be a cut-off value for the prediction of in-hospital mortality.

Further perspectives include a comparison between the predictive ability of the ferritin level in men and women, an assessment of the predictive ability of ferritin level dynamic changes in hospitalized patients.

Conflict of interest: there is no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 01.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 21.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 05.12.2022

Information about the authors:

Skakun O. Z., MD, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4745-9858](https://orcid.org/0000-0003-4745-9858)

Serediuk N. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3616-2445](https://orcid.org/0000-0002-3616-2445)

Відомості про авторів:

Скакун О. З., аспірант каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Середюк Н. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

References

- [1] World Health Organization. (2022). *WHO COVID-19 dashboard*. Website: <https://covid19.who.int/>
- [2] Hu, Y., Sun, J., Dai, Z., Deng, H., Li, X., Huang, Q., Wu, Y., Sun, L., & Xu, Y. (2020). Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Virology*, 104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>
- [3] Pranata, R., Lim, M. A., Huang, I., Raharjo, S. B., & Lukito, A. A. (2020). Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 21(2), 1470320320926899. <https://doi.org/10.1177/1470320320926899>
- [4] Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14, 1753466620937175. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>
- [5] Dhar, S. K., Vishnupriyan, V., Damodar, S., Gujar, S., & Das, M. (2021). IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon*, 7(2), e06155. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06155>
- [6] Ma, A., Zhang, L., Ye, X., Chen, J., Yu, J., Zhuang, L., Weng, C., Petersen, F., Wang, Z., & Yu, X. (2021). High Levels of Circulating IL-8 and Soluble IL-2R Are Associated With Prolonged Illness in Patients With Severe COVID-19. *Frontiers in immunology*, 12, 626235. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.626235>
- [7] Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- [8] Kaushal, K., Kaur, H., Sarma, P., Bhattacharyya, A., Sharma, D. J., Prajapat, M., Pathak, M., Kothari, A., Kumar, S., Rana, S., Kaur, M., Prakash, A., Mirza, A. A., Panda, P. K., Vivekanandan, S., Omar, B. J., Medhi, B., & Naithani, M. (2022). Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Journal of critical care*, 67, 172-181. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.023>
- [9] Cheng, L., Li, H., Li, L., Liu, C., Yan, S., Chen, H., & Li, Y. (2020). Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*, 34(10), e23618. <https://doi.org/10.1002/jcla.23618>
- [10] Kaur, D., Singh, H., Kaur, M., Bedi, G. K., & Sibia, R. P. S. (2020). Evaluation of serum ferritin levels in patients of hypertension. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*, 7(3), 317-319. <https://doi.org/10.18231/ijcbr.2020.068>
- [11] He, A., Yang, X., Ding, Y., Sun, L., Shi, M., & Li, R. (2022). The association between serum ferritin and blood pressure in adult women: a large cross-sectional study. *Clinical and experimental hypertension*, 44(6), 523-529. <https://doi.org/10.1080/10641963.2022.2079667>
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2022, February 22). *Protokol «Nadannya medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [Protocol «Providing medical aid for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)» (No. 358)]*. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/02/2020_762_protokol_covid19.pdf
- [13] Shakaroun, D. A., Lazar, M. H., Horowitz, J. C., & Jennings, J. H. (2023). Serum Ferritin as a Predictor of Outcomes in Hospitalized Patients with Covid-19 Pneumonia. *Journal of intensive care medicine*, 38(1), 21-26. <https://doi.org/10.1177/0885066622113252>
- [14] Carubbi, F., Salvati, L., Alunno, A., Maggi, F., Borghi, E., Mariani, R., Mai, F., Paoloni, M., Ferri, C., Desideri, G., Cicogna, S., & Grassi, D. (2021). Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. *Scientific reports*, 11(1), 4863. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83831-8>
- [15] Ji, D., Zhang, D., Chen, Z., Xu, Z., Zhao, P., Zhang, M., Zhang, L., Cheng, G., Wang, Y., Yang, G., Liu, H., Li, B., Ji, J., Lau, G., & Qin, E. (2020). Clinical Characteristics Predicting Progression of COVID-19 (2/17/2020). *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3539674>
- [16] Ahmed, S., Ansar Ahmed, Z., Siddiqui, I., Haroon Rashid, N., Mansoor, M., & Jafri, L. (2021). Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19—A cross sectional study. *Annals of medicine and surgery* (2012), 63, 102163. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.02.009>
- [17] Chen, J., He, Z. X., & Wang, F. K. (2022). Evaluation of ferritin level in COVID-19 patients and its inflammatory response. *Applied nanoscience*, 1-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s13204-021-02115-9>
- [18] Gandini, O., Criniti, A., Gagliardi, M. C., Balesio, L., Giglio, S., Balena, A., Caputi, A., Angeloni, A., & Lubrano, C. (2021). Sex-disaggregated data confirm serum ferritin as an independent predictor of disease severity both in male and female COVID-19 patients. *The Journal of infection*, 82(3), 414-451. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.012>

Гендерні, вікові та морфофункціональні особливості якості життя пацієнтів зі стабільною стенокардією

В. К. Ташчук^{id}*^{A,E,F}, Т. М. Амеліна^{id}^{B,D}, П. Р. Іванчук^{id}^{E,D}, М. А. Іванчук^{id}^C

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, 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:

стабільна стенокардія, якість життя.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 1(136). С. 16-22

*E-mail: vtashchuk@ukr.net

Мета роботи – дослідити якість життя (ЯЖ) хворих на стабільну стенокардію (СтСт) залежно від розподілу за віком, статтю та тяжкістю стенокардії.

Матеріали та методи. Обстежили 78 пацієнтів з об'єктивізованим діагнозом СтСт II і III ФК, яких поділили на дві клінічні групи: перша – хворі з підвищенням ЯЖ (57,69 % випадків); друга – пацієнти без змін ЯЖ (42,31 % випадків). Усім обстеженим здійснили клінічне, лабораторне, інструментальне дослідження, за допомогою анкети SF-36 визначили ЯЖ.

Результати. Дослідження ЯЖ у чоловіків показало: психічний компонент здоров'я (ПКЗ) вірогідно вищий через такі показники, як життєздатність (ЖЗ) ($p < 0,001$), психічне здоров'я (ПЗ) ($p < 0,001$), соціальне функціонування (СФ) ($p = 0,028$), загальний стан здоров'я (ЗСЗ) ($p < 0,001$). Молодший вік характеризується вищим фізичним компонентом здоров'я (ФКЗ) з вірогідно вищими показниками: фізичним функціонуванням (ФФ) і рольовим фізичним функціонуванням (РФФ) ($p < 0,001$ для обох показників). У підгрупі жінок молодшого віку зафіксовано вищий ФКЗ через вірогідно вищі рівні ФФ і РФФ ($p = 0,048$ і $p = 0,011$ відповідно). Це зіставно з показниками чоловіків молодшого віку, в котрих ФКЗ також є вищим через ЗСЗ ($p = 0,009$), РФФ ($p = 0,028$) і ФФ ($p = 0,050$). У чоловіків молодшого віку зареєстрували вірогідно вищий показник ЖЗ ($p = 0,031$).

Пацієнти з вищим ФК СтСт мають істотне обмеження ЯЖ, зокрема нижчий ФКЗ (ЗСЗ ($p = 0,023$), ФФ ($p < 0,001$), РФФ ($p < 0,001$) та інтенсивність болю (ІБ) ($p < 0,001$)). Із посиленням серцевої недостатності (СН) вірогідно погіршувалися ЗСЗ ($p = 0,003$), ФФ ($p < 0,001$), РФФ ($p < 0,001$) та ІБ ($p < 0,001$). Підтверджено, що зростання ЯЖ не залежить від статі (жінки – $p = 0,204$, чоловіки – $p = 0,226$) та віку ($p = 0,143$). Наявність надмірної маси тіла характеризується обмеженням фізичного (вірогідно нижчі показники ФФ ($p = 0,010$) та ІБ ($p = 0,008$)) і психічного (вірогідне зниження показника – $p = 0,053$) здоров'я.

Висновки. Позитивна динаміка якості життя асоціюється з нижчим функціональним класом стабільної стенокардії, меншою тяжкістю серцевої недостатності, сприятливими змінами ліпідного спектра, зростанням фракції викиду лівого шлуночка та порогового навантаження велоергометрії. Фізична складова здоров'я є визначальною в якості життя хворих на стабільну стенокардію.

Key words:

stable angina, life quality.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (1), 16-22

Gender, age and morphofunctional characteristics of the quality of life of patients with stable angina

V. K. Tashchuk, T. M. Amelina, P. R. Ivanchuk, M. A. Ivanchuk

Aim of the work is to investigate the quality of life (QoL) of patients with stable angina pectoris (SA) depending on gender, age distribution and severity of angina pectoris.

Materials and methods. 78 patients with an objective diagnosis of functional classes (FC) II–III SA were examined, who formed two clinical groups: the 1st – patients with an increase in QoL (57.69 % of cases), the 2nd – patients with the absence of any changes in QoL (42.31 % of cases). All patients underwent clinical, laboratory, instrumental examinations and determination of QoL using the SF-36 questionnaire.

Results. The study of the QoL in men revealed that the mental component (MHC) of health was significantly higher due to such indicators as vitality (VT) ($P < 0.001$), mental health (MH) ($P < 0.001$), social functioning (SF) ($P = 0.028$), general health status (GHS) ($P < 0.001$). Younger age was characterized by a higher physical component of health (PHC) due to significantly higher indicators such as physical functioning (PF) and role-based physical functioning (RBPf) (in both cases $P < 0.001$). In the subgroup of younger women, the PHC was higher due to significantly higher levels of PF and RBPf ($P = 0.048$ and $P = 0.011$, respectively), that could be compared with the indicators of younger men, where the PHC was also higher due to GHS ($P = 0.009$), RBPf ($P = 0.028$) and PF ($P = 0.050$). In men of younger age, the indicator of VT was significantly higher ($P = 0.031$).

Patients with higher FC of SA were expected to have a significant limitation of QoL in the form of a lower PHC (GHS ($P = 0.023$), PF ($P < 0.001$), RBPf ($P < 0.001$) and pain intensity (PI) ($P < 0.001$)). With the progression of heart failure (HF), GHS ($P = 0.003$), PF ($P < 0.001$), RBPf ($P < 0.001$) and PI ($P < 0.001$) significantly worsened. It was confirmed that the increase of QoL did not depend on gender (women $P = 0.204$, men $P = 0.226$) and age ($P = 0.143$). The presence of excess body weight was characterized by limitation of physical (significantly lower indicators of PF ($P = 0.010$) and PI ($P = 0.008$)) and mental (significantly decreased indicator – $P = 0.053$) health.

Conclusions. Positive dynamics of the quality of life is associated with a lower functional class of stable angina pectoris, lower severity of heart failure, favorable shifts in the lipid spectrum, an increase in the left ventricular ejection fraction and the threshold load of cycle ergometry. The physical component of health is decisive in the quality of life of patients with stable angina pectoris.

Дослідження якості життя (ЯЖ) у пацієнтів зі стабільною стенокардією (СтСт) залишаються актуальними [1,5,8]. Обґрунтовано вікову залежність, вплив клінічних проявів, лікувальної тактики [2,9] на ЯЖ, але потребують вивчення морфофункціональні зміни, гендерні характеристики цієї когорти пацієнтів щодо зв'язку з рівнем ЯЖ; їх вивчення дасть змогу ефективно впливати на добробут хворих.

Доведено, що пацієнти зі щоденними або щотижневими симптомами стенокардії мають нижчі показники ЯЖ ($p < 0,001$) та більші фізичні обмеження ($p < 0,001$) порівняно з хворими без симптомів стенокардії – вдвічі вищі шанси на кращу ЯЖ (співвідношення шансів (OR) 2,39, 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 1,76 до 3,25), у 5 разів краще сприйняття загального стану здоров'я (OR 5,45, 95 % ДІ від 3,85 до 7,73) [3,5].

Встановили, що погіршення ЯЖ незалежно пов'язано з депресивним настроєм (OR 6,08, 95 % ДІ: 2,92–12,7) або тривогою (OR 8,66, 95 % ДІ: 3,77–19,89) у пацієнтів зі СтСт, а також з поєднанням цих розладів (OR 33,58, 95 % ДІ: 15,5–72,6) [7]. Триваліший перебіг захворювання, несприятливий прогноз, супутня серцева недостатність (СН) істотно погіршують ЯЖ пацієнтів похилого віку ($p < 0,001$) [6,10].

Зазначимо, що реваскуляризація зменшує прояви СтСт, запобігає розвитку коронарних інцидентів, але зниження фізичної активності та ЯЖ залишаються проблемою навіть після оптимальної реваскуляризації, і це також є економічним тягарем для сфери охорони здоров'я [4].

Мета роботи

Дослідити якість життя хворих на стабільну стенокардію залежно від розподілу за віком, статтю та тяжкістю стенокардії.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили відповідно до стандартів належної клінічної практики та принципів Гельсінської декларації на базі Обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр». Після отримання інформованої згоди обстежили 78 пацієнтів з об'єктивізованим діагнозом СтСт II і III функціонального класу (ФК) (чоловіки – 55,13 %). Вік учасників у середньому становив $50,33 \pm 0,53$ року, середня тривалість захворювання – $4,65 \pm 0,31$ року.

Усіх хворих поділили на дві клінічні групи: перша – пацієнти з підвищенням ЯЖ (57,69 % випадків), друга – хворі без змін ЯЖ (42,31 % випадків). На початку і через три місяці спостереження всім пацієнтам здійснили клінічне, лабораторне, інструментальне дослідження, визначили ЯЖ.

Медикаментозну терапію призначали всім хворим згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». Вона включала β -адреноблокатори (бісопролол у добовій дозі 5 мг), інгібітори АПФ (лізиноприл у добовій дозі 5 мг), ацетилсаліцилову кислоту (75 мг на добу) та статини (аторвастатин у добовій дозі 20 мг).

ЕКГ реєстрували на 12-канальному електрокардіографі ЮКАРД-200 (Україна), оцінювали вираженість ішемічних змін за показником сумарної ішемії міокарда (ΣST) та наявністю аритмій за усталеними правилами. Уточнення ФК стенокардії, оцінювання функціонального стану пацієнтів здійснили за допомогою проби з дозованим фізичним навантаженням – велоергометрії (ВЕМ) на велоергометрі Kettler, комплексі Кардіо+ з визначенням порогового навантаження (ПН), виконаної роботи, ΣST на ЕКГ навантаження. Трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) виконали за звичайним протоколом (апарат Philips HD7) для оцінювання структурно-функціонального стану камер серця, систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), визначили кінцевий систолічний (КСО) і кінцевий діастолічний розміри (КДО) лівого шлуночка, товщину міжшлуночкової перетинки в діастолу, товщину задньої стінки ЛШд, фракцію викиду (ФВ) ЛШ; типи геометрії ЛШ визначали за А. Гапау (1992) у модифікації R. Devereux. Індекс маси тіла (ІМТ), вміст холестерину (ХС), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у крові визначали за відомими методами.

ЯЖ оцінювали за допомогою анкети SF-36, що складалася з 11 розділів. Результати наведено як оцінки в балах від 0 до 100 за 8 шкалами. Вища оцінка вказує на кращу ЯЖ, відсутність обмежень, відповідає 50 балам і більше. Кількісно оцінювали такі показники: загальний стан здоров'я (ЗСЗ), фізичне функціонування (ФФ), рольове фізичне функціонування (РФФ) та інтенсивність болю (ІБ), – що характеризували фізичний компонент здоров'я. Визначали також соціальне функціонування (СФ), рольове емоційне функціонування (РЕФ), самооцінку психічного здоров'я (ПЗ), життєздатність (ЖЗ), що характеризували психологічну складову.

Описова статистика наведена як середні значення (М) та їхні похибки (m) для кількісних показників, абсолютні та відносні кількості – для категоріальних змінних. Вірогідність різниці кількісних показників визначали за допомогою t-критерію Стьюдента для вибірок з нормальним розподілом, критерію Манна–Вітні для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального. Вірогідність різниці для категоріальних змінних визначали за допомогою кутового перетворення Фішера та критерію χ^2 -квдрат Пірсона. Відмінності вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$. Статистичний аналіз результатів здійснили, використавши Microsoft® Office Excel.

Результати

Порівняння показників здоров'я показало, що у чоловіків достовірно вищі показники ЗСЗ ($p < 0,001$), РЕФ ($p < 0,001$), ЖЗ ($p < 0,001$) і самооцінка ПЗ ($p < 0,001$). Інші показники не мали вірогідних відмінностей за статтю (табл. 1). У чоловіків психічний компонент здоров'я (ПКЗ) вірогідно вищий через такі показники, як ЖЗ ($p < 0,001$), ПЗ ($p < 0,001$) і СФ ($p = 0,028$). Обмеження щодо РЕФ в цій групі майже не виявили ($p < 0,001$). Під час оцінювання фізичного компонента здоров'я (ФКЗ) виявили, що ЗСЗ також вірогідно вищий у цій групі ($p < 0,001$). Значення ІБ не мало достовірної різниці в групах ($p = 0,487$). ФФ і РФФ не залежать від статі ($p = 0,848$ і $p = 0,571$ відповідно).

Таблиця 1. Оцінювання якості життя в гендерному, віковому розподілі залежно від функціонального стану стабільної стенокардії та ступеня серцевої недостатності

Показники здоров'я, бали	Жінки, n = 35	Чоловіки, n = 43	p	≤50 років, n = 38			≥51 рік, n = 40			p	СтСт II ФК, n = 45		СтСт III ФК, n = 33		p	СН I, n = 52		СН IIА, n = 26		p	Жінки			Чоловіки		
				≤50 років, n = 17	≥51 рік, n = 18	p	≤50 років, n = 21	≥51 рік, n = 22	p		≤50 років, n = 21	≥51 рік, n = 22	p	≤50 років, n = 17		≥51 рік, n = 18	p	≤50 років, n = 21	≥51 рік, n = 22		p					
ЗСЗ	30,92 ± 1,80	42,30 ± 1,57	0,000	38,47 ± 1,85	35,41 ± 1,79	0,238	40,84 ± 2,07	34,79 ± 1,60	0,023	39,86 ± 1,71	32,35 ± 1,69	0,003	32,24 ± 2,47	29,75 ± 2,70	0,501	46,25 ± 1,92	38,42 ± 2,14	0,009								
ФФ	47,36 ± 2,25	47,98 ± 2,25	0,848	51,32 ± 2,37	43,73 ± 1,92	0,015	61,88 ± 2,13	39,14 ± 1,13	0,000	52,75 ± 2,12	39,47 ± 1,53	0,000	51,30 ± 3,22	42,82 ± 2,69	0,048	52,34 ± 3,64	43,66 ± 2,61	0,050								
РФФ	11,25 ± 3,55	14,08 ± 3,49	0,571	19,70 ± 4,15	5,37 ± 2,16	0,003	30,94 ± 5,07	1,69 ± 0,10	0,000	19,21 ± 3,65	2,66 ± 1,86	0,000	17,29 ± 5,50	2,78 ± 0,78	0,011	22,81 ± 6,45	6,91 ± 3,01	0,028								
РЕФ	28,51 ± 6,75	83,52 ± 5,35	0,000	55,91 ± 7,02	60,17 ± 7,31	0,678	54,09 ± 8,23	60,60 ± 6,44	0,538	60,89 ± 6,33	53,16 ± 8,29	0,468	25,62 ± 8,53	33,36 ± 11,44	0,594	91,21 ± 6,00	75,94 ± 8,10	0,141								
СФ	48,15 ± 0,57	50,52 ± 0,89	0,028	48,67 ± 0,81	50,12 ± 0,74	0,189	48,68 ± 1,00	50,02 ± 0,65	0,264	49,22 ± 0,72	49,36 ± 0,83	0,902	48,10 ± 0,87	49,38 ± 0,67	0,249	50,25 ± 1,44	49,84 ± 1,12	0,822								
ІБ	32,94 ± 2,27	30,93 ± 1,78	0,487	34,01 ± 2,18	29,50 ± 1,72	0,108	42,13 ± 2,43	25,65 ± 1,08	0,000	35,38 ± 1,97	26,13 ± 1,44	0,000	34,55 ± 3,53	31,42 ± 2,33	0,462	34,06 ± 2,54	27,89 ± 2,34	0,077								
ЖЗ	40,95 ± 1,00	50,02 ± 1,07	0,000	45,87 ± 1,33	45,66 ± 1,02	0,903	46,75 ± 1,66	45,37 ± 0,90	0,469	46,25 ± 1,19	44,78 ± 1,08	0,364	41,11 ± 1,37	41,71 ± 1,51	0,768	52,12 ± 1,75	47,46 ± 1,18	0,031								
Самооцінка ПЗ	56,97 ± 1,11	66,58 ± 1,11	0,000	61,50 ± 1,30	62,66 ± 1,32	0,532	61,49 ± 1,59	62,69 ± 1,07	0,533	62,40 ± 1,23	61,24 ± 1,21	0,502	57,17 ± 1,45	58,06 ± 1,81	0,704	67,58 ± 1,63	64,61 ± 1,46	0,178								

Таблиця 2. Клінічна характеристика пацієнтів з різною динамікою якості життя

Показник, одиниці вимірювання	Якість життя підвищилася, n (%)	Якість життя не змінилася, n (%)	p
Вік, роки (M ± m)	49,66 ± 0,74	51,19 ± 0,72	0,143
Жінки, n = 35	20 (57,1)	15 (42,9)	0,204
Чоловіки, n = 43	24 (55,8)	19 (44,2)	0,226
СтСт II ФК, n = 45	14 (31,1)	31 (68,9)	0,010
АГ, n = 58	33 (56,9)	25 (43,1)	0,151
СН IIА, n = 26	7 (26,9)	19 (73,1)	0,020
Порушення ритму, n = 41	21 (51,2)	20 (48,8)	0,438

Молодший вік характеризується вищим ФКЗ, оскільки вірогідно більшими є ФФ і РФФ ($p < 0,001$ для обох показників). ЗСЗ та ІБ не відрізнялися в обох вікових групах ($p = 0,238$ і $p = 0,108$ відповідно). ПКЗ, за нашими даними, не залежить від віку, оскільки в різних вікових групах не виявили значущі відмінності РЕФ, СФ, ЖЗ і ПЗ ($p > 0,05$ для всіх показників). Під час поділу на підгрупи за віком у межах груп за статтю встановили: в підгрупі жінок молодшого віку вищим є ФКЗ через вірогідно більші ФФ і РФФ ($p = 0,048$ і $p = 0,011$ відповідно). ЗСЗ та ІБ у жінок не залежать від віку ($p = 0,501$ і $p = 0,462$ відповідно). У підгрупі чоловіків молодшого віку ФКЗ також вищий через вірогідно більші ЗСЗ ($p = 0,009$), РФФ ($p = 0,028$) і ФФ ($p = 0,050$). Не визначили вірогідну різницю за ІБ у групах ($p = 0,077$). У чоловіків молодшого віку зафіксували вірогідно вищий показник ЖЗ ($p = 0,031$). Значення РЕФ, ПЗ і СФ не мали достовірної різниці ($p = 0,141$; $p = 0,178$; $p = 0,822$ відповідно).

Пацієнти з діагностованим вищим ФК СтСт мають істотне обмеження ЯЖ – нижчий ФКЗ за всіма показниками (ЗСЗ – $p = 0,023$, ФФ – $p < 0,001$, РФФ – $p < 0,001$, ІБ – $p < 0,001$). В осіб із СтСт II ФК не виявили достовірну різницю за показниками РЕФ ($p = 0,538$), ЖЗ ($p = 0,469$), СФ ($p = 0,264$) та ПЗ ($p = 0,533$). Аналіз ЯЖ залежно від ступеня вираженості СН виявив вірогідну різницю показників фізичного компонента: з підвищенням ступеня вираженості СН вірогідно погіршувалися ЗСЗ ($p = 0,003$), ФФ ($p < 0,001$), РФФ ($p < 0,001$) та ІБ ($p < 0,001$).

Наявність надмірної ваги тіла (за ІМТ) характеризується обмеженням фізичного (вірогідно нижчі показники ФФ (надмірна маса – $44,76 \pm 1,61$, нормальна – $55,55 \pm 3,75$, $p = 0,010$) та ІБ (надмірна маса – $28,92 \pm 1,22$, нормальна – $40,11 \pm 3,97$, $p = 0,008$)) та психічного (вірогідне зниження показників ПЗ (надмірна маса – $60,72 \pm 0,98$, нормальна – $64,97 \pm 1,94$, $p = 0,053$))

здоров'я. Інші показники не мали вірогідної різниці в групах дослідження. Як свідчить клінічна характеристика пацієнтів, підвищення ЯЖ не залежить від статі (жінки – $p = 0,204$, чоловіки – $p = 0,226$) та віку ($p = 0,143$). Частота поліпшення ЯЖ вірогідно вища в пацієнтів із нижчим ФК стенокардії ($p = 0,010$), менш тяжкою СН ($p = 0,020$), але не залежить від наявності артеріальної гіпертензії (АГ) і порушень ритму ($p = 0,151$ і $p = 0,438$ відповідно). Клінічну характеристику пацієнтів з різною динамікою ЯЖ наведено в таблиці 2.

Зниження рівня загального ХС (порівняно з підвищенням цього показника) супроводжується покращенням і ФКЗ, і ПКЗ: достовірно частішим поліпшенням СФ (15,0 % та 0,0 % випадків відповідно, $p = 0,017$), ЗСЗ (100,0 % та 77,78 % відповідно, $p = 0,003$), ФФ (85,0 % та 55,6 % відповідно, $p = 0,007$), РФФ (89,7 % і 55,6 % відповідно, $p = 0,001$), ЖЗ (70,0 % і 44,4 % відповідно, $p = 0,030$). Не виявили достовірну різницю в пацієнтів зі зниженням ХС і підвищенням цього показника за ПЗ (52,5 % та 33,3 % випадків відповідно, $p = 0,105$), РЕФ (32,5 % та 33,3 % відповідно, $p = 0,943$) та ІБ (87,5 % та 88,9 % відповідно, $p = 0,856$) (рис. 1).

Зниження рівня ТГ (порівняно з підвищенням цього показника) асоціюється з поліпшенням ФКЗ: вірогідно частішим покращенням ЗСЗ (96,0 % і 73,3 % випадків відповідно, $p = 0,008$), РФФ (75,0 % та 53,3 % відповідно, $p = 0,058$). Не виявили достовірну різницю між групами пацієнтів зі зниженням рівня ТГ і його зростанням за показниками ФФ (50,0 % та 61,3 % випадків відповідно, $p = 0,400$) та ІБ (84,0 % та 73,3 % відповідно, $p = 0,263$). Щодо ПКЗ, то встановили вірогідно частіше покращення ЖЗ (44,4 % та 70,0 % відповідно, $p = 0,030$). Інші показники ПКЗ: СФ (16,0 % та 6,7 % відповідно, $p = 0,220$), РЕФ (36,0 % та 33,3 % відповідно, $p = 0,812$) та ПЗ (40,0 % та 33,3 % відповідно, $p = 0,561$) – достовірно не відрізнялися (рис. 2).

Проаналізувавши показники інструментальних методів обстеження пацієнтів, їхні зміни на початку та в кінці дослідження (через 3 місяці), встановили: достовірні зміни у групі з підвищенням ЯЖ відбулися для ВЕМ: ПН, Вт ($p < 0,001$) та робота, кДж ($p < 0,001$). Показник ΣST і дані ЕхоКГ не мали достовірних змін. Однак, порівнявши показники на початку дослідження у цих двох групах, встановили вірогідно кращі показники інструментальних методів у групі із поліпшенням ЯЖ, крім значення ΣST ($p = 0,270$). Характеристику результатів інструментальних досліджень пацієнтів груп із різною динамікою ЯЖ наведено в таблиці 3.

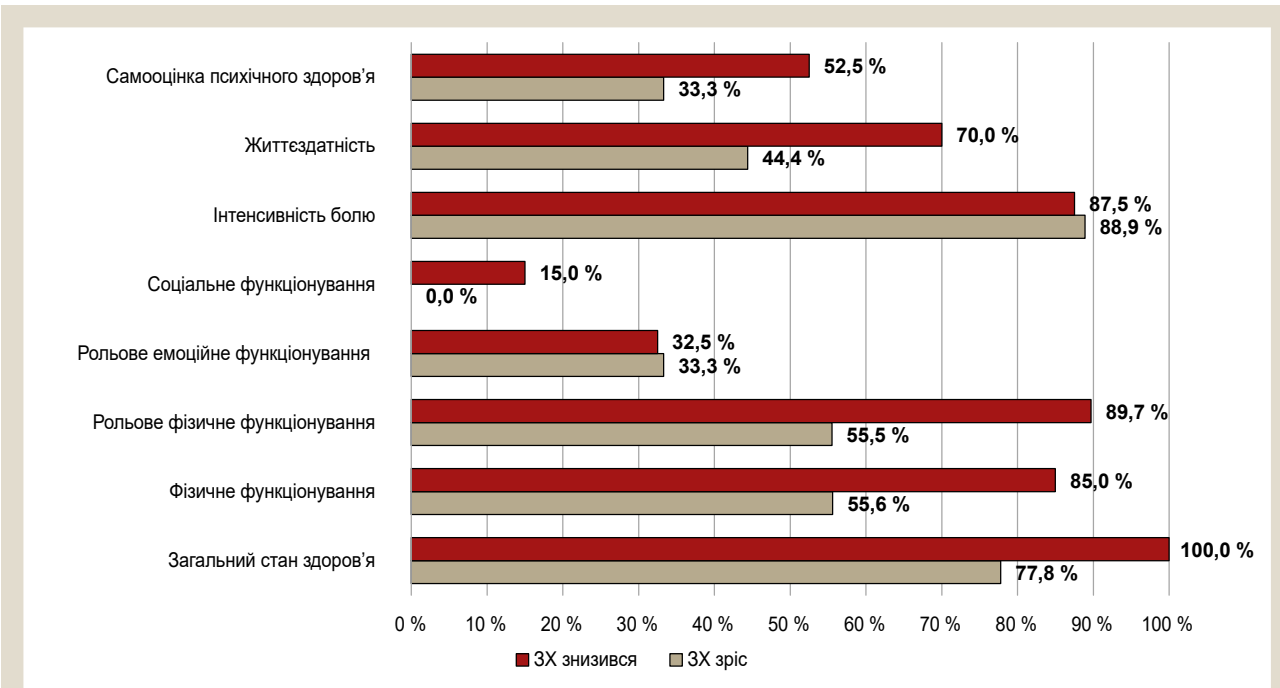


Рис. 1. Зв'язок між змінами загального холестерину крові та покращенням якості життя.

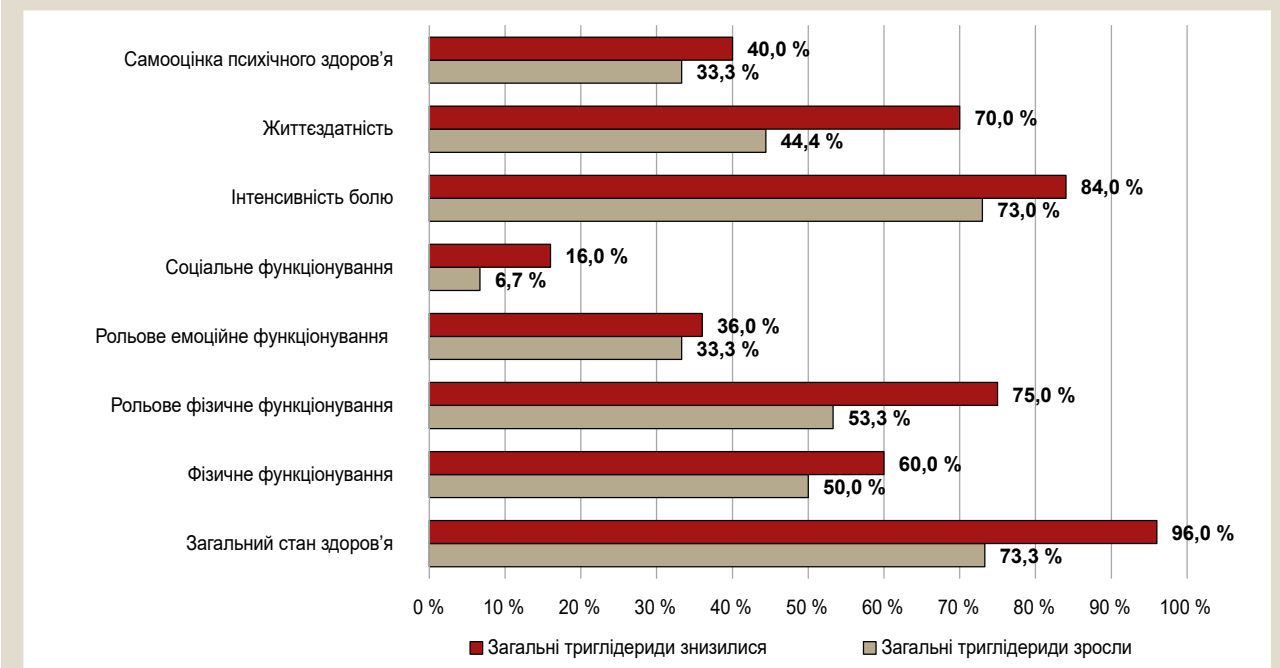


Рис. 2. Зв'язок між змінами тригліцеридів крові та якості життя.

Порівнявши показники пацієнтів зі збільшенням ФВ ЛШ і хворих без таких змін, встановили достовірно частіше підвищення ФКЗ ЗСЗ (100,0 % та 88,0 % випадків, $p = 0,035$), ФФ (100,0 % та 65,3 % відповідно, $p < 0,001$), РФФ (100,0 % та 75,7 % відповідно, $p = 0,002$) та ІБ (100,0 % та 81,3 % відповідно, $p = 0,007$). ПКЗ при цьому поліпшується вірогідно частіше за показниками СФ (9,3 % та 0,0 % відповідно, $p = 0,065$), ЖЗ (100,0 % та 58,7 % відповідно, $p < 0,001$), ПЗ (75,0 % та 42,7 % відповідно, $p = 0,006$), без значущих відмінностей за РЕФ (50,0 % та 37,3 % відповідно, $p = 0,284$)

(рис. 3). Збільшення ПН (порівняно з хворими без змін цього показника) у пацієнтів асоціюється з достовірним покращенням ФКЗ (ЗСЗ (94,4 % та 71,4 % випадків відповідно, $p = 0,011$), ФФ (80,6 % та 38,1 % відповідно, $p < 0,001$), РФФ (91,7 % та 52,4 % відповідно, $p < 0,001$) та ІБ (83,3 % та 57,1 % відповідно, $p = 0,017$)) та ПКЗ (СФ (11,1 % та 0,0 % відповідно, $p = 0,043$), ЖЗ (69,4 % та 38,1 % відповідно, $p = 0,009$), ПЗ (55,6 % та 28,6 % відповідно, $p = 0,022$)). Не виявили вірогідну різницю між групами за показником РЕФ (36,1 % та 23,8 % відповідно, $p = 0,261$) (рис. 4).

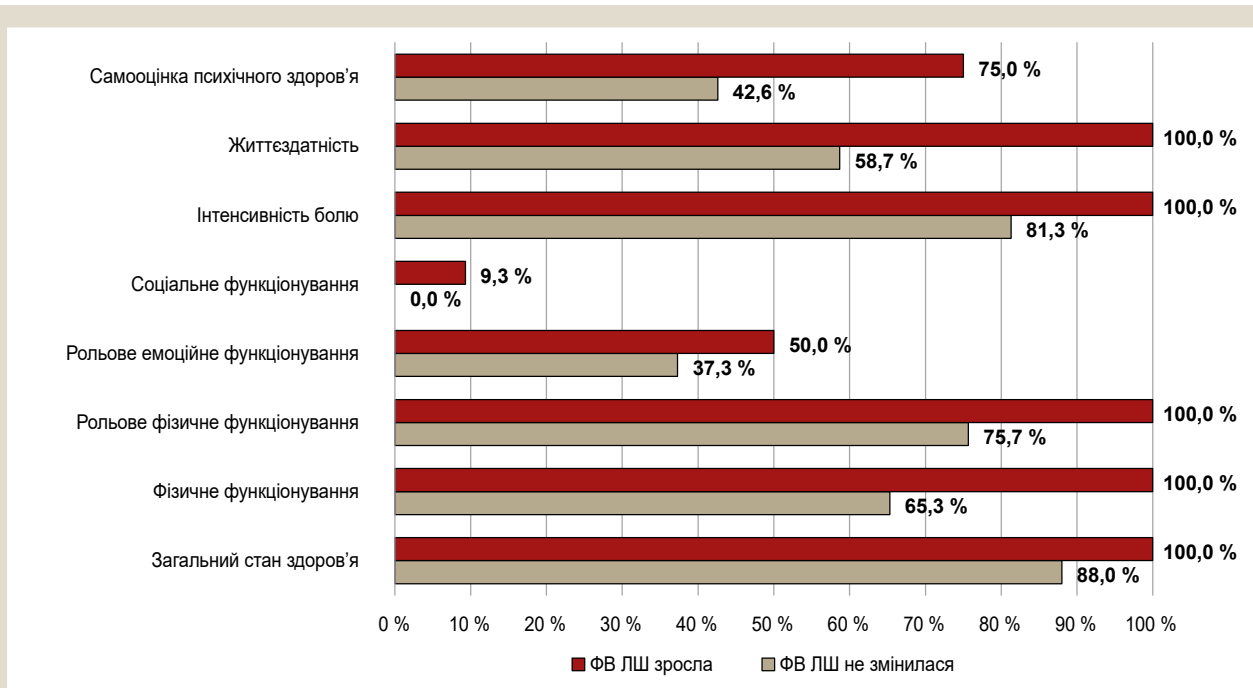


Рис. 3. Зв'язок між змінами фракції викиду лівого шлуночка та якості життя.

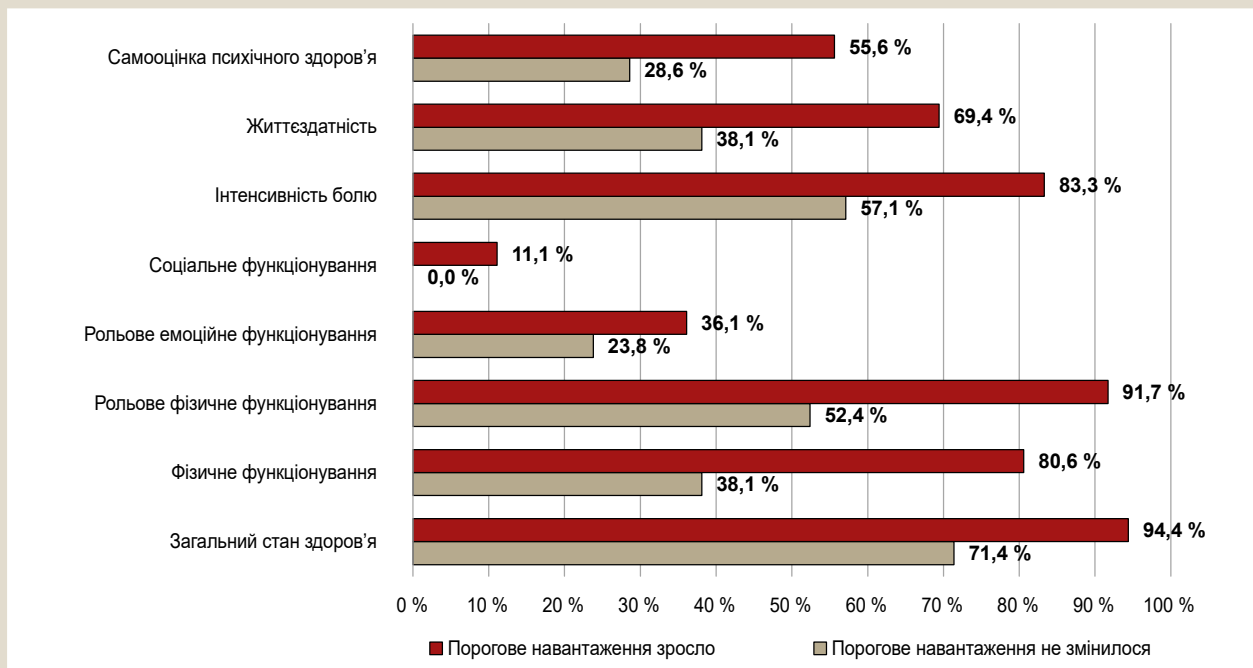


Рис. 4. Зв'язок між змінами порогового навантаження та якості життя.

Таблиця 3. Характеристика результатів інструментальних досліджень пацієнтів груп із різною динамікою якості життя

Показник, одиниці вимірювання	Якість життя зросла, n = 45			Якість життя не змінилася, n = 33			p між групами на початку
	Початок спостереження	Наприкінці спостереження	p	Початок спостереження	Наприкінці спостереження	p	
ΣST, мм	1,02 ± 0,28	0,59 ± 0,21	0,217	0,78 ± 0,27	0,66 ± 0,21	0,714	0,270
КДО ЛШ, мл	104,83 ± 2,98	104,31 ± 3,45	0,910	117,27 ± 5,80	124,69 ± 6,62	0,402	0,030
КСО ЛШ, мл	41,25 ± 1,74	40,02 ± 1,87	0,629	49,04 ± 3,09	53,06 ± 3,61	0,401	0,015
ФВ ЛШ, %	60,18 ± 0,61	62,26 ± 0,54	0,073	58,15 ± 0,79	58,53 ± 0,88	0,751	0,024
ПН, Вт	82,12 ± 6,22	126,10 ± 6,80	0,000	60,03 ± 6,74	67,53 ± 7,69	0,466	0,009
Робота, кДж	25,75 ± 2,93	45,59 ± 3,24	0,000	16,34 ± 3,08	17,95 ± 3,31	0,723	0,015

Обговорення

Дослідження ЯЖ у чоловіків показало: ПКЗ є вірогідно вищим через такі показники, як ЖЗ ($p < 0,001$), ПЗ ($p < 0,001$), РЕФ ($p < 0,001$) і СФ ($p = 0,028$). Імовірно, це зумовлено кращим психоемоційним станом, меншою схильністю до тривожних переживань [6], меншим емоційним сприйняттям хвороби, що збігається з вищим рівнем фізичної складової ЯЖ через показник ЗСЗ ($p < 0,001$). Зниження ЯЖ у пацієнтів із депресивним чи тривожним настроєм корелює зі зростанням ризику виникнення серйозних серцево-судинних подій [7]. Це обґрунтовує врахування відмінностей залежно від статі під час ведення пацієнтів зі СтСт.

Прогнозовано, молодший вік характеризується вищим ФКЗ при вірогідному зростанні ФФ і РФФ ($p < 0,001$ для обох показників). Проаналізувавши ПКЗ, зазначимо, що відсутність значущих розбіжностей показників РЕФ, СФ, ЖЗ і ПЗ ($p > 0,05$) вказує на низький вплив психічної складової ЯЖ залежно від віку пацієнта. Доведено, що особи похилого віку мають достовірно нижчу ЯЖ [4]. Імовірно, це зумовлено соціальною складовою, рівнем доходу чи навіть місцем проживання.

Під час поділу на вікові підгрупи в межах груп залежно від статі встановили: у підгрупі жінок молодшого віку вищим є ФКЗ (через вірогідно більші ФФ і РФФ – $p = 0,048$ і $p = 0,011$ відповідно), вплив психологічної складової не зафіксовано. Подібні результати, що вказують на фізичний компонент ЯЖ, виявлено в підгрупі чоловіків молодшого віку (через вірогідно вищі ЗСЗ – $p = 0,009$, РФФ – $p = 0,028$, ФФ – $p = 0,050$). Отже, молодший вік у межах обох груп підтвердив вплив саме ФКЗ на ЯЖ пацієнтів.

Встановлено, що пацієнти з діагностованим вищим ФК СтСт мають значуще обмеження ЯЖ, зокрема нижчий ФКЗ за всіма показниками: ЗСЗ ($p = 0,023$), ФФ ($p < 0,001$), РФФ ($p < 0,001$) та ІБ ($p < 0,001$). В осіб із СтСт II ФК не виявлено вірогідну різницю за показниками, що характеризують ПКЗ. Схожу тенденцію встановлено під час аналізу показників ЯЖ залежно від ступеня вираженості СН. Так, виявили достовірну різницю через зниження ЗСЗ ($p = 0,003$), ФФ ($p < 0,001$), РФФ ($p < 0,001$) та ІБ ($p < 0,001$), що підтверджує значущий вплив ФКЗ на ЯЖ.

Основна мета лікування СтСт – зменшення клінічних проявів, розширення фізичної складової, що сприятиме поліпшенню ЯЖ пацієнта. Потребує вивчення рівень ЯЖ, його залежність саме від лікувальної тактики, зокрема чи є відмінності ЯЖ пацієнтів, яким здійснюють інвазивні чи медикаментозні втручання, оскільки висновки низки досліджень доволі суперечливі [8,9].

Наявність надмірної маси тіла характеризується обмеженням фізичного та психічного компонентів здоров'я: ФФ ($p = 0,010$), ІБ ($p = 0,008$), ПЗ ($p = 0,053$). Це підтверджує залежність ЯЖ від обох складових та обґрунтовує вибір комплексного підходу до корекції факторів, що мають доведений ефективний вплив щодо запобігання прогресуванню СтСт [2].

Позитивну динаміку ЯЖ спостерігали дещо частіше в осіб із нижчим ФК стенокардії ($p = 0,010$), менш тяжкою СН ($p = 0,020$) незалежно від статі, наявності АГ і порушень ритму.

Проаналізувавши результати інструментальних методів обстеження пацієнтів, їхні значення на початку та в кінці дослідження, визначили: вірогідні зміни у групі

з підвищенням ЯЖ відбулися внаслідок зміни ПН, Вт ($p < 0,001$) та показника роботи, кДж ($p < 0,001$). Порівняння показників на початку дослідження в обох групах виявило достовірно кращі результати інструментальних методів у групі з підвищенням ЯЖ. Отже, власне фізичні можливості організму найбільше відбивали позитивні зміни та поліпшення ЯЖ у цих пацієнтів, підтверджували факт впливу фізичного компонента здоров'я на перебіг і прогресування захворювання, особливо в хворих високого ризику [1]. Поліпшення ЯЖ відбулося в пацієнтів із нижчим початковим рівнем загального ХС ($p < 0,05$), а також нижчим рівнем ХС ЛПВЩ ($p < 0,01$). Позитивна динаміка ЯЖ асоціювалася зі зниженням загального ХС ($p < 0,01$), ХС ЛПНЩ ($p < 0,05$) і ТГ ($p < 0,05$).

Збільшення ФВ ЛШ асоціюється з покращенням і ФКЗ, і ПКЗ при вірогідному підвищенні ЗСЗ ($p = 0,035$), ФФ ($p < 0,001$), РФФ ($p = 0,002$), ІБ ($p = 0,007$), СФ ($p = 0,065$), ЖЗ ($p < 0,001$), ПЗ ($p = 0,006$). Збільшення ПН (порівняно з пацієнтами без змін цього показника) у хворих асоціюється з достовірним поліпшенням ЗСЗ ($p = 0,011$), ФФ ($p < 0,001$), РФФ ($p < 0,001$), ІБ ($p = 0,017$), СФ ($p = 0,043$), ЖЗ ($p = 0,009$), ПЗ ($p = 0,022$), підтверджує тенденцію попередніх виявлених змін.

Проаналізувавши результати, припускаємо, що зменшення втом, розширення рухової активності, збільшення обсягу виконаної роботи, зростання побутової активності, соціального контакту та рівня спілкування істотно покращать ЯЖ пацієнтів.

Висновки

1. Позитивна динаміка якості життя асоціюється з нижчим функціональним класом стабільної стенокардії, меншою тяжкістю серцевої недостатності, сприятливими змінами ліпідного спектра, зростанням фракції викиду лівого шлуночка та порогового навантаження велоергометрії.

2. Фізична складова здоров'я є визначальною в якості життя хворих на стабільну стенокардію.

Перспективи подальших досліджень полягають у створенні рекомендацій, враховуючи виявлені особливості якості життя пацієнтів зі стабільною стенокардією із диференційованим підходом до медикаментозної та немедикаментозної корекції наведених змін.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 23.12.2022

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2023

Відомості про авторів:

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

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

Амеліна Т. М., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7629-914X](https://orcid.org/0000-0001-7629-914X)

Іванчук П. Р., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4394-1591](https://orcid.org/0000-0003-4394-1591)

Іванчук М. А., канд. фіз.-мат. наук, доцент каф. біологічної фізики та медичної інформатики, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9499-0583](https://orcid.org/0000-0001-9499-0583)

Information about the authors:

Tashchuk V. K., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Amelina T. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Ivanchuk P. R., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Ivanchuk M. A., PhD, Associate Professor of the Department of Biological Physics and Medical Informatics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Список літератури

- [1] Clinical outcomes of newly diagnosed, stable angina patients managed according to current guidelines. The ARCA (Arca Registry for Chronic Angina) Registry: A prospective, observational, nationwide study / E. Orsini et al. *International journal of cardiology*. 2022. Vol. 352. P. 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.056>
- [2] Comparison of functional exercise capacity, quality of life and respiratory and peripheral muscle strength between patients with stable angina and healthy controls / I. Huzmeli et al. *Journal international medicine research*. 2020. Vol. 48, Iss. 12. P. 300060520979211. <https://doi.org/10.1177/0300060520979211>
- [3] Complete Revascularization vs Culprit Lesion-Only Percutaneous Coronary Intervention for Angina-Related Quality of Life in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results From the COMPLETE Randomized Clinical Trial / S. R. Mehta et al. *JAMA Cardiology*. 2022. Vol. 7, Iss. 11. P. 1091-1099. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3032>
- [4] Family functioning and health-related quality of life of inpatients with coronary heart disease: a cross-sectional study in Lanzhou city, China / H. Zhang et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2022. Vol. 22, Iss. 1. P. 397. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02844-x>
- [5] Harwell S. M., Tomlinson J. S., Brady A. J. Diagnosis and management of stable angina in primary care. *Cardiovascular Disorders*. 2022. Vol. 15, Iss. 6. P. 362-369. <https://doi.org/10.1177/17557380221084730>
- [6] Longitudinal association between angina pectoris and quality of life / D. W. Schopfer, A. L. Beatty, C. S. Meyer, M. A. Whooley. *The American journal of cardiology*. 2022. Vol. 164. P. 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.10.037>
- [7] Mood disorders impaired quality of life but not the mortality or morbidity risk in stable coronary heart disease patients / O. Mayer, Jr. et al. *Acta cardiologica*. 2020. Vol. 75, Iss. 7. P. 667-675. <https://doi.org/10.1080/00015385.2019.1653568>
- [8] Nowbar A. N., Francis D. P., Al-Lamee R. K. Quality of life assessment in trials of revascularization for chronic stable angina: insights from ORBITA and the implications of blinding. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2022. Vol. 36, Iss. 5. P. 1011-1018. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07198-8>
- [9] Patel K. K. Improving Symptoms and Quality of Life in Stable Coronary Artery Disease: An Evolving Paradigm. *Circulation*. 2022. Vol. 145, Iss. 17. P. 1308-1311. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059482>
- [10] Spoletini I., Ferrari R., Rosano G. M. C. Living with stable angina: patients' pathway and needs in angina. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, 21(5), 377-382. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000954>

References

- [1] Orsini, E., Marzilli, M., Zito, G. B., Carbone, V., Latina, L., Oliviero, U., Rizzo, U., & ARCA Registry Investigators (2022). Clinical outcomes of newly diagnosed, stable angina patients managed according to current guidelines. The ARCA (Arca Registry for Chronic Angina) Registry: A prospective, observational, nationwide study. *International journal of cardiology*, 352, 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.056>
- [2] Huzmeli, I., Ozer, A. Y., Akkus, O., Katayifci, N., Sen, F., Yurdalan, S. U., & Polat, M. G. (2020). Comparison of functional exercise capacity, quality of life and respiratory and peripheral muscle strength between

patients with stable angina and healthy controls. *The Journal of international medical research*, 48(12), 300060520979211. <https://doi.org/10.1177/0300060520979211>

- [3] Mehta, S. R., Wang, J., Wood, D. A., Spertus, J. A., Cohen, D. J., Mehran, R., Storey, R. F., Steg, P. G., Pinilla-Echeverri, N., Sheth, T., Bainey, K. R., Bangalore, S., Cantor, W. J., Faxon, D. P., Feldman, L. J., Jolly, S. S., Kunadian, V., Lavi, S., Lopez-Sendon, J., Madan, M., ... COMPLETE Trial Investigators (2022). Complete Revascularization vs Culprit Lesion-Only Percutaneous Coronary Intervention for Angina-Related Quality of Life in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results From the COMPLETE Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*, 7(11), 1091-1099. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3032>
- [4] Zhang, H., Wang, Y., Cai, X., Tang, N., Wei, S., & Yang, Y. (2022). Family functioning and health-related quality of life of inpatients with coronary heart disease: a cross-sectional study in Lanzhou city, China. *BMC cardiovascular disorders*, 22(1), 397. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02844-x>
- [5] Harwell, S. M., Tomlinson, J. S., & Brady, A. J. (2022). Diagnosis and management of stable angina in primary care. *InnovAiT: Education and Inspiration for General Practice*, 15(6), 362-369. <https://doi.org/10.1177/17557380221084730>
- [6] Schopfer, D. W., Beatty, A. L., Meyer, C. S., & Whooley, M. A. (2022). Longitudinal Association Between Angina Pectoris and Quality of Life. *The American journal of cardiology*, 164, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.10.037>
- [7] Mayer, O., Jr, Bruthans, J., Seidlerová, J., Karmosová, P., Materánková, M., Gelžinský, J., Rychecá, M., Cifková, R., & Filipovský, J. (2020). Mood disorders impaired quality of life but not the mortality or morbidity risk in stable coronary heart disease patients. *Acta cardiologica*, 75(7), 667-675. <https://doi.org/10.1080/00015385.2019.1653568>
- [8] Nowbar, A. N., Francis, D. P., & Al-Lamee, R. K. (2022). Quality of Life Assessment in Trials of Revascularization for Chronic Stable Angina: Insights from ORBITA and the Implications of Blinding. *Cardiovascular drugs and therapy*, 36(5), 1011-1018. <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07198-8>
- [9] Patel, K. K. (2022). Improving Symptoms and Quality of Life in Stable Coronary Artery Disease: An Evolving Paradigm. *Circulation*, 145(17), 1308-1311. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059482>
- [10] Spoletini, I., Ferrari, R., & Rosano, G. M. C. (2020). Living with stable angina: patients' pathway and needs in angina. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, 21(5), 377-382. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000954>

The influence of occupational environment on formation of psycho-emotional stress among remote pilots of unmanned aircraft systems

A. V. Shvets  *C,D,E,F, V. V. Kalnysh  A,C,D,E, O. V. Maltsev  B,C,D

Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

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

The aim of this study was to identify informative indicators and establish the level of perception of their impact on the formation of excessive psycho-emotional stress among remote pilots of unmanned aircraft systems (UASs) (class 1 “Light”) during their occupational activities.

Materials and methods. 41 servicemen aged 20–35 years old, who had experience in the management of UASs (class I “Light”) and were involved in the performance of a wide range of functional duties as operators of the moving objects, were studied based on the specially developed questionnaire (100-point scale) that reflected questions about the perception of the stress factor impact during their occupational activities. Statistical analysis of data was performed by descriptive and nonparametric statistics, as well as as cluster, stepwise discriminant and factor analysis using the software package STATISTICA 13.3.

Results. Regarding the perceptions of “stress” factor influence, the UASs pilots (operators of moving objects) were divided into two groups: group 1 could be conventionally called “hypersusceptible”, and representatives of group 2 – “hyposusceptible”. At the same time, it was found that the resulting clustering of the data into two groups provided 99.9 % opportunity for further assignment of new operators to the designated groups using the obtained supporting discriminant model (solving rules). The hidden factors have been revealed that formed the functional state of the “hypersusceptible” UASs operators, which collectively explained 54.9 % of the data variance, and “hyposusceptible” ones, which collectively explained 62.1 % of the original data variance.

Conclusions. Two groups of operators, “hypersusceptible” and “hyposusceptible” to the influence of stress factors have been distinguished. The hidden factors that formed the functional state of the “hypersusceptible” UAS operators have been highlighted (the first factor “formation of fear of death” (F1↑) had 33.2 % rate and the second hidden factor “susceptibility to sensory stimuli” (F2↑), covered 21.7 % of the analyzed data variance). Two hidden factors that formed the functional state of the “hyposusceptible” UAS operators have been identified (the first factor “concentration of attention to performance of the functional duties” (F1↓) and the second factor “increased responsibility for occupational activity results” (F2↓). It has been established that there were radically different mechanisms of their functional state regulation, and “hyposusceptible” operators were more adapted to the performance of their functional duties due to the mechanisms of harmonizing their functional state and reducing experiences from the influence of harmful stress-forming factors.

Key words:

remote pilots, psycho-emotional stress, stress-forming factors, functional state, unmanned aircraft system.

Zaporozhye medical journal
2023; 25 (1), 23-29

*E-mail:
shvetsandro@gmail.com

Вплив факторів професійного середовища на формування психоемоційного напруження у зовнішніх пілотів безпілотних авіаційних комплексів

А. В. Швець, В. В. Кальниш, О. В. Мальцев

Мета роботи – встановити інформативні показники та визначити рівень відчуття їхнього впливу на формування надмірного психоемоційного напруження в зовнішніх пілотів безпілотних авіаційних комплексів (БпАК) I класу «Легкі» під час професійної діяльності.

Матеріали та методи. Обстежили 41 військовослужбовця віком 20–35 років (усі – чоловіки), які мали досвід управління БпАК I класу «Легкі» та були залучені до виконання широкого спектра професійних завдань. За спеціально розробленою анкетною, яка включала питання щодо відчуття впливу стресових факторів під час професійної діяльності, оцінювали їхній вплив за 100-бальною шкалою на функціональний стан (враховували основні стрес-чинники, що можуть позначитись на надійності виконання функціональних обов'язків операторів БпАК). Статистичний аналіз даних здійснили, застосувавши методи параметричної (t-критерій Стьюдента) статистики, кластерного та факторного аналізу, використали пакет програм Statistica 13.3.

Результати. Для аналізу результатів щодо вражень операторів БпАК від впливу компонентів фактора стресу застосували кластерний аналіз (метод k-середніх). Операторів БпАК поділили на дві групи: групу 1 можна умовно назвати «гіперсприйнятливими», а представників групи 2 – «гіпосприйнятливими». За всіма параметрами досліджених компонентів стресу групи відрізнялися на дуже високому рівні достовірності. Результати поділу на групи з допомогою кластерного аналізу підтверджені шляхом покріпкового дискримінантного аналізу. Виявили, що такий поділ на дві групи дає 100 % змогу здійснювати надалі стратифікацію нових операторів до тієї чи іншої групи за допомогою отриманих розв'язувальних правил. Визначили приховані фактори, що формують функціональний стан «гіперсприйнятливих» операторів БпАК, які разом пояснюють 54,9 % дисперсії даних, і «гіпосприйнятливих», що разом пояснюють 62,1 % дисперсії вихідних даних.

Висновки. Визначили дві групи операторів, що відрізняються з високою вірогідністю: «гіперсприйнятливі» та «гіпосприйнятливі» щодо впливу компонентів фактору стресу. Виявили приховані фактори, що формують функціональний стан «гіперсприйнятливих» операторів БпАК і разом пояснюють 54,9 % дисперсії даних (перший фактор – «формування страху смерті» (F1↑) має вагу 33,2 %, другий фактор – «чутливість до сенсорних подразників» (F2↑) охоплює 21,7 % дисперсії).

Ключові слова:

зовнішні пілоти, безпілотний авіаційний комплекс, професійне середовище, функціональний стан.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 1(136).
С. 23-29

Визначили два приховані фактори, що формують функціональний стан «гіпосприйнятливих» операторів БПАК, які разом пояснюють 62,1 % дисперсії вихідних даних (перший фактор – «концентрація уваги до виконання професійних обов'язків» ($F_{1\downarrow}$), другий фактор – «підвищена відповідальність за результати професійної діяльності» ($F_{2\downarrow}$)). Виявили кардинально різні механізми регуляції їхнього функціонального стану, а «гіпосприйнятливі» оператори більш пристосовані до виконання професійних обов'язків в результаті впливу механізмів гармонізації функціонального стану та зниження переживань від впливу шкідливих стресоутворювальних факторів.

The use of unmanned aircrafts at combat environment makes an extremely important contribution to the military operation success, because the remote participation in such conditions where there is no threat for life loss and health of servicemen become a priority for all civilized armies of the world [1,2]. It is known that all unmanned aircraft systems (UASs) as well as unmanned aerial vehicles (UAVs) differ among themselves by class, purpose, type, location, take-off and landing method, and type of flight control system. In this study, we paid attention to the working conditions of remote pilots (in general meaning – operators) who manage such vehicles, which belong to the first class of UAVs "Light" (maximum take-off weight up to 150 kg) according to the rules for flying UAVs of the state aviation of Ukraine (approved by the order of the Ministry of Defense of Ukraine dated December 8, 2016 No. 66 [3]).

Effective occupational activity of operators is determined not only by the professionalism of the specialists, but also by the conditions in which the task is performed. That is why one of the leading factors in operational environment, which significantly affect the quality of work and the health of an employee, are those that contribute to psycho-emotional stress raising among servicemen [4]. The analysis of literature shows that the study of stress problem engages the attention of many national and foreign scientists [3,5,6]. The development of stress at the workplace in a person of any specialty leads to decreased working capacity, and its long-term and systematic impact contributes to the development of various diseases [7–9]. At the same time, the working conditions of UAS operators remain insufficiently studied, in particular, the literature does not sufficiently describe occupational hazards that can affect their occupational longevity [10].

In a study by W. Chappelle et al., the respondents independently singled out the most important factors of the operational environment that provoked the development of stress in them: understaffing, performance of additional duties and administrative tasks, shift work, long working hours, ergonomic design of the UAV ground control station, the need to maintain vigilance to large volumes of visual and sound data in real time [11]. Studies conducted by Israeli specialists have shown that the experience and age of an operator also had an effect, the level and intensity of stress were significantly higher among operators with more experience in their profession and over 25 years of age. They also have shown that the group of studied UAV operators did not suffer from clinical symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD) [12].

In addition, in their work, UAV operators may have experienced some stressful factors inherent in their profession, namely, remote participation in combat operations and, at the same time, the lack of a clear distinction between combat operations and personal / family life [13], sedentary work with a long stay in front of a screen, which is also a psychological problem in the computer video game com-

munity [14–16]. Hardison C. with their colleagues have shown that UAV operators involved in military operations had poor sleep quality, or they did not feel energetic and constantly felt tired when they woke up. The scientists have also found that 40 % of operators of attacked UAVs felt asleep during the performance of official duties due to chronic sleep deprivation [17].

As in many operator professions, the human factor also plays a leading role, and the price of mistake can be too high and lead to the failure of military operation, significant material losses and people death. This work requires accuracy and intact cognitive and mental abilities from the operator due to excessive psycho-emotional stress in this field, and it was not a desirable phenomenon [18]. Therefore, the extreme insistence of studying this problem is due not only to the need for high-quality performance of official activities, but also to preserve the occupational longevity of specialists, because the potential for UAV development and robotic systems in today's conditions has precise importance.

Aim

This study was conducted with the aim of identifying informative indicators and establishing the perception level of their influence on the formation of excessive psycho-emotional stress among remote pilots of UASs (class 1 "Light") during their occupational activities.

Materials and methods

Forty-one male servicemen, whose age ranged from 20 to 35 years, participated in the study. These specialists had sufficient experience (more than one year) in the management of class 1 "Light" UASs and were involved in the performance of a wide range of functional duties (tasks) and were examined using specially developed questionnaire (carried out on a 100-point scale).

Statistical verification of the contingent was calculated mathematically by determining the minimally sufficient volume of variants to characterize the small general sample (up to 200 people) and ensure its representativeness using the Student's test and power-based estimation [19].

To assess the feeling of the stress factor impact during the professional activity of operators, the questionnaire included certain stress factors specified in the Hygienic Classification of Labor presented in 2014 (order of the Ministry of Health of Ukraine dated 08.04.2014 No. 248 "On approval of State sanitary norms and rules "Hygienic Classification of labor according to indicators of harmfulness and dangerous factors of the production environment, difficulty and tension of the labor process" and supplemented with other questions that were noted by the operators during their previous oral questioning. This approach to building questionnaires was tested by us earlier and showed its effectiveness regarding other military operators [4].

This questionnaire reflected questions about the perception of the stress factor impact (the main stress factors that could affect the reliability of the functional duty task performance by UAS operators during their occupational activities: the appearance of visual signals on a control panel (devices); appearance of sound signals on the control panel (devices); the need to comply with negotiation regulations (communication with a dispatcher, management, etc.); lack of information and time for decision making; tense team relations at the workplace; fear of making a mistake that could lead to one's own death; fear of making a mistake that could lead to death of colleagues or civilians; awareness of the possibility that own actions might result in death of people during the official duty task performance; a sense of financial responsibility when working with expensive equipment; uncertainty in the trouble-free operation of equipment). These questions were formulated by us based on our own experience in the content-analysis of the service activities of remote pilots and the study of available publications on the mentioned issues.

All examinations were performed in accordance with ethical standards of the Responsible Committee and the Helsinki Declaration and approved by the Bioethics Commission of Ukrainian Military Medical Academy. Statistical analysis of the data was performed by descriptive and nonparametric statistics, as well as cluster, stepwise discriminant and factor analysis using the software package STATISTICA 13.3, license AXA9051924220FAACD-N.

Results

The assessment of subjective feelings of a particular person during the performance of tasks with UASs was used as approach to achieve the aim of this study. So, the degree of operator's negative experiences from conventionally called "stress" factor was quantitatively assessed, that reflected some informational and psychological components of excessive psycho-emotional stress formation among UAS operators. The effects of these components on the remote pilot's mental state were likely to be informative for assessing a person's stress resistance, as they reflected on emotional state in a certain way. They also reflected complex decision-making processes in conditions where the formation of these decisions was complicated by certain, sometimes rather rigid organizational reasons, technical events and psychophysiological limitations.

The analysis of the obtained results regarding the perceptions of UAS operators from the "stress" factor components provided a basis for opinion formation about the heterogeneity of these estimates obtained. Some people were very perceptive to the action of these components, others perceived their existence quite calmly. The cluster analysis (k-means method) was applied to the entire data array to confirm this point of formulated opinion. The results of this analysis are shown in *Table 1*.

When studying the data in detail, first of all, we noticed that all parameters of the studied stress components differed from each other at a very high level of significance. Taking into account the content of the studied perceptions and their level, the representatives of group 1 could be conditionally called "hypersusceptible", and the representatives

Table 1. The influence of stressful components of working conditions on the UAS pilots' perceptions

Characteristics of stressful components of working conditions	Groups of sensitivity to the action of the stress factor components			
	Group 1 (hypersusceptible)		Group 2 (hyposusceptible)	
	M ± m, score	CV, %	M ± m, score	CV, %
The appearance of visual signals on the control panel (devices)	36.2 ± 4.0 [#]	53.6	10.6 ± 3.3	129.1
The appearance of sound signals on the control panel (devices)	44.0 ± 3.9 [#]	42.8	11.9 ± 2.9	101.6
The need to comply with the negotiation regulations (communication with a dispatcher, management, etc.)	33.0 ± 4.3 [#]	62.2*	11.0 ± 2.7	100.6
Lack of information and time for decision making	50.7 ± 4.6 [#]	43.9**	13.2 ± 2.4	76.3
Tense team relations at the workplace	48.4 ± 6.7 [#]	66.3***	11.6 ± 2.7	94.6
Fear of making a mistake that could lead to one's own death	58.8 ± 5.7 [#]	46.3	24.7 ± 4.6	76.0
Fear of making a mistake that could lead to death of colleagues or civilians	72.4 ± 4.9 [#]	32.4	34.1 ± 5.1	62.0
Awareness of the possibility that own actions might result in death of people during the official duty task performance	70.4 ± 5.1 [#]	34.9	31.6 ± 4.8	62.0
A sense of financial responsibility when working with expensive equipment	67.5 ± 4.9 [#]	34.8	24.2 ± 5.6	95.3
Uncertainty in the trouble-free operation of equipment	47.7 ± 5.9 [#]	59.0*	16.8 ± 4.1	100.1

#: significant difference of means between groups 1 and 2 according to the Student's t-test corresponds to the P level <0.001; *, **, ***: significant difference of the corresponding data variances between groups 1 and 2 according to the Fisher's F test, corresponds to the P levels <0.05, P < 0.01 and P < 0.001, respectively.

of group 2 – "hyposusceptible" to the influence of stress factor components.

The obtained data from such groups formed by cluster analysis were also confirmed using stepwise discriminant analysis. At the same time, it was found that the resulting clustering of the data into two groups provided a 93.75 % capability (one false positive and one false negative were found after checking the studied sample) for further assignment of remote operators to one or another group with the help of the discriminant model (resulting solving rules), which is presented below.

$$G \uparrow = -14.736 + 0.06 \times FR + 0.132 \times PDM + 0.169 \times SF + 0.149 \times LT,$$

$$G \downarrow = -2.581 + 0.02 \times FR + 0.059 \times PD + 0.049 \times SF + 0.039 \times LT,$$

where: FR – a sense of financial responsibility when working with expensive equipment; PD – awareness of the possibility that own actions might result in death of people during the official duty task performance; SF – the appearance of sound signals on the control panel (devices); LT – lack of information and time for decision making. G[↑] – a group of "hypersusceptible" persons to the stress factors; G[↓] – a group of "hyposusceptible" persons to the stress factors.

In addition, the number of indicators that could be used to perform this selection was greatly reduced to the four informative indicators.

To determine a pilot belonging to a particular group we needed to calculate both equations. A higher calculation result indicated his or her belonging to the corresponding group.

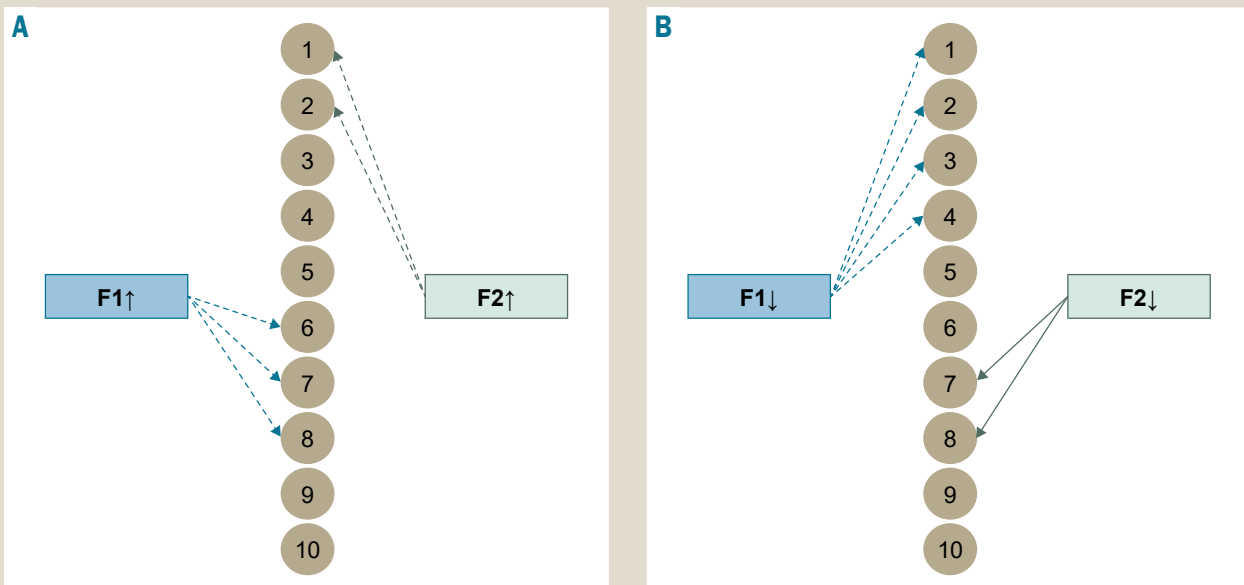


Fig. 1. Hidden factors shaping the functional state of UAS operators. A: "hypersusceptible", B: "hyposusceptible".

Notes: 1: the appearance of visual signals on the control panel (devices); 2: appearance of sound signals on the control panel (devices); 3: the need to comply with the negotiation regulations (communication with a dispatcher, management, etc.); 4: lack of information and time for decision making; 5: tense team relations at the workplace; 6: fear of making a mistake that could lead to one's own death; 7: fear of making a mistake that could lead to death of colleagues or civilians; 8: awareness of the possibility that own actions might result in death of people during the official duty task performance; 9: a sense of financial responsibility when working with expensive equipment; 10: uncertainty in the trouble-free operation of equipment; - - - -: reverse correlation, - - - -: direct correlation; F1↑: factor "formation of the fear of death"; F2↑: factor of "susceptibility to sensory stimuli"; F1↓: factor "concentration of attention to performance of the functional duties"; F2↓: factor of "increased responsibility for occupational activity results".

The certain list of informative indicators determining the assignment of a person to the appropriate group: G↑ or G↓ consisted of perceptions from the influence of moral and material stress factors (awareness of the possibility that own actions might result in death of people during the official duty task performance; the sense of financial responsibility when working with expensive equipment), warning signals (the appearance of sound signals on the control panel (devices)) and phenomena complicating and interfering with the occupational duty performance (lack of information and time for decision making). The general direction of the listed factors was related to the quality of the performed task and the main consequences of its implementation. Therefore, other researched factors could be considered secondary.

Considering the data of "hypersusceptible" operators it should be noted that some of them had quite high influence (Table 1). So, the greatest fear was to make a mistake that could lead to death of colleagues or civilians. This indicated a high level of responsibility of operators during the task performance. About the same level and quality were found with regard to "awareness of the possibility that own actions might result in death of people during the official duty task performance." Sufficient emotional stress caused "a sense of financial responsibility when working with expensive equipment". The smallest emotional changes were caused by events related to "the need to comply with the negotiation regulations (communication with a dispatcher, management, etc.)" and "the appearance of visual signals on the control panel (devices)". These elements of work were the most familiar and routine. Therefore, they had no a significant emotional meaning.

"Hyposusceptible" operators had feelings about the appearance of "fear of making a mistake that could lead to death of colleagues or civilians" and "awareness of the possibility

that own actions might result in death of people during the official duty task performance" which were the most intense. Perceptions of the factors "fear of making a mistake that could lead to one's own death" and "a sense of financial responsibility when working with expensive equipment" were somewhat lower in terms of their level. The presence of more extensive list of factors that strongly influenced the emotional state of "hyposusceptible" operators indicated that they had more adequate assessment of stress factors and possible acquisition of previous experience regarding their action. As for the factors that least caused emotional shifts, as was the case in the group of "hypersusceptible" operators, they were generated by events related to "the need to comply with the negotiation regulations (communication with a dispatcher, management, etc.)" and "the appearance of visual signals on the control panel (devices)". Such familiar elements of work had no a significant emotional meaning.

Thus, the analysis of the perceptions formed under the influence of the stress factor components showed the presence of two groups among remote pilots, which differed greatly in terms of the level of perceptions caused by these components. Selected groups of operators had a tendency to "hyper-" and "hyposusceptibility". However, the list of factors that caused stress in representatives of these groups was close enough. This fact indicated the presence of identical mechanisms of stress formation in both groups.

Perceptions from each of the stress factor components studied were formed not separately from the action of other components. Therefore, in order to clarify this interaction, it was advisable to reveal hidden complex factors that influenced the occurrence of the specified perceptions. Factor analysis was applied to implement such procedure and its results are shown in Fig. 1.

Using the method of principal components of factor analysis, two factors were identified, which together explained 54.9 % of data variance. The first of them (F1↑), which had 33.2 % rate, consisted of the following components: fear of making a mistake that could lead to one's own death, fear of making a mistake that could lead to death of colleagues or civilians, awareness of the possibility that own actions might result in death of people during the official duty task performance. As can be seen, their content was negatively related to the formation of fear of death from certain causes. Therefore, the factor F1↑ could be called the factor in the "formation of the fear of death". Considering the importance of the analyzed hidden factor, it should be noted that representatives of the "hypersensitive" to the components of the stress factor had a constant feeling of fear of death from any of the possible subjective reasons for the appearance of such occurrence in UAV operators. This phenomenon might indicate an increased level of anxiety among these persons.

The second hidden factor (F2↑), which covered 21.7 % of the analyzed data variance, consisted of two negatively related components: the appearance of visual signals on the control panel (devices), the appearance of sound signals on the control panel (devices). Taking into account the content of these components made it possible to emphasize that "hypersusceptible" persons had a sufficiently acute sense of the importance of any signals about the state of UAS. Based on these considerations, F2↑ could be called the factor of "susceptibility to sensory stimuli".

Thus, representatives of the group of "hyposusceptible" remote pilots were marked by increased susceptibility to the components of the factor contributing to the development of stress, associated with anxiety about possible fatal damage to various people from various causes, which might indicate a certain amount of self-doubt in their actions caused by increased anxiety. An additional second hidden factor confirmed this uncertainty of their actions among UAS pilots by the fact that they were highly susceptible to any occupationally conditioned sensory stimuli. Such thoughtfulness additionally strengthened the effect of the process of fear of death formation. The combined action of these hidden factors caused the effect of the appearance of a 3–4 times increased level of perceptions and direct feelings from the influence of components that caused a high psycho-emotional tension. A completely different structure of hidden system-forming factors was characteristic of "hyposusceptible" operators. The application of the method of the main components of factor analysis made it possible to highlight the peculiarities of the sensation formation under the influence of the stress factor components. The result of this analysis is presented in *Fig. 1B*.

As a result of this analysis, two hidden factors were identified too, which together explained 62.1 % of the original data variance. Comparing this rate with "hypersusceptible" operators, it can be noted that the accuracy of the data description among discussed group of persons was higher than "hypersusceptible" operators had. The perceptions in "hyposusceptible" operators were more ordered and determined by the influence of the studied stress components.

A discrete consideration of the selected hidden factor structure provided more information for the analysis of the emergence and development of perceptions under

the influence of discussed stress factors. The most powerful hidden factor F1↓ had a rate of 37.1 % and covered four components that caused the development of stress: the appearance of visual signals on the control panel (devices), the appearance of sound signals on the control panel (devices), the need to comply with the negotiation regulations (communication with a dispatcher, management, etc.), lack of information and time for decision making. The content of all listed components was associated with the thorough performance of occupational tasks. Perception of light and sound messages, communication with management, processing of information and decision-making in difficult conditions – the selection of a complex of such interrelated factors testified to the presence of significant concentration of attention at the workplace, significant responsibility for the final result of occupational activity. Therefore, the hidden factor, which had a negative correlation with its components, can be called the "concentration of attention to performance of the functional duties" factor.

Factor F2↓ covered 25.0 % of the analyzed data and consisted of two positively related components: fear of making a mistake that could lead to death of colleagues or civilians and awareness of the possibility that own actions might result in death of people during the official duty task performance. The content of the listed components was aimed at other people (but not at yourself, as it was in the case of "hypersusceptible" persons). Such state of affairs has led to the opinion that the "hyposusceptible" operators had a sense of increased responsibility for their occupational activity, an effort of high-quality performance of an assigned work. The result of the meaningful analysis of the received information could be interpreted by the received factor's content. Therefore, this factor can be called the factor of "increased responsibility for occupational activity results".

The presence of two complementary hidden factors that contributed to the formation of perceptions towards the action of the stress factor components, the presence in their components of controlling negative and positive unidirectional links with their hidden factors may indicate the presence of a powerful compensatory mechanism aimed at harmonization of occupational activity regulation among "hyposusceptible" operators. A decrease in the level of attention concentration increased the influence of factor F1↓ (the presence of a negative relationship with the components that affected the development of stress) and could be compensated by increasing responsibility for the result of professional activity (a positive relationship between the relevant stress components and the level of the hidden factor F2↓). The described controlling mechanism of balancing the influence of stress components probably contributed not only to the high-quality performance of work tasks, but also helped operators to reduce the level of anxiety regarding the impact of a complex of harmful stress-forming factors on them.

Discussion

A study on stress among UAS operators conducted by W. Chappelle et al. in 2014 has shown that 10.72 % of U.S. Air Force drone operators experienced a high level of distress, and 1.57 % of foreign pilots had high PTSD symptoms [11]. Another study has shown that 15.4 % of

crew operators of strike UAVs who used weapon experience had severe or extremely severe stress, and 27.3 % reported high emotional stress. Among the crew members of reconnaissance UAVs, who did not use weapons, these indicators were 19.4 % and 31.2 %, respectively [20].

Phillips A. et al. performed a similar study and found that the factors of the occupational environment had a more significant influence on the mental well-being of the British Armed Forces UAS operators than the influence of potentially traumatic events related to the performance of official tasks [20]. UAV operators experienced significant stress when they destroyed targets without fully knowing their actual origin [21,22].

In our work, informative indicators as well as the level of perception of their impact on the formation of excessive psycho-emotional stress among remote pilots of UAVs (class 1 "Light") during their professional activities have been determined. Also, our research generally provides an understanding of the stress-forming mechanisms in different groups with varied perception. The comparison between mechanisms of stress formation in persons "hyper-" and "hyposusceptible" to the development of stress indicated the presence of radically different mechanisms of their functional state regulation. "Hypersusceptible" individuals had unidirectional mechanisms of increasing anxiety and sensitivity to changes in the work environment. They did not have mechanisms to balance their functional state when performing professional tasks. "Hyposusceptible" operators were more adapted to the performance of their occupational duties. They had mechanisms for harmonizing their functional state and reducing experiences from the influence of harmful stress-forming factors. The results obtained should be taken into account when developing a complex of effective preventive measures to eliminate the negative impact of stress-forming factors in operational environment.

Conclusions

1. Two groups of operators, "hypersusceptible" and "hyposusceptible" to the influence of stress factors have been distinguished, which differed from each other at a high level of significance.

2. The hidden factors that formed the functional state of the "hypersusceptible" UAS operators and collectively explained 54.9 % of the data variance have been highlighted. The first factor "formation of fear of death" (F1↑) had 33.2 % rate. The second hidden factor "susceptibility to sensory stimuli" (F2↑), covered 21.7 % of the analyzed data variance and consisted of two negatively related components.

3. Two hidden factors that formed the functional state of the "hyposusceptible" UAS operators have been identified, which together explained 62.1 % of the initial data variance. The first factor "concentration of attention to performance of the functional duties" (F1↓) had 37.1 % rate and consisted of such components that caused the development of stress and had the negative correlation with it. The second factor "increased responsibility for occupational activity results" (F2↓) covered 25.0 % of the analyzed data and consisted of two positively related components.

4. It has been established that there were radically different mechanisms of their functional state regulation, and "hyposusceptible" operators were more adapted to the per-

formance of their functional duties due to the mechanisms of harmonizing their functional state and reducing experiences from the influence of harmful stress-forming factors.

Perspectives for further research. This research is a continuation of the study on different conditions in occupational environment of external pilots of UAS [23]. It is planned to study the specifics of the information load impact on the functional state of remote operators based on the study of the relationship structure among perceptions regarding the components of the work tension factor in different groups of military personnel, as well as the identification of hidden factors that influence the emotional state formation among operators with overloaded and underloaded information processing capabilities, etc.

Funding

The study is a fragment of the research project "Development of criteria for assessing the degree of suitability of operators of unmanned aerial vehicles to work in the specialty on psychophysiological characteristics", state registration No. 0121U109342.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.09.2022

Після доопрацювання / Revised: 10.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 27.10.2022

Information about the authors:

Shvets A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Chief for Science, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-9461-7129](https://orcid.org/0000-0002-9461-7129)

Kalnysh V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Aviation, Maritime Medicine and Psychophysiology, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5033-6659](https://orcid.org/0000-0002-5033-6659)

Maltsev O. V., MD, PhD, Head of the Research Department of Special Medicine and Psychophysiology of the Research Institute of Military Medicine, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5432-8701](https://orcid.org/0000-0002-5432-8701)

Відомості про авторів:

Швець А. В., д-р мед. наук, професор, заступник начальника, Українська військово-медична академія, м. Київ.

Кальніш В. В., д-р біол. наук, професор каф. авіаційної, морської медицини та психофізіології, Українська військово-медична академія, м. Київ.

Мальцев О. В., канд. мед. наук, начальник науково-дослідного відділу спеціальної медицини та психофізіології, Науково-дослідний інститут проблем військової медицини, Українська військово-медична академія, м. Київ.

References

- [1] Kucherenko, Y. F., Naumenko, M. V., & Kuznetsova, M. Yu. (2018). Analiz dosvidu zastosuvannya bezpilotnykh litalnykh aparativ ta vyznachennia napriamku yikh podalshoho rozvytku pry vedenni merezhetsentrychnykh operatsii [Analysis experience use of unmanned aerial vehicle apparatus and determination their further development during conduct of network central operations]. *Systemy ozbroiennia i viiskova tekhnika*, (1), 25-30. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.30748/soivt.2018.53.03>
- [2] Zlatdinov, Yu. K., Kuklinskyi, M. V., Mosov, S. P., Feshchenko, A. L., Horoshko, O. O. (2013). *Zastosuvannya bezpilotnykh litalnykh aparativ u voennykh konfliktakh suchasnosti* [Application of unmanned aerial vehicles in modern military conflicts]. Publishing House "Kyievo-Mohylianska akademiia" [in Ukrainian].

- [3] Minister of Defence of Ukraine. (2016, December 8). *Pro zatverdzhennia Pravyi vykonannia polotiv bezpilotnyu aviatsiynymu kompleksamy derzhavnoi aviatsii Ukrainy* [On approval of the Rules of flight operations by unmanned aerial vehicles of the state aviation of Ukraine (No. 661)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0031-17#Text>
- [4] Trinka, I. S., Kalnysh, V. V., Shvets, A. V., & Maltsev O. V. (2016). Osoblyvosti vplyvu chynnykiv boiovoho seredovyscha na viiskovosluzhbovtiv [The effect of combat environment factors on military]. *Viiskova medytsyna Ukrainy*, 16(2), 84-94. [in Ukrainian].
- [5] Hobbs, A., & Lyall, B. (2016). Human Factors Guidelines for Unmanned Aircraft Systems. *Ergonomics in Design*, 24(3), 23-28. <https://doi.org/10.1177/1064804616640632>
- [6] Kalnysh, V. V., Shvets, A. V., & Maltsev, O. V. (2022). Osoblyvosti vidchuttia vplyvu klimatychnykh ta mikroklimatychnykh umov profesiinoho seredovyscha zovnishnikh pilotiv bezpilotnykh aviatsiinykh kompleksiv [Features of perceptions of climate and microclimate conditions in occupational environment of external pilots of unmanned aircraft systems]. *Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny – Ukrainian Journal of Military Medicine*, 3(2), 103-112. [in Ukrainian]. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2022.2\(3\)-102](https://doi.org/10.46847/ujmm.2022.2(3)-102)
- [7] Thach, T. Q., Mahirah, D., Sauter, C., Roberts, A. C., Dunleavy, G., Nazeha, N., Rykov, Y., Zhang, Y., Christopoulos, G. I., Soh, C. K., & Car, J. (2020). Associations of perceived indoor environmental quality with stress in the workplace. *Indoor air*, 30(6), 1166-1177. <https://doi.org/10.1111/ina.12696>
- [8] Brooks, S. K., Rubin, G. J., & Greenberg, N. (2019). Traumatic stress within disaster-exposed occupations: overview of the literature and suggestions for the management of traumatic stress in the workplace. *British medical bulletin*, 129(1), 25-34. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy040>
- [9] Prykhodko, I. I., Bielai, S. V., Hrynzovskyi, A. M., Zhelaho, A. M., Hodlevskiy, S. O., & Kalashchenko, S. I. (2020). Medical and psychological aspects of safety and adaptation of military personnel to extreme conditions. *Wiadomosci lekarskie*, 73(4), 679-683. <https://doi.org/10.36740/WLEK202004110>
- [10] Velagapudi, P., Owens, S., Scerri, P., Lewis, M., & Sycara, K. (2009). Environmental factors affecting situation awareness in unmanned aerial vehicles. In *AIAA Infotech@ Aerospace Conference and AIAA Unmanned. Unlimited Conference*. <https://doi.org/10.2514/6.2009-2057>
- [11] Chappelle, W. L., McDonald, K. D., Prince, L., Goodman, T., Ray-Sannerud, B. N., & Thompson, W. (2014). Symptoms of psychological distress and post-traumatic stress disorder in United States Air Force "drone" operators. *Military medicine*, 179(8 Suppl), 63-70. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00501>
- [12] Gal, S., Shelef, L., Oz, I., Yavnai, N., Carmon, E., & Gordon, S. (2016). The contribution of personal and seniority variables to the presence of stress symptoms among Israeli UAV operators. *Disaster and Military Medicine*, 2(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s40696-016-0028-1>
- [13] Bryant-Lees, K. B., Prince, L., Goodman, T., Chappelle, W., & Thompson, B. (2021). Sources of stress and psychological health outcomes for remotely piloted aircraft operators: A comparison across career fields and major commands. *Military Medicine*, 186(7-8), e784-e795. <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa257>
- [14] Otto, J. L., & Webber, B. J. (2013). Mental health diagnoses and counseling among pilots of remotely piloted aircraft in the United States Air Force. *Medical Surveillance Monthly Report*, 20(3), 3-8.
- [15] Tvaryanas, A. P., & MacPherson, G. D. (2009). Fatigue in pilots of remotely piloted aircraft before and after shift work adjustment. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 80(5), 454-461. <https://doi.org/10.3357/ASEM.2455.2009>
- [16] Leis, O., & Lautenbach, F. (2020). Psychological and physiological stress in non-competitive and competitive esports settings: A systematic review. *Psychology of sport and exercise*, 51, 101738. <https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2020.101738>
- [17] Hardison, C. M., Aharoni, E., Larson, C., Trochilil, S., & Hou, A. C. (2017). Stress and dissatisfaction in the Air Force's remotely piloted aircraft community: Focus group findings. *Rand Corporation*. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD1085348.pdf>
- [18] Saini, R. K., V K Raju, M. S., & Chail, A. (2021). Cry in the sky: Psychological impact on drone operators. *Industrial psychiatry journal*, 30(Suppl 1), S15-S19. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.328782>
- [19] Antonov, M. Yu. (2018). Mathematical processing and analysis of medical and biological data. 2nd ed. – Medinform Medical Center, 2018. 579 p.)
- [20] Chappelle, W., Salinas, A., & McDonald, K. (2011). *Psychological health screening of remotely piloted aircraft (RPA) operators and supporting units*. School of aerospace medicine Wright Patterson AFB OH. NATO technical report. RTO-MP-HFM-205, 14. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA582856.pdf>
- [21] Phillips, A., Sherwood, D., Greenberg, N., & Jones, N. (2019). Occupational stress in remotely piloted aircraft system operators. *Occupational Medicine*, 69(4), 244-250. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqz054>
- [22] Henriksen, A., & Ringsmose, J. (2015). Drone warfare and morality in riskless war. *Global Affairs*, 1(3), 285-291. <https://doi.org/10.1080/23340460.2015.1080042>
- [23] Kalnysh, V. V., Shvets, A. V., & Maltsev, O. V. (2022). Osoblyvosti vidchuttia vplyvu klimatychnykh ta mikroklimatychnykh umov profesiinoho seredovyscha zovnishnikh pilotiv bezpilotnykh aviatsiinykh kompleksiv [Features of perceptions of climate and microclimate conditions in occupational environment of external pilots of unmanned aircraft systems]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 3(2), 103-112. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2022.2\(3\)-102](https://doi.org/10.46847/ujmm.2022.2(3)-102)

The causes of abnormal uterine bleeding in women with chronic psychogenic stress

K. V. Fedosiuk^{1,A,B,C,D,F}, L. V. Pakharenko^{1,*2,D,E,F}, K. V. Chayka^{1,A,E,F},
V. M. Zhurakivskiy^{1,D,C}, O. M. Lasytchuk^{1,D,C}, O. M. Kusa^{1,D,C}

¹Shupyk Healthcare National Medical University of Ukraine, Kyiv, ²Ivano-Frankivsk National 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

Key words:
metrorrhagia,
chronic psychogenic
stress, reproductive
age, etiology.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (1), 30-34

*E-mail:
ludapak@ukr.net

Abnormal uterine bleeding (AUB) is a common pathology in women of reproductive age. Chronic psychogenic stress significantly impacts the parameters of the menstrual cycle and can result in its disorders and AUB.

The aim of the study was to determine the main etiological causes of AUB in women of reproductive age with chronic psychogenic stress.

Materials and methods. We studied the causes of AUB using PALM-COEIN classification in 100 women of reproductive age with chronic psychogenic stress (group I) and 50 patients without chronic psychogenic stress (group II). 30 practically healthy women without AUB and chronic psychogenic stress were the control group.

Results. The most often disorders of menstrual cycle in women in group I were intermenstrual bleeding (IMB) – 38.00 %, prolonged menstrual bleeding – 31.00 %, heavy menstrual bleeding (HMB) – 29.00 %, in group II – HMB (36.00 %), prolonged menstrual bleeding – 34.00 % and IMB – 30.00 %. The most often reasons of AUB in group I were ovulatory dysfunction – 36.00 %, leiomyoma – 24.00 % and adenomyosis – 18.00 %, in group II – leiomyoma – 38.00 %, polyps – 26.00 % and adenomyosis – 20.00 %. In patients of reproductive age, the rate of structural causes for AUB predominated over functional factors but the organic reasons occurred more often in persons without stress factor (80.33 %, $P = 0.01$) than those in individuals with chronic psychogenic stress (60.71 %). But the frequency of ovulatory dysfunction was 2.57 times more ($\chi^2 = 6.85$, $P = 0.009$) in persons with chronic psychogenic stress compared to the patients without chronic psychogenic stress (14.00 %).

Conclusions. In patients of reproductive age, the structural causes predominate over non-structural factors in the development of abnormal uterine bleeding. But in women with chronic psychogenic stress, ovulatory dysfunction is the most common reason of AUB.

Ключові слова:
аномальні
маткові кровотечі,
хронічний
психоемоційний
стрес,
репродуктивний
вік, етіологія.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 1(136).
С. 30-34

Причини аномальних маткових кровотеч у жінок в умовах хронічного психоемоційного стресу

К. В. Федосюк, Л. В. Пахаренко, К. В. Чайка, В. М. Жураківський, О. М. Ласитчук, О. М. Куса

Аномальні маткові кровотечі (АМК) – поширена патологія в жінок репродуктивного віку. Хронічний психоемоційний стрес суттєво впливає на параметри менструального циклу, може призводити до його порушень і виникнення АМК.

Мета роботи – визначити основні етіологічні причини АМК у жінок репродуктивного віку в умовах хронічного психоемоційного стресу.

Матеріали та методи. Вивчили причини АМК за класифікацією PALM-COEIN у 100 жінок репродуктивного віку з хронічним психоемоційним стресом (I група) та 50 пацієнок без хронічного психоемоційного стресу (II група). У контрольну групу залучили 30 практично здорових жінок, у яких не діагностували АМК і хронічний психоемоційний стрес.

Результати. Найчастіші порушення менструального циклу в жінок I групи – міжменструальні кровотечі (ММК) – 38,00 %, тривалі менструальні кровотечі – 31,00 %, тяжкі менструальні кровотечі (ТМК) – 29,00 %; у II групі – ТМК (36,00 %), тривалі менструальні кровотечі – 34,00 %, ММК – 30,00 %. Найчастіші причини АМК у I групі – порушення овуляції (36,00 %), лейоміома (24,00 %), аденоміоз (18,00 %); у II групі – лейоміома (38,00 %), поліпи (26,00 %) та аденоміоз (20,00 %). У пацієнок репродуктивного віку частота структурних причин АМК переважає над функціональними факторами, але органічні чинники частіше виявляли в осіб без стресового фактора (80,33 %, $p = 0,01$) порівняно з жінками із хронічним психоемоційним стресом (60,71 %). Проте частота овуляційної дисфункції в 2,57 рази вища ($\chi^2 = 6,85$, $p = 0,009$) в жінок із хронічним психоемоційним стресом порівняно з пацієнтками без нього (14,00 %).

Висновки. У пацієнок репродуктивного віку в розвитку аномальних маткових кровотеч структурні фактори переважають над неструктурними. У жінок із хронічним психоемоційним стресом овуляторна дисфункція є найчастішою причиною АМК.

The prevalence of abnormal uterine bleeding (AUB) in reproductive age women is approximately 30 % [1]. AUB negatively impacts quality of life in women, including work and education [2,3]. The PALM-COEIN classification presents the main etiological factors of AUB [4]. The management of AUB is successful due to the introduction of new diagnostic and

therapeutic approaches and guidelines, which were proposed in 2011 by the International Federation of Obstetricians and Gynecologists and updated in 2018 [1,4]. However, social factors are vital and significantly impact a woman's health.

Among such factors, special attention should be paid to stress, the mechanisms of which significantly influence

the menstrual function and lead to its disorders [5,6]. Psychogenic stress conditions substantially affect the menstrual cycle. Stress factors can result in hyperprolactinemia, anovulation, amenorrhea, AUB, infertility, etc. [7,8]. Also, it was found that psychosocial stress can cause irregular menstrual cycle and be associated with premenstrual syndrome [9], secondary dysmenorrhea [10], etc.

Nowadays, there are a large number of scientific publications and clinical protocols for the diagnosis and treatment of AUB but only single literary manuscripts are focused on the study of stress factors in the pathology genesis. Thus, there is a necessity in the complex knowledge of understanding the deep pathogenetic mechanisms of AUB in women of reproductive age with chronic psychogenic stress, which will allow to propose an individual approach to their treatment.

Aim

The aim of the study was to determine the main etiological causes of AUB in women of reproductive age with chronic psychogenic stress.

Materials and methods

100 women with AUB and chronic psychogenic stress formed group I. Group II consisted of 50 women with AUB and without chronic psychogenic stress. 30 practically healthy women without AUB and chronic stress were the control group.

Inclusion criteria: age 18–45 years old, AUB, satisfactory specimen from the uterine cavity for histological study, patient consent. Exclusion criteria: pregnancy, acute inflammatory diseases of female genitalia, blood pathology with coagulation disorders, mental diseases, hypothyroidism, hyperthyroid conditions.

The diagnosis of AUB, chronic and acute AUB, heavy menstrual bleeding (HMB), intermenstrual bleeding (IMB) and etiological causes were based on the FIGO's recommendations [4]. Chronic psychogenic stress was diagnosed by a clinical interview with a psychologist [11,12]. Stress level was assessed by the Perceived Stress Scale-10 (PSS-10) [13,14].

The study was conducted in Kreminna multidisciplinary hospital of Kreminna district council (Ukraine) and confirmed by the Ethics commission (protocol No. 1, 15.01.2018) in Shupyk Healthcare National Medical University of Ukraine following by the ethical standards of the Declaration of Helsinki (1964).

We used the program Statistica 6.0 to process statistical data – the parameters of descriptive statistics (mean, standard error of the mean), and the criterion χ^2 (Yates corrected Chi-square) was used to compare the data between groups.

Results

The mean age of the women in groups I (31.09 ± 0.60 years) and II (33.06 ± 0.91 years) was significantly higher ($P < 0.001$) than that in the control one (26.33 ± 0.87 years). It occurred due to a less number of individuals aged 18–24 years in groups I (8 (8.00 %) patients) and II (5 (10.00 %) patients) by 4.58 ($\chi^2 = 12.99$, $P < 0.001$)

and 3.67 times ($\chi^2 = 76.75$, $P = 0.009$), respectively, relative to the controls (11 (36.67 %) women), and a large number of individuals aged 41–45 years (by 3.00 and 3.60 times, respectively, – 20 (20.00 %), 12 (24.44 %) and 2 (6.66 %) persons).

There were no differences in the distribution of women in all groups according to the place of residence and family status. A majority of women lived in cities (67 (67.00 %) persons in group I, 33 (66.00 %) – II, 17 (56.67 %) – control one) than in rural area (33 (33.00 %), 17 (34.00 %) and 13 (43.33 %) individuals, respectively). The number of officially married women dominated (90 (90.00 %), 39 (78.00 %) and 28 (93.33 %) women).

The mean of body mass index was similar in all groups – 24.37 ± 0.34 kg/m² in group I, 23.89 ± 0.43 kg/m² – in group II and 23.69 ± 0.47 kg/m² – in the control one.

The level of perceived stress, assessed on the PSS-10 scale, in patients with AUB and chronic stress (32.24 ± 0.44) was 1.97 times increased relative to healthy women (16.33 ± 0.64 , $P < 0.001$), and 1.12 times – to patients with AUB without chronic stress (18.24 ± 0.66).

The mean age at menarche in women with AUB and chronic psychogenic stress was 12.72 ± 0.11 years old, which coincided with that in patients with AUB without chronic psychogenic stress (12.74 ± 0.15 years) and healthy subjects (12.40 ± 0.25 years).

According to the structure of gynecological pathology, significant differences were found between healthy women and patients with AUB in relation to some diseases (Table 1). Thus, the prevalence of leiomyoma among patients in group I was 7.21 times more compared to the control group ($\chi^2 = 5.08$, $P = 0.02$), in group II – 10.81 times ($\chi^2 = 9.32$, $P = 0.002$), endometriosis – 3.15 and 3.30 times, respectively, premenstrual syndrome – 3.42 ($\chi^2 = 13.48$, $P < 0.001$) and 1.56 times, respectively. Algo- / dysmenorrhea was diagnosed in women with AUB and chronic psychogenic stress by 1.86 ($\chi^2 = 4.51$, $P = 0.03$) and 4.10 times ($\chi^2 = 8.57$, $P = 0.003$) more often, than that in patients with AUB without chronic stress and healthy individuals.

More than half of the women in all groups had higher education – 69 (69.00 %) in group I, 29 (58.00 %) – II, 16 (53.34 %) – control one). Although there was a greater number of patients with AUB and chronic psychogenic stress who had higher education than in other groups, no significant difference in the level of education between women in different groups was found.

By type of employment, most women with chronic psychogenic stress and AUB worked at schools, colleges, universities (education workers), were physicians/medical nurses, officials, bank employees. However, the quantity of patients engaged in intellectual activity (education workers – teachers/assistants of different educational establishments, physicians/nurses, bank employees, officials, accountants, students, journalists) in group I (86 (86.00 %) individuals) was 1.43 times more than that in group II (30 (60.00 %) women; $\chi^2 = 11.41$, $P < 0.001$) and 1.36 – compared to the control (19 (63.33 %) persons; $\chi^2 = 6.24$, $P = 0.01$).

Besides this, in group I, 34 (34.00 %) women held senior positions in work employment versus 5 (10.00 %; $\chi^2 = 8.77$, $P = 0.003$) and 2 (6.67 %; $\chi^2 = 7.30$, $P = 0.007$) individuals in groups II and control, respectively. Most of

Table 1. Gynecological pathology and obstetrical history of the patients with AUB

Parameter	Group I (n = 100)		Group II (n = 50)		Control group (n = 30)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Chronic salpingitis and oophoritis	24	24.00	10	20.00	5	16.67
Leiomyoma	24	24.00*	18	36.00*	1	3.33
Ovary cyst	16	16.00	5	10.00	1	3.33
Endometriosis	21	21.00	11	22.00	2	6.67
Premenstrual syndrome	57	57.00**	13	26.00	5	16.67
Algo-/dysmenorrhea	41	41.00**	11	22.00	3	10.00
Polycystic ovary syndrome	3	3.00	1	2.00	–	–
Infertility	2	2.00	2	4.00	–	–
History of pregnancy	86	86.00	45	90.00	26	86.67
History of labor	84	84.00	43	86.00	26	86.67

*: significant difference between indicators compared to the control group ($P < 0.05$); **: significant difference between indicators of groups I and II ($P < 0.05$).

Table 2. The clinical parameters of menstrual cycle in patients with AUB

Clinical parameter of the menstrual cycle	Group I (n = 100)		Group II (n = 50)	
	Abs.	%	Abs.	%
Frequency of menstruation				
Normal	69	69.00	37	74.00
Frequent	27	27.00	13	26.00
Infrequent	4	4.00	–	–
Duration of menstrual bleeding				
Normal	69	69.00	33	66.00
Prolonged	31	31.00	17	34.00
Regular menstrual cycle	74	74.00	39	78.00
Irregular menstrual cycle	26	26.00	11	22.00
Volume of menstrual blood loss				
Normal	66	66.00	29	58.00
Light	5	5.00	3	6.00
Heavy	29	29.00	18	36.00
Intermenstrual bleeding, total	38	38.00	15	30.00
Irregular	5	5.00	4	8.00
Cyclic	33	33.00	11	22.00
Unscheduled bleeding with progestin, estrogen, gonadal steroids	8	8.00	1	2.00

Table 3. PALM-COEIN causes of abnormal uterine bleeding in patients with AUB

Cause	Group I (n = 100)		Group II (n = 50)	
	Abs.	%	Abs.	%
Polyp	12	12.00	13	26.00
Adenomyosis	18	18.00	10	20.00
Leiomyoma	24	24.00	19	38.00
Malignancy/hyperplasia	14	14.00	7	14.00
Ovulatory dysfunction	36*	36.00	7	14.00
Endometrial factor	8	8.00	5	10.00

*: significant difference between indicators compared to the control group ($P < 0.05$).

the persons in all groups were engaged in full-time work – 74 (74.00 %) patients with AUB and chronic psychogenic stress, and 31 (62.00 %) persons with AUB and without psychogenic stress, and 19 (63.34 %) healthy subjects. The number of women who regularly worked overtime (additional other type of work or additional work at the main place of employment) in group I ((23.00 %) individuals) was 2.87 ($\chi^2 = 4.12$, $P = 0.02$) and 6.91 ($\chi^2 = 4.69$, $P = 0.03$) times higher compared to groups II (4 (8.00 %)) and control ((1 (3.33 %)), respectively. The prevalence of women

who were partially employed was lower in group I – by 10.00 ($\chi^2 = 20.53$, $P < 0.001$) and 11.00 times ($\chi^2 = 20.34$, $P < 0.001$), respectively, compared to groups II and control (3 (3.00 %), 15 (30.00 %) and 10 (33.33 %)).

The number of persons with imbalanced working regime and insufficient rest was 1.81 times higher in the group with AUB and chronic psychogenic stress (76 (76.00 %) individuals; $\chi^2 = 15.41$, $P < 0.001$) than that in the group with AUB and without chronic psychogenic stress (21 (42.00 %)) and by 2.85 times – compared to the control group (8 (26.67 %); $\chi^2 = 22.45$, $P < 0.001$). Regular night work had 14 (14.00 %) patients in group I versus 2 (4.00 %) in group II, and there were no such persons in the control group.

The prevalence of patients who smoked was 1.64 times higher among patients with AUB and chronic psychogenic stress (36 (36.00 %) persons), than that among AUB patients without chronic psychogenic stress (11 (22.00 %)), and 2.70 times higher than that among healthy women (4 (13.33 %); $\chi^2 = 4.55$, $P = 0.03$).

Over a third of group I women had to miss their work or study because of AUB during the last year that was 2.25 times more compared to group II (36 (36.00 %) and 8 (16.00 %) individuals, respectively).

Most of the patients in groups I and II had chronic AUB – 92 (92.00 %) and 47 (94.00 %) persons, respectively, acute bleeding – 8 (8.00 %) and 3 (6.00 %), HMB was diagnosed in 29 (29.00 %) and 18 (36.00 %) women. The clinical parameters of menstrual cycle disorders are presented in Table 2.

The results of gynecological and clinical examinations, ultrasound sonography of pelvic organs, hysteroscopy and histological study of the material from the uterus cavity demonstrated that the rate of structural causes (PALM) dominated over non-structural reasons (COEIN) in both groups with AUB (Table 3).

12 (12.00 %) patients in group I and 11 (22.00 %) persons in group II had two PALM-factors of AUB. Thus, the total number of the structural causes in group I was 112, in group II – 61. So, the ratio of PALM-to-COEIN causes in group I was 68 (60.71 %) to 44 (39.29 %) cases, in group II – 49 (80.33 %) to 12 (19.67 %) cases, so, the frequency of organic factors was significantly higher in group II compared to group I ($\chi^2 = 6.07$, $P = 0.01$). The most often reasons of AUB in group I were ovulatory dysfunction (36.00 %), leiomyoma (24.00 %) and adenomyosis (18.00 %), in group II – leiomyoma (38.00 %), polyps (26.00 %) and adenomyosis (20.00 %). Attention should be paid to a significant difference in the rate of ovulatory dysfunction between groups. In group I, the number of such cases occurred 2.57 times higher than that in group II ($\chi^2 = 6.85$, $P = 0.009$).

There was no significant difference in all the above-mentioned social parameters, data of gynecological anamnesis, obstetrical history, type of employment between the patients with acute and chronic AUB in groups I and II. All the women with acute AUB in groups I and II were diagnosed with structural factors of the pathology – leiomyoma and endometrial hyperplasia and there were no functional reasons. Thus, the rate of ovulatory dysfunction cases in the persons with chronic AUB and psychogenic stress was 39.13 % (36 individuals) that was 2.63 times more ($\chi^2 = 7.45$, $P = 0.006$) than that in the patients without stress – 14.89 % (7 women).

Discussion

According to studies by K. Yamamoto et al., 63.6 % of female students with psychosocial stress had heavy menstruation bleeding, 2.3 % – amenorrhea, 79.2 % – premenstrual syndrome, 62.9 % – irregular menstrual cycle, 2.3 % – duration of menstrual bleeding more than 8 days, 79.2 % – menstrual pain, 5.9 % – menstrual cycle less than 24 days, 2.3 % – more than 39 days [9]. Patients in reproductive age with stressful working conditions (medical nurses with night shifts) reported about irregular menstrual cycle at 24.8–35.9 %, the prevalence of AUB (menstrual bleeding more than 8 days) was in 7.2 % of persons, irregular menstrual cycle – 30.3 % [15]. In our study we have found that the most common disorders of menstrual cycle in women of reproductive age with psychogenic stress were IMB (38.00 %), prolonged bleeding (31.00 %), HMB (29.00 %), in patients without stress – HMB (36.00 %), prolonged menstrual bleeding (34.00 %) and IMB (30.00 %).

Structural causes of AUB prevail over non-structural factors. In our study, we observed the similar trend – the total number of structural reasons was more than non-structural ones in both women with chronic psychogenic stress and persons without psychogenic stress. Leiomyoma is the most common cause of AUB in women of reproductive age [16]. It occurs in 44.5 % cases of AUB [17]. The ranges of its frequency based on different researches are 30 % [18] – 53.7 % [19]. Endometrial hyperplasia is also a common reason of menstrual disorders in women [20]. In our study, leiomyoma was also the most often cause of AUB in patients without psychogenic stress – 36.00 %, but in persons with psychogenic stress, ovulatory dysfunction was the most common cause of AUB (36.00 %) and the frequency of leiomyoma was 24.00 %.

Stress significantly influences different organs and systems of the organism through the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal system, release of adrenocorticotrophic hormone which stimulates cortisol secretion [5]. High cortisol concentrations lead to a decrease in gonadotropin releasing hormone, which stimulates the synthesis, secretion and release of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, so, their levels become less. Stress also stimulates serotonin which increases prolactin concentrations. High prolactin level and insufficiency of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone contribute to ovulatory disorders, anovulation, luteal phase insufficiency, infertility, etc. [5]. So, the results of our study have confirmed these data and demonstrated that in women with chronic psychogenic stress, ovulatory dysfunction was the most relevant reason for AUB.

Conclusions

1. In patients of reproductive age, the rate of structural causes of abnormal uterine bleeding predominates over functional factors but the organic reasons occur more often in persons without stress factor (80.33 %, $P = 0.01$) than those in individuals with chronic psychogenic stress (60.71 %).

2. In women of reproductive age with chronic psychogenic stress, ovulatory dysfunction is the most common reason of abnormal uterine bleeding which occurs in more than one third of cases (36.00 %) and the rate of which

is 2.57 times higher ($P < 0.05$) compared to the persons without stress factor.

Prospects for the further research. It seems perspective to perform a detailed analysis of hormonal disorders in patients with abnormal uterine bleeding and chronic psychogenic stress.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.10.2022
Після доопрацювання / Revised: 12.11.2022
Прийнято до друку / Accepted: 01.12.2022

Information about the authors:

Fedosjuk K. V., MD, PhD student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk Healthcare National Medical University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0002-6159-862X](https://orcid.org/0000-0002-6159-862X)

Pakharenko L. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4774-8326](https://orcid.org/0000-0003-4774-8326)

Chayka K. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk Healthcare National Medical University of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0003-3518-1780](https://orcid.org/0000-0003-3518-1780)

Zhurakivskiy V. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8628-5507](https://orcid.org/0000-0002-8628-5507)

Lasytchuk O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-0557-1350](https://orcid.org/0000-0002-0557-1350)

Kusa O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8881-3756](https://orcid.org/0000-0002-8881-3756)

Відомості про авторів:

Федосюк К. В., аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Пахаренко Л. В., д-р мед. наук, професор каф. акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Чайка К. В., д-р мед. наук, професор каф. акушерства, гінекології та репродуктології, Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.

Жураківський В. М., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Ласитчук О. М., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Куса О. М., канд. мед. наук, доцент каф. акушерства та гінекології, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

References

- [1] Munro, M. G., Critchley, H. O. D., Fraser, I. S., Haththotuwa, R., Kriplani, A., Bahamondes, L., Fuchtnner, C., Toney, R., Archer, D., Abbott, J., Abdel-Wahed, A., Berbic, M., Brache, V., Breitkopf, D., Brill, A., Broder, M., Brosens, I., Chwalisz, K., Clark, J., & Warner, P. (2018). The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 143(3), 393-408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>

- [2] Ding, C., Wang, J., Cao, Y., Pan, Y., Lu, X., Wang, W., Zhuo, L., Tian, Q., & Zhan, S. (2019). Heavy menstrual bleeding among women aged 18-50 years living in Beijing, China: prevalence, risk factors, and impact on daily life. *BMC women's health*, 19(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0726-1>
- [3] Henry, C., Jefferies, R., Ekeroma, A., & Filoche, S. (2020). Beyond the numbers-understanding women's experiences of accessing care for abnormal uterine bleeding (AUB): a qualitative study. *BMJ open*, 10(11), e041853. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041853>
- [4] Munro, M. G., Critchley, H. O., Broder, M. S., Fraser, I. S., & FIGO Working Group on Menstrual Disorders (2011). FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *International journal of gynaecology and obstetrics*, 113(1), 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.11.011>
- [5] Huhmann, K. (2020). Menses Requires Energy: A Review of How Disordered Eating, Excessive Exercise, and High Stress Lead to Menstrual Irregularities. *Clinical therapeutics*, 42(3), 401-407. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.016>
- [6] Maqbool, R., Maqbool, M., Zehravi, M., & Ara, I. (2021). Menstrual distress in females of reproductive age: a literature review. *International journal of adolescent medicine and health*, 34(2), 11-17. <https://doi.org/10.1515/ijamh-2021-0081>
- [7] Kuznetsova I. V., Burchakova M. N., Burchakov D. I., Khadzheva N. Kh., & Filippova G. G. (2018). Psykhohennyj stress-zavysymye narusheniya menstrualnogo tsykla: rol nehormonalnoi korektsyy [Psychogenic stress-dependent disorders of the menstrual cycle: the role of non-hormonal correction]. *Health of a woman*, (10), 68-72. [in Russian].
- [8] Horbatiuk, O. H., Shatkovska, A. S., Hryhorenko, A. P., Vaskiv, O. V., Bets, I. O., Kustovska, I. M., Petrash, A. I., & Palahniuk, M. H. (2019). Features of women's reproductive dysfunctions associated with prolonged stressful situations. *Zaporozhye medical journal*, 21(6), 764-769. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.6.186501>
- [9] Yamamoto, K., Okazaki, A., Sakamoto, Y., & Funatsu, M. (2009). The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *Journal of physiological anthropology*, 28(3), 129-136. <https://doi.org/10.2114/jpa2.28.129>
- [10] Pakharenko, L. V. (2018). Clinical and social aspects of dysmenorrhea development. *Zaporozhye medical journal*, 20(5), 687-691. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.5.141539>
- [11] Nauholnyk, L. B. (2015). *Psykhoholohiia stresu* [Psychology of stress]. Lvivskiy derzhavnyi universytet vnutrishnikh sprav. [in Ukrainian].
- [12] Mintser, O. P. (Ed.). (2010). *Suchasni metody i zasoby dlia vyznachennia i diahnostuvannia emotsiinoho stresu* [Modern methods and means for determining and diagnosing emotional stress]. Vinnytsia : VNTU [in Ukrainian].
- [13] Cohen, S. (1988). Perceived stress in a probability sample of the United States. In S. Spacapan, & S. Oskamp (Eds.), *The social psychology of health* (pp. 31-67). Sage Publications, Inc.
- [14] Tatarchuk, T. F., Tutchenko, T. N., & Zakharenko, N. F. (2009). Shkala otsenki perezhivaniya stressa Perceived Stress Scale (PSS): osnovnye etapy adaptatsii dlya zhenskogo naseleniya Ukrainy [Perceived Stress Scale (PSS): the main stages of adaptation for the female population of Ukraine]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy* (pp. 606-613). Intermed. [in Russian].
- [15] Mayama, M., Umazume, T., Watari, H., Nishiguchi, S., Moromizato, T., & Watari, T. (2020). Frequency of night shift and menstrual cycle characteristics in Japanese nurses working under two or three rotating shifts. *Journal of occupational health*, 62(1), e12180. <https://doi.org/10.1002/1348-9585.12180>
- [16] Krut, Yu. Ya, & Zemliana N. A. (2020). Markery proliferatsii ta anhiogenezu pry hiperplastychnykh protsesakh endometriia v poiednanni z miomoiu matky [Markers of proliferation and angiogenesis in endometrial hyperplastic processes combined with uterine fibroids]. *Zaporozhye medical journal*, 22(2), 181-185. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200583>
- [17] Mutakha, G. S., Mwaliko, E., & Kirwa, P. (2020). Clinical bleeding patterns and management techniques of abnormal uterine bleeding at a teaching and referral hospital in Western Kenya. *PloS one*, 15(12), e0243166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243166>
- [18] Singh, K., Agarwal, C., Pujani, M., Raychaudhuri, S., Sharma, N., Chauhan, V., Chawla, R., Ahuja, R., & Singh, M. (2019). A Clinicopathological Correlation of International Federation of Gynecology and Obstetrics's PALM-COEIN Classification of Abnormal Uterine Bleeding: Indian Scenario. *Journal of mid-life health*, 10(3), 147-152. https://doi.org/10.4103/jmh.JMH_128_18
- [19] Ansari, A., & Urooj, U. (2020). Study of causes behind abnormal uterine bleeding according to PALM- COEIN classification at a tertiary care hospital. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 70(1), 154-157. <https://doi.org/10.5455/JPMA.2749>
- [20] Poliakova, Ye. M., Lutsenko, N. S., & Haidai, N. V. (2019). Diahnostyka hiperplazii endometriia u rutynii hinekolohichnii praktytsi [Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice]. *Zaporozhye medical journal*, 21(1), 95-99. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155836>

Вплив маркерів системного запалення на виникнення акушерських ускладнень у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень

С. М. Геряк¹, О. І. Олексяк²

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

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

Збільшення частки хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у жінок стає причиною підвищеного інтересу науковців до перебігу цієї патології та її впливу на вагітних. Відомо, що хронічний запальний процес у легенях відіграє провідну роль у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності.

Мета роботи – встановити особливості змін цитокінового профілю у вагітних, які хворі на ХОЗЛ, та оцінити їхню роль у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи. Обстежили 77 вагітних жінок із клінічно та інструментально верифікованими ознаками ХОЗЛ. Пацієнток поділили на 2 підгрупи залежно від ступеня бронхообструкції: IA – 43 вагітні з ОФВ₁ $\geq 80\%$, IB – 34 жінки з ОФВ₁ 50–79%. У контрольну групу залучили 27 здорових вагітних. Визначили цитокіновий профіль, встановили кореляційну взаємодію зі ступенем бронхообструкції та частотою виникнення акушерських, перинатальних ускладнень.

Результати. Аналіз показників цитокінового профілю у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень на стадії легкої та помірної бронхообструкції показав вірогідне збільшення рівня прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) та одночасне зниження рівня протизапального IL-10 ($p \leq 0,05$). Порушення регуляції запальної реакції при ХОЗЛ у вагітних стало підґрунтям для виникнення акушерських і перинатальних ускладнень. Виявили, що збільшення ступеня бронхообструкції асоціюється з більшою частотою таких ускладнень вагітності та пологів, як анемія (в 3,1 раза), загроза передчасних пологів (у 9 разів), преєклампсія (в 7 разів), дисфункція плаценти (в 3,4 раза), синдром затримки росту плода (у 8 разів), передчасні пологи (в 3,5 раза), передчасний розрив навколоплідних оболонок під час пологів (у 4 рази) та дистрес плода (втрічі).

Висновки. У вагітних із ХОЗЛ визначили прямопропорційне ступеню бронхообструкції зростання рівня прозапальних цитокінів IL-1 β ($r_1 = -0,81$, $r_{II} = -0,67$), IL-6 ($r_1 = -0,88$, $r_{II} = -0,78$), IL-8, TNF- α , обернено пропорційний зв'язок – для протизапального IL-10 ($r_1 = 0,80$, $r_{II} = 0,86$). Це може бути раннім прогностичним критерієм виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, хронічне обструктивне захворювання легень, акушерські ускладнення, бронхообструкція, цитокіни.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 1(136). С. 35-40

*E-mail: oleksiakoi@tdmu.edu.ua

The influence of systemic inflammatory markers on the development of obstetrical complications in pregnant women with chronic obstructive pulmonary disease

S. M. Heriak, O. I. Oleksiak

The increasing prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among the female half of the population is the reason for the increased interest of scientists in the course of COPD and its impact on pregnant women. At the same time, the chronic lung inflammatory process leads to the development of obstetrical and perinatal complications during pregnancy.

The aim of our study is to establish the features of changes in the cytokine profile in pregnant women with COPD and their role in the development of obstetrical and perinatal complications.

Materials and methods. 77 pregnant women with clinically and instrumentally verified signs of COPD were examined, who were divided into 2 subgroups depending on the degree of bronchial obstruction: IA – 43 pregnant women with FEV₁ $\geq 80\%$, IB – 34 pregnant women with FEV₁ 50–79%. The control group consisted of 27 healthy pregnant women. The cytokine profile was determined and a correlational interaction with the degree of bronchial obstruction and the frequency of obstetrical and perinatal complications was established.

Results. Our analysis of cytokine profile indicators in pregnant women with COPD at the stage of mild and moderate bronchoobstruction has shown a characteristic and significant increase in the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) and a simultaneous decrease in the level of anti-inflammatory IL-10 ($P \leq 0.05$). Dysregulation of the inflammatory response in COPD in pregnant women became the main basis for the development of obstetrical and perinatal complications. We have established that an increase in the degree of bronchoobstruction was also associated with a higher detection frequency of such pregnancy and childbirth complications as anemia by 3.1 times, the threat of preterm birth by 9 times, preeclampsia by 7 times, placental dysfunction by 3.4 times, intrauterine growth restriction by 8 times, premature birth by 3.5 times, premature rupture of membranes during labor by 4 times, and fetal distress by 3 times.

Conclusions. In pregnant women with COPD, an increase in the level of pro-inflammatory cytokines – IL-1 β ($r_1 = -0.81$, $r_{II} = -0.67$), IL-6 ($r_1 = -0.88$, $r_{II} = -0.78$), IL-8, TNF- α was found to be directly proportional to the degree of bronchial obstruction, and inversely proportional level of anti-inflammatory IL-10 ($r_1 = 0.80$, $r_{II} = 0.86$), which can be an early prognostic criterion for the development of obstetrical and perinatal complications.

Key words: pregnancy, chronic obstructive pulmonary disease, labor complications, bronchial obstruction, cytokines.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (1), 35-40

Виникнення та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) під час вагітності та його вплив на розвиток акушерських, перинатальних ускладнень є актуальною проблемою акушерства. В останні роки поширеність цього легеневого захворювання має тенденцію до зростання, особливо в молодих жінок репродуктивного віку, внаслідок впливу таких факторів ризику, як куріння, проживання на забруднених територіях тощо [1,2]. Так, за даними L. Tamási, I. Horváth (2015) у вагітних із хронічною патологією легень частота ускладнень під час вагітності зростає від 3,7 % до 8,4 % [3]. Ці дані обґрунтовують доцільність вивчення патофізіологічних процесів, що лежать в основі виникнення ускладнень вагітності при ХОЗЛ.

У патогенезі ХОЗЛ ключова роль належить запаленню в легенях, що виникає під негативним впливом шкідливих часток і газів [4,5]. Хоча основне місце запального процесу в легенях – малі дихальні шляхи, запалення часто може бути й у великих бронхах, легеневої паренхімі чи легеневих судинах [6]. При ХОЗЛ часто спостерігають підвищення рівня маркерів запалення в периферичній крові, що свідчить про наростання явищ системної запальної відповіді та має негативний вплив на виникнення ускладнень вагітності [7].

Основа системної запальної реакції – запуск цитокінового каскаду, до якого належать і прозапальні, й протизапальні цитокіни. В організмі людини немає сталого рівня цитокінів, оскільки їхня продукція регулюється під дією шкідливого чинника на рівні транскрипції генів [8]. Баланс між цими групами медіаторів має вплив на перебіг і результат вагітності, а в умовах патологічного процесу порушується контроль за процесами проліферації, клітинної диференціації та програмованої клітинної загибелі [8]. В патогенезі ХОЗЛ провідну роль відіграють цитокіни IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α [9,10]. До їхніх функцій під час запуску патологічного запального процесу належать активація лейкоцитів та ендотеліальних клітин, збільшення цитотоксичності фагоцитів та адгезивних властивостей лейкоцитів. Ці зміни в організмі вагітної стають причиною патологічних порушень у плацентарній тканині, що є основним захисним бар'єром під час вагітності [11]. Отже, хронічні запальні процеси в плаценті можуть стати причиною таких акушерських і перинатальних ускладнень, як прееклампсія, плацентарна дисфункція, загроза передчасних пологів, синдром затримки росту плода тощо [12,13].

Недостатньо вивченими, незважаючи на доволі велику кількість наукових досліджень, залишаються патофізіологічні механізми виникнення акушерської патології як наслідок системного запалення у вагітних із ХОЗЛ. Встановлення змін маркерів системного запалення у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із ХОЗЛ допоможе розробити патогенетично обґрунтовану програму лікування ускладнень та визначити адекватні методи їх профілактики.

Мета роботи

Встановити особливості змін цитокінового профілю у вагітних, які хворі на ХОЗЛ, та оцінити їхню роль у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 77 вагітних жінок із клінічно й інструментально верифікованими ознаками ХОЗЛ. У контрольну групу залучили 27 здорових вагітних жінок без патологічних порушень з боку дихальної системи. Вік обстежених – від 22 до 37 років. Всі вагітні перебували на стаціонарному лікуванні в відділенні екстрагенітальної патології вагітних КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» TOP у 2019–2022 рр.

Діагноз хронічне обструктивне захворювання легень встановлювали вагітним із хронічним бронхітом, емфіземою, бронхіальною астмою та бронхоектатичною хворобою, що визначали згідно з настановою Глобальної ініціативи для хронічного обструктивного захворювання легень (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD 2021), Глобальної стратегії лікування та профілактики бронхіальної астми (Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA 2021), адаптованою клінічною настановою, яка ґрунтується на доказах, «Хронічне обструктивне захворювання легень» (2020), уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації (наказ МОЗ від 27 червня 2013 року № 555 «Хронічне обструктивне захворювання легень» та наказ МОЗ від 08 жовтня 2013 року № 868 «Бронхіальна астма») на підставі даних анамнезу, результатів клінічного й інструментального обстеження [14–17].

Критерії залучення в дослідження – клінічні, лабораторні ознаки, дані анамнезу й результати інструментальних методів дослідження, що підтверджують діагноз ХОЗЛ із I та II ступенями бронхообструкції.

Критерії виключення – наявність екстрагенітальної патології, що може спричинити подібні акушерські та перинатальні ускладнення, як-от ХОЗЛ із III та IV ступенями бронхообструкції, артеріальна гіпертензія, захворювання нирок, цукровий діабет 1 та 2 типів, тромботичні ускладнення, хронічні запальні процеси позалегенової локалізації, системні захворювання сполучної тканини, захворювання органів травлення. Всі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усіх вагітних із ХОЗЛ поділили на 2 підгрупи залежно від ступеня тяжкості обструктивного синдрому. Ступінь тяжкості визначили, застосувавши спірометричну класифікацію, за даними постбронходилатаційного рівня ОФВ₁ (об'єм форсованого видиху за 1 секунду). В IA групу залучили 43 жінок із ОФВ₁ \geq 80 % від норми, що відповідає легкому ступеню бронхообструкції, згідно з ATS/ERS (2015); в IB групу – 34 вагітних з ОФВ₁ 50–79 %, що відповідає помірній стадії бронхообструкції. Співвідношення ОФВ₁/ФЖСЛ в обох групах становило \leq 0,7 [18].

Методом імунохемілюмінесцентного аналізу на автоматичному імунологічному аналізаторі Immulite 2000 XPI (Siemens Healthcare, Німеччина) з реагентами Immulite 2000 (Siemens Healthcare, Німеччина) кількісно визначили концентрацію цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α . Усіх пацієнок обстежили в терміні вагітності 28–30 тижнів.

Статистичний аналіз результатів здійснили за допомогою прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) та Microsoft Office Excel 2010. Розраховували середні величини (M) і стандартні помилки (m). Вірогід-

ність різниці абсолютних величин ознак оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Для оцінювання кореляційного зв'язку застосували метод прямолінійної кореляції Пірсона, використали програму Microsoft Excel 2010.

Результати

Усі обстежені – жительки Тернопільської області, належать до європеоїдної раси. Усі пацієнтки добровільно погодилися брати участь у дослідженні.

Показники зросту та ваги зіставні в усіх групах вагітних. За віком обстежених групи не мали статистичної розбіжності ($p > 0,05$). Так, середній вік пацієнток в ІА групі – $27,1 \pm 1,5$ року, вагітних ІБ групи – $29,8 \pm 1,5$ року, групи контролю – $26,8 \pm 1,7$ року. У результаті опитування з'ясували, що тривалість перебігу ХОЗЛ у вагітних ІА групи становила $8,3 \pm 1,7$ року, ІБ групи – $9,7 \pm 2,3$ року. У 49 (47,1 %) жінок вагітність перша, у 42 (40,4 %) – друга, у 13 (12,5 %) – третя і більше.

Протягом дослідження проаналізували рівні прозапальних (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) і протизапальних (IL-10) медіаторів запалення у вагітних із ХОЗЛ із легким і помірним ступенями бронхообструкції. Результати визначення медіаторів у сироватці крові обстежених за групами наведено в таблиці 1.

Встановили, що концентрація IL-1 β достовірно підвищена в підгрупах вагітних із легким і помірним ступенем бронхообструкції. Так, порівняно з контрольною групою, де були здорові вагітні, в ІА підгрупі рівень IL-1 β більший в 1,8 раза, в ІБ – в 2,1 раза. Збільшення IL-1 β може бути підґрунтям для виникнення акушерських і перинатальних ускладнень. Такі висновки зіставні з даними Y. T. Khong, який встановив, що IL-1 β під час вагітності у відповідь на наявність інфекційного процесу в організмі зумовлює системні та локальні зміни хоріона, а надалі й плаценти [19].

У підгрупі ІБ виявили статистично вірогідне підвищення системного рівня IL-6, що є провідним маркером активації запалення під час вагітності та збільшення рівня IL-8 в ІА та ІБ підгрупах у 1,8 та 1,9 раза відповідно порівняно з контролем. В обох підгрупах спостерігали достовірне підвищення рівня TNF- α порівняно з контрольною групою. У підгрупі з легким ступенем бронхообструкції його рівень в 1,5 раза вищий, а в підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції рівень TNF- α підвищився в 2,4 раза.

Як відомо, під час фізіологічного перебігу вагітності в організмі визначають відносну імуносупресію, що виявляється на рівні цитокинового балансу домінуванням протизапального IL-10. Він забезпечує локальну імуносупресію шляхом обмеження активності нормальних кілерів, макрофагів, експресії рецепторів стероїдних гормонів. У результаті аналізу рівня IL-10 у сироватці крові виявили, що його зменшення було вірогідним в основній групі вагітних порівняно з контролем (в 1,3 раза менше в ІА, в 1,7 раза – в ІБ підгрупі). Зменшення концентрації IL-10 свідчить про порушення цитокинового балансу в бік прозапальних реакцій на місцевому та загальному рівнях. Це також може стати підґрунтям для виникнення акушерських і перинатальних ускладнень у групі вагітних із ХОЗЛ.

Таблиця 1. Рівень маркерів запалення у вагітних із ХОЗЛ різних ступенів тяжкості, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Контроль, n = 27	ІА підгрупа, n = 43	ІБ підгрупа, n = 34
IL-1 β , пг/мл	3,21 \pm 0,29	5,78 \pm 0,44*	6,92 \pm 0,41*
IL-6, пг/мл	5,85 \pm 0,21	8,76 \pm 0,33*	10,96 \pm 0,37*
IL-8, пг/мл	4,97 \pm 0,22	7,11 \pm 0,39*	9,86 \pm 0,21*
IL-10, пг/мл	16,88 \pm 0,29	12,93 \pm 0,32*	9,57 \pm 0,38*
TNF- α , пг/мл	2,76 \pm 0,12	4,37 \pm 0,23	6,65 \pm 0,27*

*: різниця достовірна порівняно з показниками контрольної групи, $p \leq 0,05$.

Таблиця 2. Частота акушерських і перинатальних ускладнень у групах вагітних із ХОЗЛ (абс., %)

Показник	ІА підгрупа, n = 43		ІБ підгрупа, n = 34		Контрольна група, n = 27	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дисфункція плаценти	22	51,1	24	70,5	7	25,9
Синдром затримки росту плода	5	11,6	8	23,5	–	–
Дистрес плода під час вагітності	1	2,3	3	8,8	–	–
Анемія	18	41,9	22	64,7	3	11,1
Преєклампсія	4	9,3	7	20,5	–	–
Загроза передчасних пологів	6	13,9	9	26,4	1	3,7
Передчасні пологи	4	9,3	7	17,6	2	7,4
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	3	6,9	4	11,7	1	3,7

Вивчення результатів рівня медіаторів запалення у вагітних із ХОЗЛ показало достовірні зсуви в регуляції цитокинового профілю в усіх підгрупах. Це свідчить про зниження клітинного імунітету та початок запальної реакції на системному рівні. Виявлені порушення рівня цитокинів прямо пропорційно корелювали зі ступенем бронхообструкції. Так, в основній групі вагітних із ХОЗЛ визначили вірогідний зворотний зв'язок сильної та середньої сили між ступенем бронхообструкції та рівнем IL-1 β : в ІА підгрупі з легким ступенем бронхообструкції (ОФВ₁ \geq 80 %) $r = -0,81$ ($p < 0,05$), в ІБ підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції (ОФВ₁ 50–79 %) $r = -0,67$ ($p < 0,05$) (рис. 1).

Визначили, що в обстежених із ХОЗЛ є достовірний цільний зворотний кореляційний зв'язок між ступенем бронхообструкції та показником IL-6: в ІА підгрупі (ОФВ₁ \geq 80 %) $r = -0,88$ ($p < 0,05$), в ІБ – (ОФВ₁ 50–79 %) $r = -0,78$ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Кореляційний аналіз показав, що підвищення ступеня бронхообструкції у вагітних супроводжувалося прямопропорційним підвищенням рівня IL-10: в підгрупі жінок із легким ступенем бронхообструкції (ОФВ₁ \geq 80 %) $r = 0,80$ ($p < 0,05$), у групі жінок із помірним ступенем бронхообструкції (ОФВ₁ 50–79 %) $r_s = 0,86$ (рис. 3).

Проаналізували акушерські та перинатальні ускладнення в основній групі вагітних із ХОЗЛ (табл. 2), визначили збільшення частоти анемії на 41,9 % в ІА та на 64,7 % в ІБ підгрупі; це в 3,7 та 5,8 раза відповідно більше, ніж у контролі. Найчастіша патологія з-поміж акушерських ускладнень – дисфункція плаценти, яку діагностували в 51,1 % обстежених в ІА підгрупі та 70,5 % жінок з ІБ підгрупи, а в контролі – 25,9 % випадків (в 1,9 і 2,7 раза відповідно частіше порівняно з контролем). Очевидно, при плацентарній дисфункції в результаті порушення кровообігу в системі мати – плацента – плід виникають незворотні морфологічні

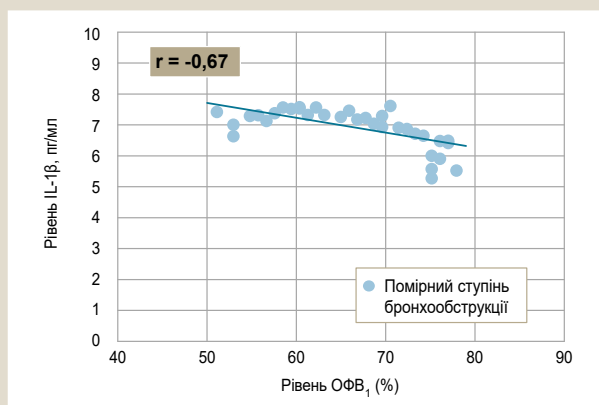
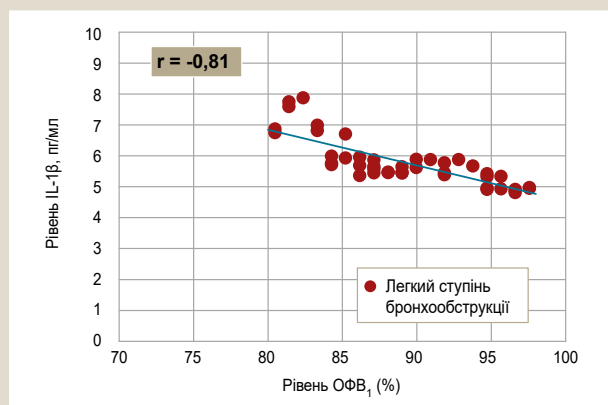


Рис. 1. Аналіз кореляційного зв'язку між ступенем бронхообструкції та показником IL-1β у вагітних із ХОЗЛ.

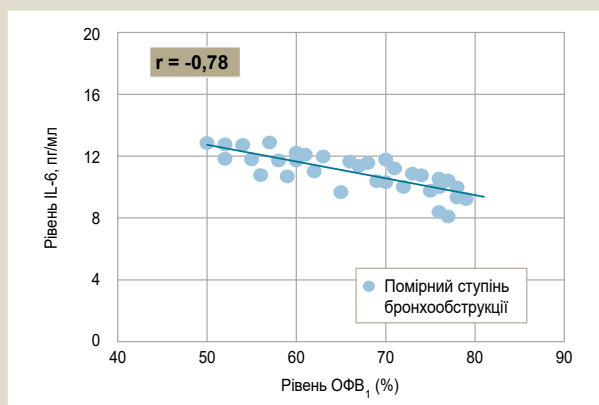
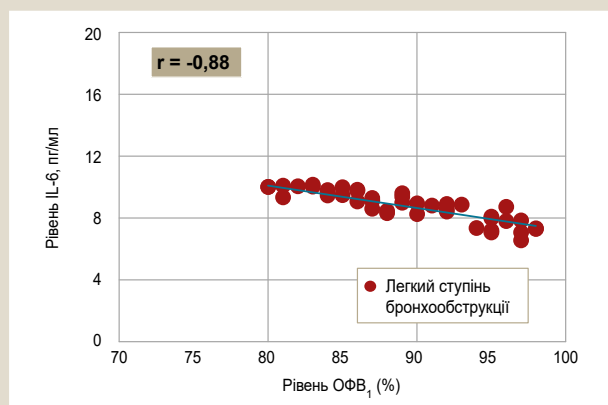


Рис. 2. Аналіз кореляційного зв'язку між ступенем бронхообструкції та показником IL-6 у вагітних із ХОЗЛ.

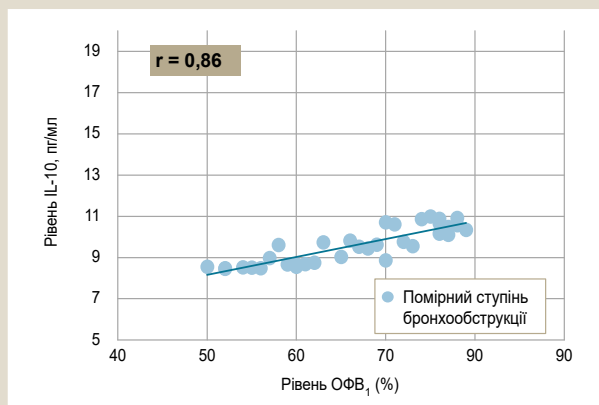
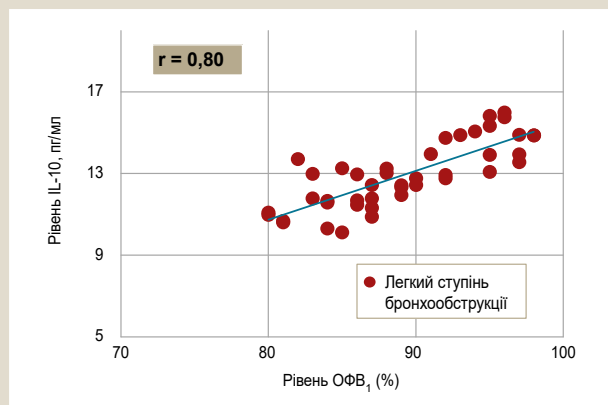


Рис. 3. Аналіз кореляційного зв'язку між ступенем бронхообструкції та показником IL-10 у вагітних із ХОЗЛ.

зміни в плацентарній тканині, що негативно впливають на виникнення та зростання плода, зменшується обмін поживних речовин і кисню між матір'ю та плодом. Внаслідок цього в основній групі діагностували синдром затримки росту плода (11,6 % в ІА та 23,5 % у ІБ підгрупі), а в контрольній групі здорових вагітних цю патологію не зафіксували. В основній групі виявили випадки виникнення дистресу плода під час вагітності (2,3 % жінок із ІА та 8,8 % з ІБ підгрупи); у здорових вагітних таке ускладнення не діагностували.

В результаті хронічного гіпоксичного ураження у вагітних із ХОЗЛ дуже часто виявляли анемію. В ІА і

ІБ підгрупах анемію виявляли в 6,0 та 7,3 раза частіше порівняно з контрольною групою. У вагітних із помірним ступенем бронхообструкції у 2,2 раза частіше порівняно з жінками з підгрупи легкого ступеня бронхообструкції виникала преєклампсія (20,5 % проти 9,3 % випадків відповідно).

Зазначимо, що у вагітних із проявами ХОЗЛ зростає частота загрози передчасних пологів. Так, у підгрупі з помірним ступенем бронхообструкції загрозу передчасних пологів виявили в 9 (26,4 %) вагітних (у контролі – 3,7 %), з них у 7 (17,6 %) жінок вагітність завершилася передчасними пологами. У підгрупі з легким ступенем

бронхообструкції загроза передчасних пологів виникала у 6 (13,9 %) осіб, четверо (11,6 %) з них мали згодом передчасні пологи. В контрольній групі не зафіксували випадки передчасних пологів.

Під час пологів передчасний розрив навколоплідних оболонок відбувся у 3 (6,9 %) родиль з ІА підгрупи та 4 (11,7 %) жінок з ІБ підгрупи, а в групі вагітних без захворювань дихальних шляхів лише у однієї (3,7 %) пацієнтки виявили це ускладнення.

Отже, у вагітних із ХОЗЛ достовірно частіше виникають акушерські та перинатальні ускладнення, що залежать від ступеня бронхообструкції.

Обговорення

Аналіз показників цитокинового профілю у вагітних із хронічним обструктивним захворюванням легень на стадії легкої та помірної бронхообструкції показав характерне достовірне збільшення рівня прозапальних цитокинів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) та одночасне зниження рівня протизапального IL-10 ($p \leq 0,05$). Порушення регуляції запальної реакції при ХОЗЛ у вагітних стало підґрунтям для виникнення акушерських і перинатальних ускладнень. Ці дані збігаються з результатами дослідження Н. Я. Скрипченко та співавт. [20], які встановили: у жінок із невиношуванням вагітності відбувається вірогідне підвищення вмісту прозапальних цитокинів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) у сироватці крові, а також зниження протизапального IL-10 і в сироватці крові, і в слизі каналу шийки матки. Одним із патофізіологічних механізмів, що зумовлюють виникнення цих ускладнень вагітності, може бути інфікування плаценти з ураженого легеневого вогнища та наступне інфікування плода. Цей патологічний процес може відбуватися через умбілікальну вену чи аспірацію уражених навколоплідних вод [21].

Ми встановили, що збільшення ступеня бронхообструкції також асоціюється з більшою частотою виявлення таких ускладнень вагітності та пологів, як анемія (41,9 % в ІА підгрупі, 64,7 % в ІБ підгрупі проти 11,1 % у контрольній), загроза передчасних пологів (41,9 % в ІА підгрупі, 64,7 % в ІБ підгрупі проти 11,1 % в контрольній), прееклампсія (9,3 % в ІА підгрупі; 20,5 % в ІБ підгрупі, а в контрольній групі випадки прееклампсії не зафіксовані), дисфункція плаценти (51,1 % в ІА підгрупі, 70,5 % в ІБ підгрупі проти 25,9 % у контрольній), синдром затримки росту плода (11,6 % в ІА підгрупі, 23,5 % в ІБ підгрупі, в контрольній групі не виявлено), передчасні пологи (9,3 % в ІА підгрупі, 17,6 % в ІБ підгрупі проти 7,4 % у контрольній), передчасний розрив навколоплідних оболонок під час пологів (6,9 % в ІА підгрупі, 11,7 % в ІБ підгрупі проти 3,7 % у контрольній), дистрес плода (2,3 % в ІА підгрупі, 8,8 % в ІБ підгрупі, не зафіксовано в контрольній групі). Підґрунтям для виникнення цих ускладнень є хронічна гіпоксія та запальний процес, що виявляли не лише за дисбалансом інтерлейкінів (збільшення рівнів IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α та зниження рівня IL-10 в підгрупі з легким (I) і помірним (II) ступенем бронхообструкції), але й встановили зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ОФВ₁ та рівнем IL-1 β ($r_1 = -0,81$; $r_{II} = -0,67$, $p < 0,01$), ОФВ₁ та IL-6 ($r_1 = -0,88$; $r_{II} = -0,78$, $p < 0,01$), прямий кореляційний зв'язок – між ОФВ₁ та IL-10 ($r_1 = 0,80$; $r_{II} = 0,86$, $p < 0,01$).

Отже, ХОЗЛ у вагітних характеризується системними порушеннями цитокинового балансу та супроводжується достовірним збільшенням частоти акушерських і перинатальних ускладнень, частота яких залежить від ступеня бронхообструкції. Це зумовлює необхідність розроблення патогенетично обґрунтованої програми лікування таких вагітних.

Висновки

1. У вагітних із ХОЗЛ визначили прямопропорційне ступеню бронхообструкції зростання рівня прозапальних цитокинів IL-1 β ($r_1 = -0,81$, $r_{II} = -0,67$), IL-6 ($r_1 = -0,88$, $r_{II} = -0,78$), IL-8, TNF- α , обернено пропорційний зв'язок – для протизапального IL-10 ($r_1 = 0,80$, $r_{II} = 0,86$). Це може бути раннім прогностичним критерієм виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

2. Збільшення ступеня бронхообструкції асоціюється з більшою частотою таких ускладнень вагітності та пологів, як анемія (в 3,1 раза), загроза передчасних пологів (у 9 разів), прееклампсія (в 7 разів), дисфункція плаценти (в 3,4 раза), синдром затримки росту плода (у 8 разів), передчасні пологи (в 3,5 раза), передчасний розрив навколоплідних оболонок під час пологів (у 4 рази) та дистрес плода (втричі).

3. У результаті кореляційного аналізу встановили: підґрунтям для виникнення названих ускладнень є хронічна гіпоксія та запальний процес, що виявляли не лише за дисбалансом інтерлейкінів (збільшення рівнів IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α та зниження рівня IL-10), але й встановили зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ОФВ₁ та рівнем IL-1 β ($r_1 = -0,81$, $r_{II} = -0,67$, $p < 0,01$), ОФВ₁ та IL-6 ($r_1 = -0,88$, $r_{II} = -0,78$, $p < 0,01$), прямий кореляційний зв'язок – між ОФВ₁ та IL-10 ($r_1 = 0,80$, $r_{II} = 0,86$, $p < 0,01$).

Перспективи подальших наукових досліджень.

Результати дослідження обґрунтовують необхідність розроблення для вагітних із ХОЗЛ індивідуальних програм прогнозування та лікування акушерських і перинатальних ускладнень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.09.2022

Після доопрацювання / Revised: 14.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 20.10.2022

Відомості про авторів:

Геряк С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0002-7894-1009](https://orcid.org/0000-0002-7894-1009)

Олексак О. І., асистент каф. акушерства та гінекології № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ORCID ID: [0000-0001-9767-2695](https://orcid.org/0000-0001-9767-2695)

Information about the authors:

Heriak S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. Oleksiak O. I., MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Список літератури

- [1] Jenkins C. Differences between men and women with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2021. Vol. 42, Iss. 3. P. 443-456. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.06.001>
- [2] Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2017. Vol. 5, Iss. 9. P. 691-706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)
- [3] Asthma in pregnancy-immunological changes and clinical management / L. Tamási et al. *Respiratory medicine*. 2011. Vol. 105, Iss. 2. P. 159-164. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.11.006>
- [4] Orru H., Ebi K. L., Forsberg B. The interplay of climate change and air pollution on health. *Current environmental health reports*. 2017. Vol. 4, Iss. 4. P. 504-513. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0168-6>
- [5] Rodriguez M. E. S., Silveyra P. Air Pollution Exposure as a Relevant Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in Male and Female Patients. *EMJ*. 2022. <https://doi.org/10.33590/emj/21-00228>
- [6] Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss / S. Ali et al. *International Immunopharmacology* 2021. Vol. 90. P. 107118. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107118>
- [7] Nasal and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / N. Obling, V. Backer, J. R. Hurst, U. Boddter. *Respiratory Medicine*. 2022. Vol. 195. P. 106774. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106774>
- [8] Mor G., Kwon J. Y. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015. Vol. 213, Iss. 4. P. 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.039>
- [9] Severity of COPD and its relationship with IL-10 / B. S. A. Silva et al. *Cytokine*. 2018. Vol. 106. P. 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2017.10.018>
- [10] Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α levels correlate with pulmonary function in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome / A. X. Huang, L. W. Lu, W. J. Liu, M. Huang. *Medical science monitor*. 2016. Vol. 22. P. 2800-2808. <https://doi.org/10.12659/MSM.896458>
- [11] Macnab W. R. Functions of the placenta. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2022. Vol. 23, Iss. 6. P. 344-346. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2022.03.003>
- [12] Žák P., Souček M. Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes. *Physiological research*. 2019. Vol. 68, Iss. 3. P. 395-408. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934002>
- [13] Azizieh F. Y., Raghupathy R. IL-10 and pregnancy complications. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2017. Vol. 44, Iss. 2. P. 252-258. <https://doi.org/10.12891/ceog3456.2017>
- [14] Gupta N., Malhotra N., Ish P. GOLD 2021 guidelines for COPD – what's new and why. *Advances in respiratory medicine*. 2021. Vol. 89, Iss. 3. P. 344-346. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2021.0015>
- [15] Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes / H. K. Reddel et al. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021. Vol. 10, Iss. 1. P. 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.001>
- [16] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі : Наказ МОЗ України від 08.10.2013 № 868. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>
- [17] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень : Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13>
- [18] Зайков С. В., Гришило А. П., Гришило П. В. Бронхообструктивний синдром і можливості його ефективної корекції. *Український пульмонологічний журнал*. 2014. № 4. С. 25-30.
- [19] Khong Y. T. Pathology of early pregnancy loss. *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology*. Springer International Publishing, 2015. Vol. 7. P. 165-181. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-19207-9_7
- [20] Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності / Н. Я. Скрипченко, Т. М. Мазур, І. І. Воробйова, В. Б. Ткаченко. *Здоров'я жінки*. 2019. № 4. С. 59-63.
- [21] Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study / Y. H. Chen. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012. Vol. 207. P. 288-e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.023>

References

- [1] Jenkins, C. (2021). Differences between men and women with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*, 42(3), 443-456. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.06.001>
- [2] GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. (2017). Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years,

- and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 5(9), 691. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)
- [3] Tamási, L., Horváth, I., Bohács, A., Müller, V., Losonczy, G., & Schatz, M. (2011). Asthma in pregnancy-immunological changes and clinical management. *Respiratory medicine*, 105(2), 159-164. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.11.006>
- [4] Orru, H., Ebi, K. L., & Forsberg, B. (2017). The interplay of climate change and air pollution on health. *Current environmental health reports*, 4(4), 504-513. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0168-6>
- [5] Rodriguez, M. E. S., & Silveyra, P. (2022). Editor's Pick: Air Pollution Exposure as a Relevant Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in Male and Female Patients. *EMJ*. <https://doi.org/10.33590/emj/21-00228>
- [6] Ali, S., Majid, S., Ali, M. N., Taing, S., Rehman, M. U., & Arafah, A. (2021). Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss. *International Immunopharmacology*, 90, 107118. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107118>
- [7] Obling, N., Backer, V., Hurst, J. R., & Boddter, U. (2022). Nasal and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiratory Medicine*, 195, 106774. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106774>
- [8] Mor, G., & Kwon, J. Y. (2015). Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 213(4), S131-S137. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.039>
- [9] Silva, B. S. A., Lira, F. S., Ramos, D., Uzeloto, J. S., Rossi, F. E., Freire, A. P. C. F., Silva, R. N., Trevisan, I. B., Gobbo, L. A., & Ramos, E. M. C. (2018). Severity of COPD and its relationship with IL-10. *Cytokine*, 106, 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2017.10.018>
- [10] Huang, A. X., Lu, L. W., Liu, W. J., & Huang, M. (2016). Plasma Inflammatory Cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α Levels Correlate with Pulmonary Function in Patients with Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Overlap Syndrome. *Medical science monitor*, 22, 2800-2808. <https://doi.org/10.12659/msm.896458>
- [11] Macnab, W. R. (2022). Functions of the placenta. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 23(6), 344-346. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2022.03.003>
- [12] Žák, P., & Souček, M. (2019). Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes. *Physiological research*, 68(3), 395-408. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934002>
- [13] Azizieh, F. Y., & Raghupathy, R. (2017). IL-10 and pregnancy complications. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 44(2), 252-258. <https://doi.org/10.12891/ceog3456.2017>
- [14] Gupta, N., Malhotra, N., & Ish, P. (2021). GOLD 2021 guidelines for COPD – what's new and why. *Advances in respiratory medicine*, 89(3), 344-346. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2021.0015>
- [15] Reddel, H. K., Bacharier, L. B., Bateman, E. D., Brightling, C. E., Bruselle, G. G., Buhl, R., Cruz, A. A., Duijts, L., Drazen, J. M., FitzGerald, J. M., Fleming, L. J., Inoue, H., Ko, F. W., Krishnan, J. A., Levy, M. L., Lin, J., Mortimer, K., Pitrez, P. M., Sheikh, A., Yorgancıoğlu, A. A., ... Boulet, L. P. (2022). Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 10(1S), S1-S18. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.001>
- [16] Ministry of Health of Ukraine. (2013, October 8). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry bronkhialnii astmi*. Nakaz MOZ Ukrainy vid 08.10.2013 No. 868 [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for bronchial asthma (No. 868)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text>
- [17] Ministry of Health of Ukraine. (2013, June 27). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoruvanni lehen*. Nakaz MOZ Ukrainy vid 27.06.2013 No. 555 [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for chronic obstructive pulmonary disease (No. 555)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0555282-13>
- [18] Zaikov, S. V., Grishylo, A. P., & Grishylo, P. V. (2014). Bronkhoobstruktyvnyi syndrom i mozhyvosti yoho efektyvnoi korektsii [Bronchial obstruction syndrome and options for its effective correction]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal*, 4(4), 25-30. [in Ukrainian].
- [19] Khong, T. Y. (2015). Pathology of early pregnancy loss. In T. Y. Khong, & R. D. G. Malcomson (Eds.), *Keeling's Fetal and Neonatal Pathology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-19207-9_7
- [20] Skrypchenko, N., Mazur, T., Vorobiyova, I., & Tkachenko, V. (2019). Otsynuvannya tsytokinovoho statusu zhinok z nevynoshuvanniam khvoroby [Evaluation of the cytokin status of women with miscarriage]. *Zdorove zhenshchyny*, 4(4), 59-63. [in Ukrainian].
- [21] Chen, Y. H., Keller, J., Wang, I. T., Lin, C. C., & Lin, H. C. (2012). Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(4), 288-e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.023>

Роль і місце трансанальних ендоскопічних резекцій при раку прямої кишки

Р. П. Нікітенко^{id A,B,C,D,E,F}, В. Н. Запорожан^{id E,F},
К. О. Воротинцева^{id *B,C,D,E,F}, Є. А. Койчев^{id D,E,F}

Одеський 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

За показниками захворюваності та смертності колоректальний рак становить 13 % у структурі пухлинних захворювань і має тенденцію до збільшення. Нині немає відпрацьованої методики ідентифікації уражених лімфовузлів у пацієнтів із раком прямої кишки, тому виявлення «сторожового» лімфовузла відіграє важливу прогностичну роль під час для визначення хірургічної тактики.

Мета роботи – удосконалити алгоритм інтраопераційної діагностики метастазування раку прямої кишки для оптимізації оперативного втручання та зменшення кількості інтраопераційних і післяопераційних ускладнень.

Матеріали та методи. Прооперували 184 пацієнтів із раком прямої кишки (РПК), яких поділили на 2 групи: I – хворі з I стадією РПК (T1–2N0M0), II – з II стадією РПК (T3N0M0). В обстежених інтраопераційно виявляли й досліджували «сторожові» лімфовузли. Обсяг і підходи до характеру операційного втручання залежали від стадії та наявності метастазів (MTS).

Середній період післяопераційного спостереження становив 12–60 місяців, враховували ранні (гнійно-септичні ускладнення, кровотечі, перфорації стінки кишки) та віддалені (рецидиви раку прямої кишки) ускладнення.

Результати. У пацієнтів I групи метастатичні ураження «сторожових» лімфовузлів не виявлено, тому операційне втручання обмежене трансанальним мікрохірургічними втручаннями. У цій групі зареєстрували такі ускладнення, як кровотечі (2,2 %), інтраопераційні перфорації стінки кишки (5,6 %), гнійно-септичні ускладнення, а рецидиви раку прямої кишки не виявили.

У II групі (n = 94) метастази в «сторожових» лімфовузлах визначили в 36 (38,3 %) пацієнтів, це зумовило необхідність виконання низької передньої резекції прямої кишки з тотальною мезоректумектомією. В цій групі зафіксували кровотечі (6,3 %), інтраопераційні перфорації стінки кишки та гнійно-септичних ускладнень не виявлено, рецидив раку прямої кишки діагностували в 12 (12,8 %) хворих.

Висновки. Виконання трансанальних ендоскопічних резекцій у пацієнтів із РПК I та, особливо, II стадії можливе, тільки якщо здійснюється інтраопераційне забарвлення та екстрене гістологічне дослідження «сторожових» лімфовузлів. Обсяг оперативного втручання визначають на операційному столі за результатами екстреного гістологічного дослідження. Якщо виявлено MTS ураження мезоректальних «сторожових» лімфовузлів, операцію треба продовжити з обов'язковою мезоректумектомією.

Ключові слова:

рак прямої кишки, сторожовий лімфовузол, indocyanine green, трансанальна ендоскопічна мікрохірургія.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 1(136). С. 41-45

*E-mail:

drvorotyntseva@ukr.net

The role and place of transanal endoscopic resections in rectal cancer

R. P. Nikitenko, V. M. Zaporozhan, K. O. Vorotyntseva, Ye. A. Koichev

The aim of the work is to improve the algorithm of intraoperative diagnosis of rectal cancer metastasis in order to optimize surgical intervention and reduce the number of intraoperative and postoperative complications.

Materials and methods. 184 operated patients with rectal cancer (RC) were divided into 2 groups: group 1 – patients with stage I RC (T1–2N0M0), and group 2 – stage II RC (T3N0M0), who underwent intraoperative detection and examination of sentinel lymph nodes. The volume and surgical approach depended on the stage and the presence of metastases (MTS).

The average period of postoperative observation was 12–60 months, taking into account early (purulent-septic complications, bleeding, intestinal perforation) and late (recurrent rectal cancer) complications.

Results. The patients of group 1 had no MTS lesions of the sentinel lymph nodes, the surgical intervention was limited to transanal microsurgery due to this fact. Among the complications were the following: bleeding – 2.2 %; intraoperative perforation of the intestinal wall – 5.6 %. No purulent-septic cases, no recurrences of rectal cancer were detected.

In group 2, 36 (38.3 %) out of 94 patients had MTS detected intraoperatively in the sentinel lymph nodes which required a low anterior rectal resection with total mesorectectomy. Among the complications was bleeding – 6.3 %. No intraoperative perforations of the intestinal wall and no purulent-septic complications were detected. Recurrence of rectal cancer was detected in 12 (12.8 %) patients.

Conclusions. Performing transanal endoscopic resections in patients with stage I RC and especially stage II RC is possible only under the conditions of mandatory intraoperative staining and urgent histological examination of the sentinel lymph nodes. The extent of the surgical intervention is determined on the operating table based on urgent histological examination results. When MTS lesions of the mesorectal sentinel lymph nodes are detected, the operation should be continued with mandatory mesorectectomy.

Key words:

rectal cancer, sentinel lymph node, indocyanine green, transanal endoscopic microsurgery.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (1), 41-45

Незважаючи на розвиток медицини й істотні успіхи в боротьбі з онкологічними захворюваннями, колоректальний рак (КРР) залишається вкрай дискусійною та складною для лікування проблемою. За показниками захворюваності та смертності йому належить одне з провідних місць серед онкологічних захворювань, частота виявлення досягає 13 % у структурі пухлинних захворювань і має тенденцію до збільшення [1,2,8,17].

Локалізація КРР і відсутність ранніх специфічних симптомів призводять до пізнього звернення пацієнтів, і це спричиняє незадовільні результати, зокрема рецидиви захворювання [1,2,7,11]. Зазначимо, що понад 20 % пацієнтів на час виявлення вже мають ознаки поширення пухлинного процесу – метастази [1,2,10,14].

За даними останніх рандомізованих досліджень, частота метастатичних (MTS) уражень лімфатичних вузлів (ЛВ) при КРР безпосередньо залежить від розміру пухлини. Так, у пацієнтів із пухлинами T1 їх виявляють у 0–12 % випадків, із T2 – 12–28 %, із T3 – 36–79 % [1,2,6,16,17].

Нині немає відпрацьованої методики виявлення уражених лімфовузлів у пацієнтів із раком прямої кишки [1,2,4]. Вважають, що основний критерій, за яким визначають метастази у ЛВ, – його розмір [1,6,7], але розміри ЛВ не завжди свідчать про їхнє залучення до пухлинного процесу або інтактність [5,12].

Тому у практику колоректальної хірургії все частіше впроваджують стратегію визначення «сторожового» лімфовузла [2]. Саме його виявлення має важливе прогностичне значення для вибору наступної хірургічної тактики [1,2].

Стандартний метод хірургічного лікування пацієнтів із раком прямої кишки – тотальна мезоректумектомія (ТМЕ), що забезпечує регіонарний контроль захворювання та знижує частоту місцевих рецидивів до 5 % [1,2,10,14]. Втім, виконання цієї операції асоціюється зі збільшенням тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі, високим ризиком виникнення інтраопераційних і післяопераційних ускладнень, істотним зниженням якості життя [3,9,15]. Хірургічне лікування раку прямої кишки (РПК) традиційно передбачає такі види втручання: передню резекцію прямої кишки, черевно-анальну резекцію, екстирпацію прямої кишки.

Альтернативою традиційним методам хірургічного лікування пацієнтів із ранніми стадіями РПК (Tis, T1–T2) є метод трансанальної ендоскопічної мікрохірургії (ТЕМ) [1,2]. Нині відомо кілька методів місцевого видалення новоутворень прямої кишки ранніх стадій (Tis, T1–T2) – ендоскопічна електроексцизія, трансанальне висічення пухлини, трансанальна ендоскопічна мікрохірургія. Втім, кожен із цих методів лікування має переваги та недоліки [2,8].

Недолік ендоскопічної електроексцизії полягає у високій імовірності виникнення кровотечі, значній кількості рецидивів (до 45 %) [1,2,8]. Трансанальне висічення ускладнене обмеженістю доступу до пухлини та має високу частоту рецидивів – 12,0–41,6 % [5].

На відміну від двох попередніх методик, трансанальна ендоскопічна мікрохірургія, коли резекції новоутворень прямої кишки виконують ендоскопічно трансанальним доступом, не тільки зменшує названі ускладнення, але й дає змогу інтраопераційно виявляти метастази та, залежно від результату, змінювати тактику виконання операції [1,2,10].

Мета роботи

Удосконалити алгоритм інтраопераційної діагностики метастазування раку прямої кишки для оптимізації оперативного втручання та зменшення кількості інтраопераційних і післяопераційних ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

У період 2009–2022 рр. на базі КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради» прооперували 184 пацієнтів із раком прямої кишки. Вік хворих становив 42–86 років. Залежно від стадії процесу та виконаної операції пацієнтів поділили на 2 групи: у I (n = 90) хворим здійснили ТЕМ; (n = 94) групі у 36 осіб – низьку передню резекцію прямої кишки із ТМЕ, у 58 – ТЕМ.

Усі пацієнти після встановлення діагнозу раку прямої кишки за результатами передопераційної біопсії обов'язково отримували неoad'ювантну хімієпроменевою терапію. Всі хворі надали письмову інформовану згоду на виконання операції, їм у доступній формі пояснили можливі інтраопераційні та післяопераційні ускладнення.

Перед операцією пацієнтам виконали загальноклінічні дослідження, ректороманоскопію, фіброколоноскопію, іригоскопію, трансректальне ультразвукове обстеження, мультиспіральну комп'ютерну томографію органів грудної клітки, черевної порожнини та органів малого таза з внутрішньовенним контрастуванням для визначення лімфовузлів. Передопераційна підготовка здійснена згідно з чинними стандартами. Обов'язково вживали заходів з профілактики тромбоемболічних ускладнень, що передбачали носіння компресійного трикотажу або бинтування нижніх кінцівок еластичними бинтами, призначення низькомолекулярних гепаринів, ранню активізацію після операції.

Усі операції здійснили під ендотрахеальним наркозом у положенні пацієнтів на спині. Рак прямої кишки I стадії (T1–2N0M0) діагностували у 90 (48,9 %) хворих – I група; до операції рак прямої кишки II стадії (T3N0M0) виявили у 94 хворих (51,1 %) – II група.

Трансанальні ендоскопічні резекції виконали, використовуючи хірургічне обладнання TEO® Karl Storz. Стандартну методику операції ТЕМ застосували в I групі. Спеціальний порт для електрохірургічних інструментів встановили в пряму кишку. Після інсуфляції вуглекислого газу за допомогою електрокоагуляційного гачка маркували зони резекції пухлини з відступом від країв пухлини не менше ніж 10 мм.

За допомогою гачка, а також коагулятора LigaSure (Covidien) пошарово виконували резекцію пухлини в межах здорових тканин. Після цього пряму кишку санували розчином Бетадин, ушивали дефект прямої кишки, застосовуючи нитку V-Lock (Covidien), що саморозчиняється.

У всіх пацієнтів цієї групи після локального висічення пухлин за методикою ТЕМ, враховуючи високий ризик рецидиву та метастазування, стандартна методика ТЕМ доповнена експрес гістологічним дослідженням «сторожового» лімфатичного вузла. Лікування пацієнта починали за стандартним методом ТЕМ, потім у підслизовий шар пухлини вводили 1–2 мл барвника Indocyanine Green, India (реєстраційне свідоцтво на

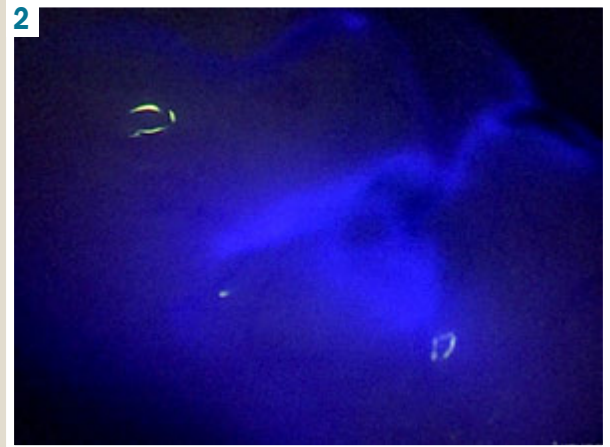


Рис. 1. Забарвлений «сторожовий» лімфовузол під час лапароскопії.

Рис. 2. Забарвлений «сторожовий» лімфовузол у режимі флуоресценції на ендоскопічній стійці Karl Storz.

Рис. 3. Лапароскопічне видалення забарвленого «сторожового» лімфовузла.

Таблиця 1. Поділ пацієнтів на групи, характер оперативних втручань та кількість спостережень

Групи	Група I (n = 90)	Група II (n = 94)	χ^2	p
Стадійність РПК	стадія I*	стадія II*		
Операції	ТЕМ – 90 (100 %)	ТЕМ – 58 (61,7 %); НПР + ТМЕ – 36 (38,3 %)		
Наявність МТС уражень «сторожових лімфовузлів»	0,0 %	36 (38,3 %)	40,85	<0,001
Кровотечі	2 (2,2 %)	11 (11,7 %)	6,29	0,01
Гнійно-септичні ураження	0 (0,0 %)	6 (6,4 %)	5,94	0,02
Інтраопераційна перфорація стінки кишки	5 (5,6 %)	1 (1,1 %)	2,94	>0,05
Рецидив РПК через 12–60 місяців	0 (0,0 %)	12 (12,8 %)	12,29	<0,001

*: під час гістологічного дослідження в усіх пацієнтів виявили аденокарциному різних ступенів диференціювання.

лікувальний препарат № UA/17974/01/01). Потім через 15 хвилин після забарвлення виконували лапароскопію для дисекції забарвлених регіонарних лімфатичних вузлів (рис. 1).

Чітку візуалізацію «сторожових» лімфатичних судин та регіонарних лімфовузлів здійснили в режимі ультрафіолетового підсвічування на відеолапароскопічній стійці фірми Karl Storz (рис. 2).

Після лапароскопічного видалення «сторожових» ЛВ здійснювали термінове гістологічне дослідження (рис. 3А, Б).

Якщо в лімфатичних вузлах не виявляли мікрометастази, виконували резекцію пухлини за методикою

ТЕМ. У разі виявлення метастатичного ураження «сторожових» ЛВ виконували лапароскопічну або лапароскопічно асистовану низьку передню резекцію прямої кишки, доповнену ТМЕ.

Під час дослідження «сторожових» ЛВ у хворих I групи МТС ураження не виявили. Протягом дослідження «сторожових» лімфовузлів пацієнтів із II групи у 58 (61,7 %) випадках метастази раку не виявлено, тому їм здійснили радикальне видалення пухлини прямої кишки за стандартною методикою ТЕМ. У 36 (38,3 %) пацієнтів із II групи після виявлення метастазів раку в «сторожових» ЛВ виконали низьку передню резекцію прямої кишки з ТМЕ (табл. 1).

Результати

Ретельний вибір оперативного втручання й ефективна підготовка пацієнтів сприяли тому, що в обох групах тромбоемболічні й урологічні ускладнення не виникли. Тяжкі інтраопераційні ускладнення не зафіксовані, жоден пацієнт не загинув ані під час операції, ні в ранньому післяопераційному періоді.

Тривалість перебування пацієнтів I групи у стаціонарі в середньому становила $3,4 \pm 1,7$ доби. Розмір вилученої пухлини становив $2,8 \pm 1,7$ см (1,5–4,0 см), її нижній край знаходився в середньому на висоті $9,5 \pm 4,2$ см (5–16 см) від анального каналу. За результатами гістологічних досліджень, у всіх випадках пухлина видалена в межах здорових тканин, що відповідає стандартам онкологічної техніки.

Порівняно з I групою в 11,7 % ($\chi^2 = 6,29$, $p = 0,01$) пацієнтів із II групи в ранньому післяопераційному періоді на другу добу виникла гостра кровотеча, що зумовила необхідність повторного оперативного втручання за методикою ТЕМ (табл. 1). Інтраопераційно виявили й усунули джерела кровотечі. Після повторного втручання ці пацієнти виписані зі стаціонара з позитивною динамікою.

У 5,6 % пацієнтів I групи ($\chi^2 = 2,94$, $p > 0,05$) при розташуванні пухлини на висоті 13–16 см від анального каналу виявлено інтраопераційне проникнення в черевну порожнину, що ліквідоване під час лапароскопії одномоментно з біопсією «сторожового» лімфовузла, без накладання розвантажувальної стоми (табл. 1). Герметичність швів перевіряли шляхом bubble test.

У віддаленому післяопераційному періоді визначили, що дефекти у прямій кишці загоїлися задовільно.

Рецидив раку прямої кишки діагностували в 12,8 % пацієнтів із II групи ($\chi^2 = 12,29$, $p < 0,001$) порівняно з I групою (табл. 1). Тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі загалом становила $8,4 \pm 1,7$ днів.

Обговорення

Результати останніх мультицентрових досліджень показали, що лікування пацієнтів із раком прямої кишки є дискусійним, оскільки локальне висічення пухлини виконують без лімфаденектомії [1,2,6,9,16]. Однак саме локальні резекції пухлин прямої кишки дають змогу істотно зменшити кількість інтраопераційних і післяопераційних ускладнень, скоротити тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі, зменшити частоту формування колостом, пошкодження вегетативних нервових сплетінь [3,7,12,14].

Виконання трансанальних ендоскопічних резекцій у пацієнтів із раком прямої кишки I стадії, на наш погляд, може стати стандартною процедурою в багатьох клініках, оскільки показує свою ефективність і низьку травматичність [1,2]. При досить високому рівні передопераційного обстеження та правильному стадіюванні пухлини виконання ТЕМ можливе без біопсії «сторожових» ЛВ з вірогідно хорошими результатами [1,2].

Виконання трансанальних ендоскопічних резекцій у пацієнтів із раком прямої кишки II стадії стало можливим завдяки проведенню неoad'вантною хіміопроменевої терапії [9,11,13], а також застосуванню методики лапароскопічної експрес-діагностики «сторожових»

лімфовузлів з інтраопераційним визначенням обсягу оперативного втручання [2,3,10].

Відсутність мікрометастазів раку у регіонарних лімфовузлах є вірогідним обґрунтуванням і показанням для локального видалення пухлин прямої кишки з використанням методики ТЕМ у пацієнтів із РПК II стадії [1,2].

Висновки

1. Виконання трансанальних ендоскопічних резекцій у пацієнтів із РПК I та, особливо, II стадії можливе, тільки якщо здійснюється інтраопераційне забарвлення та екстрене гістологічне дослідження «сторожових» лімфовузлів.

2. Обсяг оперативного втручання визначають на операційному столі за результатами екстреного гістологічного дослідження. Якщо виявлено MTS ураження мезоректальних «сторожових» лімфовузлів, операцію треба продовжити з обов'язковою мезоректумектомією.

3. Запропонований алгоритм діагностики та лікування РПК дає змогу в переважній більшості випадків відмовитися від травматичних операцій на користь ТЕМ, і це покращить якість життя пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Сформували основні критерії виявлення «сторожових» лімфовузлів, що стали предиктором наступної тактики ведення хірургічного хворого, а також уклали чіткий план оперативного втручання, що ґрунтується на результатах дослідження лімфовузлів. Дослідження у цьому аспекті потребують продовження вивчення та стандартизації.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 07.09.2022

Після доопрацювання / Revised: 12.10.2022

Прийнято до друку / Accepted: 20.10.2022

Відомості про авторів:

Нікітенко Р. П., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 1 з післядипломною підготовкою, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4214-5534](https://orcid.org/0000-0003-4214-5534)

Запорожан В. М., д-р мед. наук, професор, Одеський національний медичний університет, Академік НАМН України.

ORCID ID: [0000-0002-8387-3741](https://orcid.org/0000-0002-8387-3741)

Воротинцева К. О., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії № 1 з післядипломною підготовкою, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1002-7015](https://orcid.org/0000-0003-1002-7015)

Койчев Є. А., канд. мед. наук, асистент каф. хірургії № 1 з післядипломною підготовкою, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0212-0578](https://orcid.org/0000-0003-0212-0578)

Information about the authors:

Nikitenko R. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery 1, Odesa National Medical University, Ukraine.

Zaporozhan V. M., MD, PhD, DSc, Professor, Odesa National Medical University, Academician of the NAMS of Ukraine.

Vorotintseva K. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery 1, Odesa National Medical University, Ukraine.

Koichev Ye. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Surgery 1, Odesa National Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Трансанальні ендоскопічні операції при пухлинах прямої кишки / В. В. Грубнік, Р. П. Никитенко, С. П. Дягтяренко, В. В. Грубнік. *Клінічна хірургія*. 2019. Т. 86, № 3. С. 15-18. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.03.15>
- [2] Ускладнення трансанальної ендоскопічної резекції при раку прямої кишки / Р. П. Нікітенко, К. О. Воротишцева, С. П. Дягтяренко, О. М. Степановичус. *Клінічна хірургія*. 2021. Т. 88, № 11-12. С. 11-14. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.11-12.11>
- [3] Multimedia article. Lateral lymph node dissection with preoperative chemoradiation for locally advanced lower rectal cancer through a laparoscopic approach / T. Konishi et al. *Surgical endoscopy*. 2011. Vol. 25, Iss. 7. P. 2358-2359. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1531-y>
- [4] Metastases to retroperitoneal or lateral pelvic lymph nodes indicated unfavorable survival and high pelvic recurrence rates in a cohort of 102 patients with low rectal adenocarcinoma / C. A. Quadros et al. *Journal of surgical oncology*. 2012. Vol. 106, Iss. 6. P. 653-658. <https://doi.org/10.1002/jso.23144>
- [5] Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy / E. Lezoche et al. *The British journal of surgery*. 2012. Vol. 99, Iss. 9. P. 1211-1218. <https://doi.org/10.1002/bjs.8821>
- [6] Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference / M. Morino et al. *Surgical endoscopy*. 2015. Vol. 29, Iss. 4. P. 755-773. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4067-3>
- [7] Middle rectal artery: myth or reality? Retrospective study with CT angiography and digital subtraction angiography / T. Bilhim et al. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*. 2013. Vol. 35, Iss. 6. P. 517-522. <https://doi.org/10.1007/s00276-012-1068-y>
- [8] Transanal endoscopic microsurgery for rectal neoplasms. How I do it / M. E. Allaix et al. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2013. Vol. 17, Iss. 3. P. 586-592. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2060-x>
- [9] TEM and conventional rectal surgery for T1 rectal cancer: a meta-analysis / Y. Wu et al. *Hepato-gastroenterology*, 2011. Vol. 58, Iss. 106. P. 364-368.
- [10] S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021-022. Erstauflage 2015 [S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022] / U. Denzer et al. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2015. Vol. 53, Iss. 12. P. E1-E227. <https://doi.org/10.1055/s-0041-109598>
- [11] Chirurgische Proktologie / B. Mölle, A. Ommer, J. Lange, J. Girona. Berlin ; New York : Springer, 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-54682-6>
- [12] Endoscopic full-thickness resection in the colorectum with a novel over-the-scope device: first experience / A. Schmidt et al. *Endoscopy*. 2015. Vol. 47, Iss. 8. P. 719-725. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391781>
- [13] Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer / T. Watanabe et al. *International journal of clinical oncology*. 2018. Vol. 23, Iss. 1. P. 1-34. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1101-6>
- [14] Disease-free Survival and Local Recurrence After Laparoscopic-assisted Resection or Open Resection for Rectal Cancer: The Australasian Laparoscopic Cancer of the Rectum Randomized Clinical Trial / A. R. L. Stevenson et al. *Annals of surgery*. 2019. Vol. 269, Iss. 4. P. 596-602. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003021>
- [15] Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases / M. Penna et al. *Annals of surgery*. 2017. Vol. 266, Iss. 1. P. 111-117. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001948>
- [16] Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy / J. J. Smith et al. *JAMA oncology*. 2019. Vol. 5, Iss. 4. P. e185896. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5896>
- [16] laparoscopic approach. *Surgical endoscopy*, 25(7), 2358-2359. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1531-y>
- [4] Quadros, C. A., Falcão, M. F., Carvalho, M. E., Ladeia, P. A., & Lopes, A. (2012). Metastases to retroperitoneal or lateral pelvic lymph nodes indicated unfavorable survival and high pelvic recurrence rates in a cohort of 102 patients with low rectal adenocarcinoma. *Journal of surgical oncology*, 106(6), 653-658. <https://doi.org/10.1002/jso.23144>
- [5] Lezoche, E., Baldarelli, M., Lezoche, G., Paganini, A. M., Gesuita, R., & Guerrieri, M. (2012). Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *The British journal of surgery*, 99(9), 1211-1218. <https://doi.org/10.1002/bjs.8821>
- [6] Morino, M., Risio, M., Bach, S., Beets-Tan, R., Bujko, K., Panis, Y., Quirke, P., Rembacken, B., Rullier, E., Saito, Y., Young-Fadok, T., Allaix, M. E., European Association for Endoscopic Surgery, & European Society of Coloproctology (2015). Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surgical endoscopy*, 29(4), 755-773. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4067-3>
- [7] Bilhim, T., Pereira, J. A., Tinto, H. R., Fernandes, L., Duarte, M., O'Neill, J. E., & Pisco, J. M. (2013). Middle rectal artery: myth or reality? Retrospective study with CT angiography and digital subtraction angiography. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*, 35(6), 517-522. <https://doi.org/10.1007/s00276-012-1068-y>
- [8] Allaix, M. E., Arezzo, A., Aroffo, S., Caldart, M., Rebecchi, F., & Morino, M. (2013). Transanal endoscopic microsurgery for rectal neoplasms. How I do it. *Journal of gastrointestinal surgery*, 17(3), 586-592. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2060-x>
- [9] Wu, Y., Wu, Y. Y., Li, S., Zhu, B. S., Zhao, K., Yang, X. D., & Xing, C. G. (2011). TEM and conventional rectal surgery for T1 rectal cancer: a meta-analysis. *Hepato-gastroenterology*, 58(106), 364-368.
- [10] Denzer, U., Beilenhoff, U., Eickhoff, A., Faiss, S., Hüttl, P., In der Smitten, S., Jakobs, R., Jenssen, C., Keuchel, M., Langer, F., Lerch, M. M., Lynen Jansen, P., May, A., Menningen, R., Moog, G., Rösch, T., Rosien, U., Vowinkel, T., Wehrmann, T., Weickert, U., ... Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (2015). S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021-022. Erstauflage 2015 [S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 53(12), E1-E227. <https://doi.org/10.1055/s-0041-109598>
- [11] Mölle, B., Ommer, A., Lange, J., & Girona, J. (2018). *Chirurgische Proktologie*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-54682-6>
- [12] Schmidt, A., Bauerfeind, P., Gubler, C., Damm, M., Bauder, M., & Caca, K. (2015). Endoscopic full-thickness resection in the colorectum with a novel over-the-scope device: first experience. *Endoscopy*, 47(8), 719-725. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1391781>
- [13] Watanabe, T., Muro, K., Ajioka, Y., Hashiguchi, Y., Ito, Y., Saito, Y., Hamaguchi, T., Ishida, H., Ishiguro, M., Ishihara, S., Kanemitsu, Y., Kawano, H., Kinugasa, Y., Kokudo, N., Murofushi, K., Nakajima, T., Oka, S., Sakai, Y., Tsuji, A., Uehara, K., ... Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) (2018). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology*, 23(1), 1-34. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1101-6>
- [14] Stevenson, A. R. L., Solomon, M. J., Brown, C. S. B., Lumley, J. W., Hewett, P., Clouston, A. D., Gebbski, V. J., Wilson, K., Hague, W., Simes, J., & Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG) ALaCaRT investigators (2019). Disease-free Survival and Local Recurrence After Laparoscopic-assisted Resection or Open Resection for Rectal Cancer: The Australasian Laparoscopic Cancer of the Rectum Randomized Clinical Trial. *Annals of surgery*, 269(4), 596-602. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003021>
- [15] Penna, M., Hornpess, R., Arnold, S., Wynn, G., Austin, R., Warusavithame, J., Moran, B., Hanna, G. B., Mortensen, N. J., Tekkis, P. P., & TaTME Registry Collaborative (2017). Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Annals of surgery*, 266(1), 111-117. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001948>
- [16] Smith, J. J., Strobom, P., Chow, O. S., Roxburgh, C. S., Lynn, P., Eaton, A., Widmar, M., Ganesh, K., Yaeger, R., Cercek, A., Weiser, M. R., Nash, G. M., Guillem, J. G., Temple, L. K. F., Chhalasani, S. B., Fuqua, J. L., Petkovska, I., Wu, A. J., Reyngold, M., Vakiani, E., ... Paty, P. B. (2019). Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA oncology*, 5(4), e185896. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5896>

References

- [1] Grubnik, V. V., Nikitenko, R. P., Degtyarenko, S. P., & Grubnik, V. V. (2019). Transanalni endoskopichni operatsii pry rektalnykh pukhlunakh [Transanal endoscopic operations in rectal tumors]. *Klinichna khirurgiia*, 86(3), 15-18. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.03.15>
- [2] Nikitenko, R. P., Vorotyntseva, K. O., Degtyarenko, S. P., & Stepanovichus, O. M. (2021). Uskladnennia transanalnoi endoskopichnoi rezeksii pry raku priamoi kyshky [Complications of transanal endoscopic resection in cancer recti]. *Klinichna khirurgiia*, 88(11-12), 11-14. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.11-12.11>
- [3] Konishi, T., Kuroyanagi, H., Oya, M., Ueno, M., Fujimoto, Y., Akiyoshi, T., Yoshimatsu, H., Watanabe, T., Yamaguchi, T., & Muto, T. (2011). Multimedia article. Lateral lymph node dissection with preoperative chemoradiation for locally advanced lower rectal cancer through a

Study of acute toxicity of new thiophene-containing derivatives of 1,2,4-triazole

A.V. Khilkovets *^{B,C,D}, I. M. Bilai ^{A,E,F}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Key words:

acute toxicity, rats, 1,2,4-triazole derivatives.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (1), 46-49

*E-mail:
nastia010792@ukr.net

Acute toxicity studies are an integral part of preclinical studies of any new biologically active compound. It should be noted that it is this stage of research that is crucial regarding the possibility of further use of a pharmacologically active substance as a drug. This indicator also helps to determine the initial dose for clinical trials and establish a range of potentially safe doses. The data obtained will help determine the direction of new chemical syntheses, replenish the relevant libraries in silico, as well as reveal many other fundamentally important parameters that characterize the interaction in the compound – living organism system.

The aim of this research is to study the acute toxicity of 2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)sodium acetate.

Materials and methods. Previously, a prediction was made using the GUSAR computer program, which helped determine the dose intervals. Acute toxicity was determined by the experimental method of Kerber in vivo using white nonlinear Wistar rats. The rats were weighed, labeled, and divided into five groups of six individuals of each.

Results. After the introduction of compound moving activity decreased, drowsiness, pupil miosis, and thirst were observed. In the fifth group, with the maximum dilution, all rats died within two hours after administration of the test compound. During the death, convulsions were observed. In the fourth group five animals died, and in the third – two rats died. In the first two groups, all the rats survived. During follow-up, the animals behaved normally. Based on the results of the research, calculations were made and the LD₅₀ indicator was determined.

Conclusions. According to the results, the studied compound belonged to the V class of toxicity (almost non-toxic), and the resulting LD₅₀ value was 1125 mg/kg. This indicator confirmed the prospects for further study of this compound.

Ключові слова:
гостра токсичність,
щури, похідні
1,2,4-тріазолу.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 1(136).
С. 46-49

Вивчення гострої токсичності нових тіофен-вмісних похідних 1,2,4-тріазолу

А. В. Хільковець, І. М. Білай

Дослідження гострої токсичності – невід’ємний етап доклінічних досліджень будь-якої нової біологічно активної сполуки. Саме цей етап дослідження має вирішальне значення щодо можливості наступного використання фармакологічно активної речовини як лікарського засобу. Цей показник допомагає також визначитися з початковою дозою для клінічних досліджень і встановити діапазон потенційно безпечних доз. Результати допоможуть визначитися зі спрямованістю нових хімічних синтезів, поповнити відповідні бібліотеки in silico, а також розкрити інші принципово важливі параметри, що характеризують взаємодію в системі сполука – живий організм.

Мета роботи – дослідження гострої токсичності 2-((4-феніл-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат натрію.

Матеріали та методи. Попередньо здійснили прогнозування з використання комп’ютерної програми GUSAR, що допомогло визначитися з інтервалами доз. Гостру токсичність визначали за допомогою експериментального методу Кербера in vivo, використали білих нелінійних щурів лінії Вістар. Щурів зважили, промаркували та поділили на п’ять груп по 6 особин у кожній.

Результати. Після введення сполуки рухова активність щурів знижувалася, спостерігали сонливість, міоз зиниць і спрагу. В п’ятій групі (з максимальним розведенням) усі щури загинули в період близько 2 годин після введення досліджуваної сполуки, під час загибелі спостерігали судоми. В четвертій групі загинули 5 особин, у третій – 2 щури. В перших двох групах усі тварини вижили. Під час наступного спостереження щури поводити себе нормально. За результатами досліджень здійснили розрахунки, визначили показник LD₅₀.

Висновки. Встановили, що досліджувана сполука належить до V класу токсичності (практично нетоксичні), показник LD₅₀ становить 1125 мг/кг. Це обґрунтовує перспективність продовження вивчення цієї сполуки.

The accelerated development of the chemical industry is explained by the desire to compensate for the lack of natural materials that are traditionally used. Also, the rapid development is explained by the need to create new synthetic substances that are superior to natural compounds in consumer properties or differ in a wider range of applications. In today’s completely natural conditions, continuous population growth has its downside, namely, an increase in the degree of negative impact on the environment. Currently, a significant part of humanity is more or less exposed to

various chemical compounds. They enter the body with air, water, and food, and of course in the form of medicines [1,2]. An obvious consequence of this effect was an increase in the incidence rate, especially associated with drug poisoning, impaired immune status, and so on. Therefore, the most important requirement for newly synthesized compounds is their low, acceptable degree of toxicity.

Taking into account the work of scientists at our university and foreign scientists, it can be concluded that derivatives of 1,2,4-triazole are low-toxic or practically non-toxic

compounds [3,4]. This fact is undoubtedly convincing when choosing a "molecular framework" for obtaining new promising heterocyclic compounds. To date, a considerable number of these derivatives have been obtained, which are used in numerous industries, pharmacies, and veterinary medicine [5]. A striking example is morpholinium-3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate, which later became known as Thiotriazoline. To date, Thiotriazoline has a wide spectrum of use in the treatment of diseases in neurology, surgery, cardiology, ophthalmology, gynecology, and urology [6].

A team of Ukrainian scientists continues to study Thiotriazoline as a means of combating today's current disease – COVID-19 [7]. Another significant scientific discovery among 1,2,4-triazole derivatives is the drug Angiolin ((S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate) which has high prospects in ophthalmology and cardiology [8,9]. It should be noted that the compounds mentioned above belong to the V class of toxicity (almost non-toxic substances). But the search continues in the future because science is progressing.

Traditionally, the detection of the degree of toxicity is carried out experimentally on laboratory animals. Toxicological testing is a long-term process, an alternative to which can be non-experimental screening using expert systems. These systems are based on previously identified quantitative structure-toxicity patterns for already known compounds and allow predicting toxic properties for new, not yet synthesized chemical compounds. Taking into account all the possibilities of the present and biotic norms, we analyzed a number of compounds and selected one for the study of acute toxicity in vivo.

Aim

The aim of our work is to determine acute toxicity in vivo for the previously obtained compound XPI I-28, namely 2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)sodium acetate.

Materials and methods

The studied compound was obtained at the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University (ZSMU) as part of the planned thesis work under the supervision of Professor V. V. Parchenko (Fig. 1).

The research was conducted in accordance with the national "general ethical principles of animal experiments" (Ukraine, 2001), which is consistent with the provisions of the "European Convention for the protection of vertebrates used for experiments and other scientific purposes" (Strasbourg, France, 1985), as well as in accordance with the EU Council Directive [10].

To determine dose levels, the GUSAR (General unlimited Structure-Activity Relationships) program performed computer prediction of acute toxicity. The specified GUSAR computer program is designed to build models of quantitative dependencies between the structure and various properties of organic molecules. GUSAR uses QNA (Quantitative neighbors of Atoms) descriptors, some physical-chemical descriptors, and (as additional parameters) the results of predicting

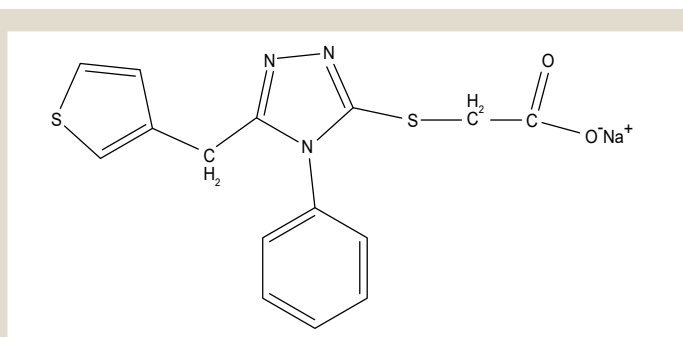


Fig. 1. Sodium 2-((4-phenyl-5-(thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.

3,663 types of activity by the PASS program. When predicting the LD₅₀ value for the analyzed compound, it is estimated that it falls within the scope of the QSAR model. Computer prediction of acute toxicity was carried out according to the structural formula in the Internet version of the GUSAR-online program. According to the received online prediction data, the average lethal dose of LD₅₀ for the tested compound XPI I-28 had the following values: with intraperitoneal administration – 681.6 mg/kg, intravenously – 183.3 mg/kg, orally – 752.7 mg/kg, and subcutaneously – 468.7 mg/kg.

The study of acute toxicity of a water-soluble compound was carried out in accordance with the recommendations of O. V. Stefanov [11]. The determination of acute toxicity parameters (LD₅₀) was calculated by the Kerber method in modifications of A. O. Loyt and M. F. Savchenkov. The research was carried out jointly with the staff of the ESMLC with the vivarium of ZSMU.

For this, six groups were formed, one of which was a control group. Each group consisted of six non-linear white rats. The rats were weighed and labeled. An aqueous solution of the test compound was administered to animals on an empty stomach intraperitoneally.

During the experiments, feeding and maintenance conditions were maintained, and water intake was not restricted. Rats were monitored for 14 days from the moment of administration of the substance. During the observation, their behavior, general condition, the clinical picture of poisoning, attitude to food, the condition of the coat, and visible mucous membranes were taken into account. Body weight control was performed on the day of administration of the substance, as well as on days 3, 7, and 14.

Results

According to the results of the study, it was found that the compound XPI I-26 when administered intraperitoneally caused the death of rats. General information on the dose, weight, and death of animals is given below (Table 1).

During the experiment, it was found that the highest dose of 3000 mg/kg caused the death of all rats within two hours after administration. Abdominal breathing, drowsiness, loss of pain reflex, atypical ways of movement (convulsions), and prostration were noted during clinical observations of animals. The death of animals was accompanied by tonic-clonic convulsions lasting up to one minute.

A dose of 1500 mg/kg also caused suppression of the general condition of the rats, as well as a decrease in appetite and motor activity. Diaphragmatic breathing and

Table 1. Characteristics of the material under study

Dose, mg/kg	Cipher	Weight, g	Volume, ml	Time of death
200	DS-I	302	3.0	
	DS-II	277	2.8	
	DS-III	280	2.8	
	F-I	292	2.9	
	F-II	271	2.7	
	F-III	264	2.6	
500	DS-I	348	3.5	
	DS-II	243	2.4	
	DS-III	331	3.3	
	F-I	212	2.1	
	F-II	313	3.1	
	F-III	276	2.8	
700	DS-I	270	2.7	
	DS-II	250	2.5	
	DS-III	238	2.4	10:10
	F-I	197	1.9	
	F-II	240	2.4	
	F-III	390	3.9	12:34
1500	DS-I	282	2.8	10:45
	DS-II	324	3.4	12:30
	DS-III	282	2.8	
	F-I	228	2.3	11:10
	F-II	259	2.6	10:30
	F-III	255	2.5	11:11
3000	DS-I	260	2.6	10:50
	DS-II	301	3.0	11:30
	DS-III	219	2.2	10:55
	F-I	240	2.4	10:57
	F-II	197	2.0	11:01
	F-III	219	2.2	10:55

Table 2. Toxicity results

Dose, mg/kg	n, alive pieces	n ₂ , died pieces	n pieces	e, interval mg/kg	n × e ₁	LD ₁₀₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg
200	6	0	0	200	0	3000	1125
500	6	0	0	300	0		
700	4	2	1	200	200		
1500	1	5	3.5	800	2800		
3000	0	6	5.5	1500	8250		

Table 3. Dynamics of rat body mass (g), V ± m

Animal groups	Observation period			
	Outgoing data	3 rd day	7 th day	14 th day
Intact control	273.00 ± 20.83	274.00 ± 20.38	274.00 ± 20.26	274.00 ± 20.64
200 mg/kg	281.00 ± 13.91	276.00 ± 14.81*	278.00 ± 14.89*	279.00 ± 15.13
500 mg/kg	287.1 ± 52.9	281.00 ± 55.00*	284.00 ± 52.68*	284.00 ± 53.12*
700 mg/kg	264.00 ± 32.5	210.00 ± 20.07	219.00 ± 20.30	220.00 ± 21.07
1500 mg/kg	271.00 ± 32.5	–	–	–
3000 mg/kg	–	–	–	–

*: reliability relative to the initial data, according to the Student's t-criterion, P ≥ 0.05.

prostration (abdominal position) were observed in animals in this group. Miosis, narrowing of the pupils regardless of the presence of light, was also detected. In this group, five animals out of six died, during the death of which convulsions were also observed.

Among the animals that received a dose of 700 mg/kg in the first hours after administration, one animal died,

during the death of which convulsions were not observed. The rats were depressed and sedentary, and their appetite was reduced during the first day of observation.

As a result of monitoring animals that received a dose of 500 mg/kg and 200 mg/kg, signs of intoxication and animal death were not been. The general condition of the rats was satisfactory, behavior changes were not detected, the rats' appetite and thirst did not change, and seizures were not observed.

Based on the data obtained during the experiment, the average annual dose was calculated by the method of Kerber in the modification of A. O. Loyt and M. F. Savchenkov, according to the formula:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum \bar{n} \times e}{n}$$

According to calculations (Table 2), the compound XPI I-28 belonged to the V Class of toxicity. It was practically non-toxic since LD₅₀ was equal to 1125 mg/kg. It was in the range of 1001–3000 mg/kg when administered intraperitoneally. The dynamics of weight in surviving rats is shown in Table 3. Rat body weight changed most significantly at a dose of 700 mg/kg on days 3, 7, and 14 (20.45 %, 17.04 %, and 16.60 % relative to the initial data). To a lesser extent, changes were observed at a dose of 500 mg/kg on all days of follow-up. In the group of rats that were given a dose of 200 mg/kg, the body weight of rats did not change significantly, namely within 1 % relative to the initial data.

The picture of acute poisoning of animals that received a toxic dose of the test substance during intraperitoneal administration was characterized by lethargy, passivity, and polydipsia in all rats. After a few minutes, Cheyne-Stokes breathing and inactivity worsened. After 2 hours, breathing became barely noticeable, and weak, movements were not been. Animals, that received intermediate doses of the test substance and survived up to 14 days, experienced lethargy, passivity, and polydipsia for 12 hours. Cheyne-Stokes breathing occurred due to a violation of blood supply and a decrease in excitability of the respiratory center. After 36 hours, the symptoms gradually began to subside, until they completely disappeared. The rats breathing returned to normal, motor activity resumed, and a healthy appetite appeared after 72 hours later on the drug was administered.

It was pronounced fullness of the peritoneal vessels, full-blooded liver, light brown color, soft consistency, and rounded edges of the liver after an anatomical autopsy of dead rats from all groups that were intragastrical injected with the test substance. The gastric mucosa was hyperemic and swollen. On the cut was a shiny fabric. Portal tracts are swollen, and it showed the fullness of the central interlobular veins. Brain-no visible changes, small hemorrhages, vessels of the cerebellum and trunk are dilated, full-blooded. The thymus was moderately flabby, pale pink. The bladder was full. The small intestine was filled with contents, the descending colon was swollen. Kidneys with visible external did not change. In the heart of dead animals, the ventricles were dense in the stage of contraction, the blood vessels of the arterial and venous bed were full-blooded, and there was a small accumulation of blood in the pericardial space.

Discussion

The data obtained on the acute toxicity of 2-((4-phenyl-5-(thiophene-3-ylmethyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)sodium acetate did not contradict the data of other researchers. Thus, the study of the acute toxicity of the drug Thiotriazoline showed that it had low toxicity with different routes of administration to four animal species, and the drug belonged to the V class of toxicity (almost non-toxic substances). When administered to mice, its LD₅₀ was 6500 mg/kg with intragastric and 2350 mg/kg with intramuscular administration.

In rats, LD₅₀ with intragastric administration – 10300 mg/kg, intravenous – 890 mg/kg and intramuscular – 5150 mg/kg. In dogs and rabbits, LD₅₀ with intravenous administration is more than 2000 mg/kg, and with intramuscular administration is 2500 mg/kg. This is due to the fact that the structure of 1,2,4-triazole was closely related to some nuclear transcription factors capable of regulating gene expression.

1,2,4-Triazoles were involved in energy and protein metabolism [12]. We attempted to modify the Thiotriazoline molecule by replacing substituents in the 5 positions of methyl with thiophene-3-ylmethyl and in the 4 position by changing hydrogen to a phenyl group in order to increase the safety profile of a potential medicinal substance. Obtaining a new molecule led to a decrease in toxicity compared to Thiotriazoline but did not exceed the safety parameters of Angiolin. Thus, after addition of the aromatic heterocycle of thiophene in the fifth position significantly reduced the acute toxicity of the compound.

Conclusions

According to the results, the studied compound belonged to the V class of toxicity (almost non-toxic), and the resulting LD₅₀ value was 1125 mg/kg. This indicator confirmed the prospects for further study of this compound.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.10.2022
Після доопрацювання / Revised: 01.12.2022
Прийнято до друку / Accepted: 07.12.2022

Information about authors:

Khilkovets A. V., PhD-student of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Assistant of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7401-9458](https://orcid.org/0000-0001-7401-9458)

Bilal I. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-7574-4093](https://orcid.org/0000-0002-7574-4093)

Відомості про авторів:





Хільковець А. В., очний аспірант каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, асистент каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Білай І. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- [1] Liu, Z., Dang, K., Gao, J., Fan, P., Li, C., Wang, H., Li, H., Deng, X., Gao, Y., & Qian, A. (2022). Toxicity prediction of 1,2,4-triazoles compounds by QSTR and interspecies QSTR models. *Ecotoxicology and environmental safety*, 242, 113839. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113839>
- [2] Opsomer, T., & Dehaen, W. (2022). 1,2,4-Triazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV* (pp. 78-121). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-409547-2.14854-1>
- [3] Shcherbyna, R. O., Danilchenko, D. M., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, E. H., Hromykh, N. A., & Lyholat, Y. V. (2017). Studying Of 2-((5-R-4-R-1-4H-1,2,4-Triazole-3-Yl)Thio)Acetic Acid Salts Influence On Growth And Progress Of Blackberries (KIOVA Variety) Propagules. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, 8(3), 975-979.
- [4] Kaplaushenko, A. H., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Darii, K. V. (2008). Syntez i hostra toksychnist soi 2-[(5-R-4-R-1-2,4-triazol-3-ylthio)-2-(karboksymetylthio)karbonotioil] hidrazynoatsetatnykh kyslot [Synthesis and acute toxicity of salts of 2-[(5-R-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)-2-(carboxymethylthio)-carbonothioyl]hydrazinoacetate acids]. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 21, (Vol. 2, pp. 87-92). [in Ukrainian].
- [5] Bigdan, O. (2021). Toxicity of Substance BKP-115 on Rats and Mice of Both Sexes at Long Term Intragastric Introduction. *Archives of Pharmacy Practice*, 12(2), 6-11. <https://doi.org/10.51847/v8mj5iqgt>
- [6] 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), 119-128. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.1.155856>
- [7] Belenichev, I., Kucherenko, L., Pavlov, S., Bukhtiyarova, N., Popazova, O., Derevianko, N., & Nimenko, G. (2022). Therapy of post-COVID-19 syndrome: improving the efficiency and safety of basic metabolic drug treatment with tiazotic acid (thiotriazoline). *Pharmacia*, 69(2), 509-516. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e82596>
- [8] Belenichev, I., Kucherenko, L., Nagomaya, E., Mazur, I., Bidnenko, A., Bukhtiyarova, N., & Avramenko, N. (2015). Functional nitric oxide conjugate systems state/restored heart thiols of rats in modeling isadrine-pituitrin's myocardial infarction using metabolite-tropic cardioprotector "Angiolin". *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 4(1), 15-21. <https://doi.org/10.5455/2319-2003.ijbcp20150238>
- [9] Belenichev, I. F., Aliyeva, E. G., Kamyshny, O. M., Bukhtiyarova, N. V., Ryzhenko, V. P., & Gorchakova, N. O. (2022). Pharmacological Modulation of Endogenous Neuroprotection after Experimental Prenatal Hypoxia. *Neurochemical Journal*, 16(1), 68-75. <https://doi.org/10.1134/s1819712422010044>
- [10] (1999). Direktiva Soveta ES o sblizenii zakonov, postanovlenii i administrirovanie polozhenii gosudarstv ES po voprosam zashchity zhyvotnykh, ispol'zuemykh dlya eksperimental'nykh i drugikh nauchnykh tselei (86/609/EEC) [Directive of the Council of the EU on the convergence of laws, decrees and administrations of the EU states on the protection of animals used for experimental and other scientific purposes (86/609/EEC)]. In N. A. Lyapunov, V. A. Zagorii, V. P. Georgievskii, & E. P. Bezuglaya (Eds.), *Nadlezhashchaya proizvodstvennaya praktika lekarstvennykh sredstv* [Appropriate production practice of medicinal products] (pp. 508-545). Morion. [in Russian].
- [11] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia liikarskykh zasobiv* [Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations]. Kyiv: Avicena. [in Ukrainian].
- [12] Bak, P. G., Belenichev, I. F., Kucherenko, L. I., Abramov, A. V., & Khromylova, O. V. (2021). Morpho-functional indicators changes of rats' myocardium in experimental doxorubicin-induced chronic heart failure and its pharmacological modulation with new 4-amino-1,2,4-triazole derivative. *Pharmacia*, 68(4), 919-925. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e75298>

The role of periodontal pathology and oral cavity condition in the occurrence of general somatic diseases

Z. M. Honta  *A,D,F, I. V. Shylivskiy  B,C,F, O. M. Nemesh  B,D,E, Kh. B. Burda  B,D

Danylo Halytsky Lviv National 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

Key words:

periodontal disease, generalized periodontitis, cardiovascular diseases, atherosclerosis, diabetes mellitus, gastrointestinal diseases.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (1), 50-55

*E-mail:
zoryanagonta@gmail.com

The aim of the study is a review of modern national and foreign literature on the influence of the oral cavity state and the pathology of periodontal tissues, in particular generalized periodontitis, on the occurrence and severity of the course of internal organ and body system diseases.

Inflammatory-dystrophic periodontal diseases lead to an increase in the level of chronic inflammatory agents due to the systemic spread of inflammatory mediators released during local tissue destruction, as well as the systemic spread of pathogenic microorganisms, which contributes to the development of cardiovascular diseases, atherosclerosis, pathological processes in the gastrointestinal tract, complicates the course of diabetes mellitus and respiratory diseases in patients with periodontal diseases. That is why the study on pathogenetic interrelations between periodontal diseases and comorbid conditions is an urgent problem of modern dentistry.

Conclusions. Given that certain extraoral pathologies arise as a result of damage by disseminated periodontopathogens, it is possible to provide new therapeutic opportunities to reduce the risk of developing comorbid conditions etiopathogenetically associated with generalized periodontitis.

The data of clinical and experimental studies that are presented in this literature review definitely show the need for timely treatment of periodontal diseases, which provides not only the health of the oral cavity, but also prevents the occurrence of general somatic diseases.

Ключові слова:

захворювання пародонта, генералізований пародонтит, кардіоваскулярні захворювання, атеросклероз, цукровий діабет, захворювання шлунково-кишкового тракту.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 1(136).
С. 50-55

Роль патології пародонта та стану ротової порожнини у виникненні загальносоматичних захворювань

З. М. Гонта, І. В. Шилівський, О. М. Немеш, Х. Б. Бурда

Мета роботи – огляд сучасної вітчизняної та закордонної фахової літератури щодо впливу стану порожнини рота та патології тканин пародонта, зокрема генералізованого пародонтиту, на виникнення та тяжкість перебігу захворювань внутрішніх органів і систем організму.

Запально-дистрофічні захворювання пародонта спричиняють підвищення рівня хронічних запальних агентів через системне поширення запальних медіаторів, що вивільнюються при місцевому руйнуванні тканин, а також при системному поширенні патогенних мікроорганізмів. Це зумовлює виникнення кардіоваскулярних захворювань, атеросклерозу, патологічних процесів у шлунково-кишковому тракті, ускладнює перебіг цукрового діабету та захворювань дихальної системи в пацієнтів із патологією пародонта. Саме тому дослідження патогенетичних взаємозв'язків захворювань пародонта та коморбідних станів є актуальною проблемою сучасної стоматології.

Висновки. Врахування того, що певні позаротові патології виникають внаслідок ураження дисемінованими пародонтопатогенами, може забезпечити нові терапевтичні можливості для зниження ризику виникнення коморбідних станів, етіопатогенетично пов'язаних із генералізованим пародонтитом.

Наведені в цьому огляді фахової літератури дані клінічних та експериментальних досліджень обґрунтовують необхідність своєчасного лікування захворювань пародонта, що сприяє не лише оздоровленню порожнини рота, але й запобігає виникненню загальносоматичних захворювань.

According to epidemiological studies, more than 95 % of the world population over 45 years suffer from periodontal disease, and among the people aged 31–44 years, the prevalence of periodontal pathology is more than 75 %, which indicates both a high morbidity rate and a significant reduction of patients' age [1].

In the structure of these diseases, 90 % of cases are inflammatory and dystrophic-inflammatory processes, which are usually quite often diagnosed in people aged 25–34 years.

It is worth noting a persistent tendency of dystrophic-inflammatory processes to prevail over inflammatory ones. In

other words, generalized periodontitis (GP) is and continues to be dominant in the spectrum of periodontal diseases, and according to the results of epidemiological studies, it affects from 92 % to 98 % of the population in different regions of Ukraine over the age of 40 years [2,3].

At the same time, more than half of the examined patients with GP have concomitant systemic diseases. And many authors have studied the influence of concomitant pathology on the severity of a periodontal pathology course [4–6]. But it is no less important to study the impact of periodontal diseases on the development and course of general somatic pathology.

Aim

The purpose of the work: a review of modern national and foreign literature on the influence of the oral cavity state and the pathology of periodontal tissues, in particular generalized periodontitis, on the occurrence and severity of the course of internal organ and body system diseases.

A study of adverse effects of oral cavity diseases on the general condition of the human body was found by scientists in the ancient manuscripts. Researchers come across references to the fact that strong teeth are a sign of good health [7]. In a work by W. Hunter (1900), a cause of developing various pathologies of the body was called "sepsis of the oral cavity". The later-developed theory of focal infection considered that pathogenic microorganisms from infected tissues of the oral cavity spread throughout the body through the bloodstream, as a result of which various diseases develop [8]. At first sight, it seems that periodontal tissues occupy a rather insignificant place in the human body and pathological processes that develop there can not significantly affect its general condition. However, this is far from the case, and researches of recent decades have shown that any (even quite insignificant) inflammatory process in the periodontium affects the general condition of the body. Interest in the systemic effects of periodontitis was renewed in the early 1990s with clinical case-control studies and other epidemiologic studies demonstrating statistically significant associations between the oral cavity condition and systemic diseases [9].

GP is one of the most severe diseases in terms of course and occurrence of complications among diseases of the oral cavity. Inflammatory-dystrophic diseases of the periodontium have a complex, multistage character of pathological changes with gradual involvement of periodontal tissue structures, resulting in clearly defined clinical manifestations with impairment of periodontal functions. Periodontal changes are chronic, and the anti-infection protection of the oral cavity is low. At the same time, immune reactions do not provide resistance to the infected periodontium and become the pathogenetic basis of chronic processes. Among the risk factors, a violation of the oral cavity microbiocenosis and an imbalance of immunocompetent body systems, insufficient antioxidant protection, disturbances of microcirculation and transcapillary exchange in peri-dental tissues have the decisive importance. Periodontal disease contributes to an increase in chronic inflammatory agents through the systemic spread of inflammatory mediators released during local tissue destruction, the immune-inflammatory response to periodontal pathogens, and the systemic spread of pathogenic microorganisms. Frequent exacerbations of the disease and early loss of the teeth have a significant influence on the adaptation mechanisms of the entire maxillofacial system and cause a work failure of all parts of the chewing system. The formation of food chewing inefficiency, constant attacks of microbial substances from inflammatory focus of periodontal tissues create a favorable basis for the development of chronic diseases of internal organs and systems, form the background for the development of microbial and tissue sensitization, severe allergy of the body, and start the mechanisms of autoimmune disorders [8,10,11].

Periodontal diseases affect not only physical health, but also the emotional and social state of a person. People

with anamnesis of GP show the signs of psycho-emotional stress as a result of aesthetic dissatisfaction with a smile and agnosia of the harmony of their appearance; the presence of discomfort manifests in the form of such symptoms as pain, bad breath, burning and gingival bleeding, lack of teeth, that generally reduce the quality of the patients' life. An aesthetic dissatisfaction with the state of periodontal tissues and dentition defects begins to dominate in the human consciousness, which worsens the quality of the life and makes impossible the normal integration in society [12,13]. Functional and organic disorders (neurasthenia, autonomic dystonia, etc.) characterized by a decrease in inhibitory processes and an increase in excitation processes were found in the majority of patients with GP [14].

Choi H. M. and co-authors (2015) studied the effect of oral hygiene on the level of blood pressure among 19,560 adults from the nationally representative KNHANES survey in 2008–2010. The analysis showed that individuals with poor oral hygiene had a higher incidence of arterial hypertension (AH) even before the development of periodontitis. The authors proposed to consider the state of oral hygiene as an independent indicator of the risk for developing AH, and hygienic care of the oral cavity – as an important preventive measure or the degree of control for the development of AH [15]. These data were confirmed by researches T. I. Vivcharenko and M. M. Rozhko (2016), who examined the oral cavity state in patients with stage II AH in combination with GP and did not find those with a good level of hygiene, while unsatisfactory hygiene was diagnosed in 40.0 %, poor – in 30.0 % of the examined [16].

The development of dental plaque (or biofilm) is one of the important mechanisms of bacterial persistence in the oral cavity in periodontal diseases. Supragingival biofilm consists mainly of gram-positive microorganisms: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Lactobacilli*; while subgingival – from gram-negative: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Campylobacter spp.*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*. In both cases, an accumulation of cells can generate high concentrations of metabolites (hydrogen peroxide, acids, ammonia, oxidants, etc.) that affect the species composition both within the microcolony and the organism as a whole [9,15,17].

In modern scientific studies, the role of oral microflora and GP as risk factors for cardiovascular diseases (CVD) is widely discussed [18–20]. In patients with chronic GP, the risk of CVD occurrence is significantly higher than that in patients with periodontal health. The results of studies on three proteins of the acute phase of inflammation (ceruloplasmin, α 1-antitrypsin and orosomucoid) in oral fluid and blood plasma in periodontitis and myocardial infarction showed the parallelism of their changes. Authors [19] selected two main mechanisms that determined the importance of chronic GP as a risk factor for CVD: bacterial and atherosclerotic. Periodontopathogens increased the secretion of cytokines, which induced the synthesis of acute phase proteins and infected the endothelium and atherosclerotic vascular plaques, contributing to myocardial ischemia. The importance of prevention and treatment for periodontitis in reducing the prevalence of CVD was emphasized. The mechanism of the involvement of individual organs in

the systemic inflammatory response in periodontal pathology and its local manifestations require attention and further research in clinical dentistry [20].

The interest in this issue has increased in connection with the advent of the so-called “unified theory of atherogenesis” in recent years, which views atherosclerosis, having a leading role in the CVD development, as an immune-inflammatory process. The European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society updated recommendations on the prevention of CVD in clinical practice, the problem of the dystrophic-inflammatory periodontal disease presence in patients with CVD and its possible relationship with the probability of the risk for adverse cardiovascular events was separately considered [21].

Chronic inflammatory-dystrophic diseases of the periodontium are viewed as a risk factor for the development of a systemic inflammatory response, which is the basis of vascular atherosclerosis. Agreement on periodontitis and atherosclerotic CVD, published in the American Journal of Cardiology and in the Journal of Periodontology, recommends informing patients with moderate and severe GP about the possible increased risk for CVD and the need to undergo a cardiac examination [22,23]. Dietrich T. and co-authors (2013) analyzed epidemiological data on the relationship between periodontal diseases and cardiovascular pathology [24]. And they proved the increased risk for CVD in patients with periodontal diseases under the age of 65 years. Madrid C. and co-authors (2009) affirm that periodontal diseases are characterized by inflammation and destructive changes and are one of the risk factors for the development of the systemic inflammatory response, that promotes to vascular damage and the development of atherosclerosis [25].

The scientists consider periodontal bacteria as factors of atherosclerosis and CVD due to the translocation of oral cavity bacteria into atherosclerotic plaque. Serra e Silva Filho W. and co-authors (2014) investigated the microbial species of periodontal pockets and atherosclerotic plaques and found 17 identical phylotypes, which were viewed by the authors as a bacterial translocation between the microflora of coronary arteries and periodontal pockets [6]. A similar possibility was also demonstrated in a study of E. Kozarov, who revealed viable *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) from an atherosclerotic plaque [26].

A number of authors emphasize that a similarity between the pathogenetic mechanisms of the periodontitis and CVD development is related to the ability of microorganisms and their endotoxins to cause inflammatory reactions, hemodynamic disturbances and metabolic tissue damage. An infected periodontium increases the risk of common pathological conditions by an involvement in the pathogenesis of the disease or by being a constant source of pathogenic microflora [27].

According to a number of authors, a damage to the internal organs and body systems is accompanied by pathological changes in the oral cavity, which become a source of chronic infection and lead to a dysfunction of the gastrointestinal tract [28,29]. On the other hand, inflammatory and destructive processes in the maxillofacial system, as a result of periodontitis, lead not only to the loss of teeth and a decrease in chewing function, but also to the secretory-motor dysfunction of the digestive system organs [30].

About 20 types of bacteria belong to periodontopathogens, which are separated into two groups according to the degree of virulence. The 1st group includes bacteria directly related to the disease progression, and the 2nd group includes bacteria that play the secondary role in the development of periodontal diseases. One of the main etiological factors of the gastrointestinal tract and oral cavity diseases is *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), which colonizes very different parts of the oral cavity: periodontal pockets, mucous membrane of the tongue and cheeks, and oral and gingival fluid.

In line with epidemiological studies, more than 50 % of the adult population is infected with *H. pylori*, and the frequency of this bacterium detection in the gastrointestinal tract correlates with the socioeconomic status of the population and increases with age [31]. It has been found that the presence of *H. pylori* in the oral cavity significantly worsened the state of its hygiene. It has been proven that patients with *H. pylori* associated with gastrointestinal tract pathology were more likely to have catarrhal gingivitis and GP [32,33]. The prevalence of GP in patients with peptic ulcer disease of the stomach and duodenum in the presence of *H. pylori* is 94.6 %. Ryabokon E. N. and co-authors (2013) [34] came to the conclusion that the alterative processes occurring in the periodontium due to GP on the background of peptic ulcer disease created conditions for the contamination of periodontal pockets with *H. pylori*. And as a result, the latter turn into a permanent source of infection of the lower gastrointestinal tract. Scientists have repeatedly pointed out the ineffectiveness of eradication therapy aimed at destroying *H. pylori* in the stomach without neutralizing the pathogen persisting in the oral cavity. It has been scientifically proven that the simultaneous therapy of peptic ulcer disease and GP with the use of anti-*Helicobacter pylori* drugs in the schemes of complex treatment of GP resulted in a stabilization of periodontal status [35].

P. gingivalis found in periodontal pockets is a gram-negative obligate anaerobe that is capable of expressing specific virulence factors, gingipains, tetratricopeptide repeat sequence protein, including trichoderma, extracellular polysaccharides, lipopolysaccharides, hemoglobin uptake system, etc. A coactivation of gingipains with lipopolysaccharides leads to a disruption of the immune protection functions of periodontal tissues and causes the development of inflammation, destruction of the periodontium and the bone [34–36].

It has also been proven that *P. gingivalis* mediates a local inflammatory process in the periodontium with further adhesion and penetration into the deeper structural elements of the periodontium. At the same time, there are violations of normal physiological metabolism and a suppression of proteases involved in apoptosis, which are potential risk factors for the development of cancer. The development of neoplastic processes of the gastrointestinal tract is characterized by a high degree of comorbidity and mortality on the background of an unsatisfactory level of early diagnosis and high cost of treatment. The scientists have established a certain relationship between the tooth loss and the risk for developing gastrointestinal cancer, that was expressed by the dose-effect ratio. In particular, the overall risk for cancer was increased by 9 % for every 10 teeth lost, esophageal cancer – by 14 %, stomach cancer – by 9 %, and

head and neck cancer – by 31 %, colorectal cancer – by 4 % and pancreatic cancer – by 7 % [36].

The relationship between diabetes and periodontal disease is the subject of numerous scientific studies. The frequency of periodontal diseases in diabetes is from 51 % to 98 %. At the same time, 18 % of patients with periodontitis present with diabetes. A dentist often makes a diagnosis of diabetes for the first time. Many patients are diagnosed with periodontitis at the initial stage of diabetes. It has been scientifically proven that the long course of GP led to a decompensation of diabetes, an increase in blood glucose, the need for sugar-lowering drugs and insulin resistance. Dystrophic-inflammatory processes in the periodontium complicate glucose control, increase the frequency of strokes, myocardial infarction, angina pectoris, and cardiovascular insufficiency. At the same time, the course of the pathological process in the periodontium depends not only on the decompensation of diabetes but is also largely determined by the development of vascular and infectious-inflammatory complications. Treatment of periodontal diseases at the early stages reduces the risk for severe complications of diabetes: it reduces the risk for myocardial infarction by 20 % and the risk for diabetic retinopathy with the further development of blindness or foot gangrene by 30 % [37].

Since the oral cavity is anatomically directly connected to the lower respiratory tract, pathogenic bacteria from the oral cavity can freely enter the lungs and cause inflammation. These may be exogenous bacteria, which are not characteristic of the oral cavity microflora, or endogenous bacteria, which cause opportunistic diseases. Inflammatory periodontal diseases increase the biological activity of inflammatory mediators and hydrolytic enzymes present in the oral fluid. They can also enter the respiratory tract, increasing susceptibility to infection and causing inflammation. Recent data suggest that the microorganisms that cause inflammatory periodontal disease are associated with respiratory diseases [15,38,39].

So, GP is a common inflammatory-dystrophic disease of the oral cavity, associated with other chronic disorders caused by inflammation, including, autoimmune diseases, cardiometabolic, neurodegenerative and cancer. Researches of recent years show that local treatment of periodontitis improves surrogate markers of concomitant diseases [5,30,40]. The potential causally resulting relationship between periodontitis and its comorbidities is supported by experimental animal studies. They have revealed biologically verisimilar and clinically consistent mechanisms by which periodontitis can initiate or worsen comorbidities [41].

Conclusions

1. Inflammatory-dystrophic periodontal diseases mainly have a prolonged and generalized course with low anti-infection protection of the oral cavity. Increasing the level of chronic inflammatory agents due to the systemic spread of inflammatory mediators released during local tissue destruction, immune-inflammatory response to periodontal pathogens, as well as the systemic spread of pathogens – all this can contribute to the development of atherosclerosis, cardiovascular diseases, pathological processes of the gastrointestinal tract and other body systems.

2. Given that certain extraoral pathologies arise as a result of damage by disseminated periodontopathogens, it is possible to provide new therapeutic opportunities to reduce the risk of developing comorbid conditions etiopathogenetically associated with generalized periodontitis. The data of clinical and experimental studies that are presented in this literature review definitely show the need for timely treatment of periodontal diseases, which provides not only the health of the oral cavity, but also prevents the occurrence of general somatic diseases

Funding

The study was carried out within the research work of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University “Metabolic disorders and their influence on the development of combined dental and somatic pathology”, state registration No. 0120U002131.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.10.2022

Після доопрацювання / Revised: 25.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 02.12.2022

Information about authors:

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

ORCID ID: [0000-0001-9180-823X](https://orcid.org/0000-0001-9180-823X)

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

ORCID ID: [0000-0001-8544-1398](https://orcid.org/0000-0001-8544-1398)

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

ORCID ID: [0000-0002-1768-8281](https://orcid.org/0000-0002-1768-8281)

Burda Kh. B., MD, PhD, Assistant of the Department of Therapeutic Stomatology, Periodontology and Stomatology of the Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1454-3079](https://orcid.org/0000-0002-1454-3079)

Відомості про авторів:

Гонта З. М., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Шилівський І. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Немеш О. М., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

Бурда Х. Б., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології, пародонтології та стоматології ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

References

- [1] Costa, F. O., Susin, C., Cortelli, J. R., & Pordeus I. A. (2012). Epidemiology of periodontal disease. *International Journal of Dentistry*, 2012, 848641. <https://doi.org/10.1155/2012/848641>

- [2] Dye, B. A. (2012). Global periodontal disease epidemiology. *Periodontology* 2000, 58(1), 10-25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00413.x>
- [3] Sokolova, I. I., Herman, S. I., & Herman, S. A. (2013). Deiakii pytannia poshyrenosti ta struktury defektiv zubnykh riadiv u naselennia Ukrainy [Some issues of the prevalence and structure of dentition defects in the population of Ukraine]. *Ukrainskyi stomatolohichniy almanakh – Ukraine dental almanac*, (6), 116-119. [in Ukrainian].
- [4] Nemesh, O. M., Honta, Z. M., Slaba, O. M., & Shylyvskiy, I. V. (2021). Pathogenetic mechanisms of comorbidity of systemic diseases and periodontal pathology. *Wiadomosci lekarskie*, 74(5), 1262-1267. <https://doi.org/10.36740/WLek202105140>
- [5] Shevchuk, M. M. (2018). Modern concepts of etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *The Pharma Innovation Journal*, 6(7), 170-173.
- [6] Serra e Silva Filho, W., Casarin, R. C., Nicoleta, E. L., Jr, Passos, H. M., Sallum, A. W., & Gonçalves, R. B. (2014). Microbial diversity similarities in periodontal pockets and atheromatous plaques of cardiovascular disease patients. *PLoS one*, 9(10), e109761. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109761>
- [7] O'Reilly, P. G., & Claffey, N. M. (2000). A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontology* 2000, 23, 13-18. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2230102.x>
- [8] Niazi, S. A., & Baksh, A. (2022). Association between Endodontic Infection, Its Treatment and Systemic Health: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(7), 931. <https://doi.org/10.3390/medicina58070931>
- [9] Borysenko, A. (2022). Vplyv zakhvoriuvan parodonta na zahalnyi stan orhanizmu [The periodontal diseases influence on the general organism status]. *Zdorovia suspilstva – Health of Society*, 2(1), 32-37. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2306-2436.2.1.2013.121687>
- [10] Kaur, S., White, S., & Bartold, M. (2012). Periodontal Disease as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *JBI library of systematic reviews*, 10(42 Suppl), 1-12. <https://doi.org/10.11124/jbisrir-2012-288>
- [11] Kolenko, Yu. H., Volovoy, I. A., & Myalkivskyy, K. O. (2022). Vplyv zakhvoriuvan tkanyh parodonta na yakist zhyttia patsientiv [The influence of periodont tissue diseases on the quality of life of patients]. *Suchasna stomatolohiia – Modern dentistry*, (2), 237-242. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2021-2-36>
- [12] Pupin, T. I., Honta, Z. M., Shylyvskiy, I. V., Nemesh, O. M., & Burda, K. B. (2022). The role of adaptive-stress response in the pathogenesis of periodontal diseases. *Wiadomosci lekarskie*, 75(4 pt 2), 1022-1025. <https://doi.org/10.36740/WLek202204219>
- [13] Kononova, O. B. (2018). Vzaïmozv'язok mizh rivnem psiholohichnoho stresu ta urazhenniam tkanyh parodontu [Interrelation between the level of psychological stress and periodontal lesion]. *Suchasna stomatolohiia – Modern dentistry*, (5), 37-39. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2018-5-32-36>
- [14] Reynolds, M. A. (2014). Modifiable risk factors in periodontitis: at the intersection of aging and disease. *Periodontology* 2000, 64(1), 7-19. <https://doi.org/10.1111/prd.12047>
- [15] Choi, H. M., Han, K., Park, Y. G., & Park, J. B. (2015). Associations Among Oral Hygiene Behavior and Hypertension Prevalence and Control: The 2008 to 2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of periodontology*, 86(7), 866-873. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150025>
- [16] Vivcharenko, T. I., & Rozhko, M. M. (2016). Otsinka stanu hihieny rotovoi porozhnyy u khvorykh z heneralizovanyim parodontytom II stupenia ta hipertonichnoi khvoroboyu II stadii [Evaluation of Oral Hygiene in Patients with Generalized Periodontitis of II Degree and Stage II Hypertension]. *Halytskyi likarskyi visnyk – Galician Medical Journal*, 23(4), 12-15. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.21802/gmj.2016.4.19>
- [17] Toncheva, K. D. (2015). Bioplivka v stomatolohii [Biofilm in dentistry]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny – Actual problems of modern medicine*, 15(4), 33-35. [in Ukrainian].
- [18] Dembowska, E., Jaroń, A., Gabrys-Trybek, E., Bładowska, J., & Trybek, G. (2022). Evaluation of Common Factors of Periodontitis and Cardiovascular Disease in Patients with the Acute Coronary Syndrome. *International journal of environmental research and public health*, 19(13), 8139. <https://doi.org/10.3390/ijerph19138139>
- [19] Gurenlian J. R. (2009). Inflammation: the relationship between oral health and systemic disease. *Dental assistant*, 78(2), 8-43.
- [20] Klimenko, N. A., Rudnieva, E. A., Omelchenko, O. A., & Litvinenko, E. Yu. (2014). Reaktsii podzheludochnoi zhelezy pri razvitii v organizme vtorichno khronicheskogo vospaleniya [Pancreatic reaction in case of development secondary chronic inflammation in the body]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna – Experimental and clinical medicine*, (1), 27-31. [in Ukrainian].
- [21] Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), Catapano, A. L., Reiner, Z., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M. R., Wiklund, O., Agewall, S., Alegria, E., Chapman, M. J., Durrington, P., Erdine, S., Halcox, J., Hobbs, R., Kjekshus, J., Perrone Filardi, P., Riccardi, G., Storey, R. F., Wood, D., & ESC Committee for Practice Guidelines 2008-2010 and 2010-2012 Committees (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 217 Suppl 1, S1-S44. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012>
- [22] Boichenko, O. M., Hasiuk, N. V., & Paliy, O. V. (2013). Struktura ta zakhvoriuvanist khvorob parodonta u patsientiv iz ishemichnoi khvoroboi sertsia [Structure and characteristics of parodontal diseases in patients with coronary heart disease]. *Svit medytsyny ta biologii – World of medicine and biology*, (1), 21-22. [in Ukrainian].
- [23] Friedewald, V. E., Kormman, K. S., Beck, J. D., Genco, R., Goldfine, A., Libby, P., Offenbacher, S., Ridker, P. M., Van Dyke, T. E., Roberts, W. C., American Journal of Cardiology, & Journal of Periodontology (2009). The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of periodontology*, 80(7), 1021-1032. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.097001>
- [24] Dietrich, T., Sharma, P., Walter, C., Weston, P., & Beck, J. (2013). The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of periodontology*, 84(4 Suppl), S70-S84. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.134008>
- [25] Madrid, C., Bouferrache, K., Pop, S., & Abarca, M. (2009). L'athérosclérose est-elle une maladie gingivo-induite? [Is atherosclerosis a periodontally-induced disease?]. *Revue medicale suisse*, 5(227), 2388-2393.
- [26] Kozarov E. (2012). Bacterial invasion of vascular cell types: vascular infectology and atherogenesis. *Future cardiology*, 8(1), 123-138. <https://doi.org/10.2217/fca.11.75>
- [27] Śledziwski, T. K., & Glińska, K. (2015). Proinflammatory cytokines in periodontal diseases and certain systemic disorders. *Przegląd lekarski*, 72(7), 354-357.
- [28] Contaldo, M., Fusco, A., Stiuso, P., Lama, S., Gravina, A. G., Itrò, A., Federico, A., Itrò, A., Dipalma, G., Inchingolo, F., Serpico, R., & Donnarumma, G. (2021). Oral Microbiota and Salivary Levels of Oral Pathogens in Gastro-Intestinal Diseases: Current Knowledge and Exploratory Study. *Microorganisms*, 9(5), 1064. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051064>
- [29] Honta, Z. M., Shylyvskiy, I. V., Nemesh, O. M., Slaba, O. M., & Kordiak, O. Y. (2021). Suchasni patohenetychni konseptsii rozvytku heneralizovanoho parodontytu. Ohliad literatury [Modern pathogenetic concepts of generalized periodontitis. Literature review]. *Implantolohiia Parodontolohiia Osteolohiia – Implantology Periodontology Osteology*, (2-3), 50-55. [in Ukrainian].
- [30] Dereiko, L. V., & Plieshakova, V. V. (2011). Vzaïmozv'язok mizh parodontom i zahalnym stanom zdorovia [The relationship between periodontal disease and general health]. *Parodontolohiia – Periodontology*, (2), 77-84. [in Ukrainian].
- [31] Matviuchuk, Kh. B. (2015). Stan tkanyh parodontu u khvorykh na vyr-azkovu khvorobu dvanadtsiatypaloi kyshky ta yii uskladnennia [The condition of periodontal tissues in patients with duodenal ulcer disease and its complications]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seria "Medytsyna": zb. nauk. prats. Uzhhorod – Scientific Bulletin of Uzhhorod University. "Medicine"*, (1), 62-66. [in Ukrainian].
- [32] Anand, P. S., Nandakumar, K., & Shenoy, K. T. (2006). Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection?. *Journal of periodontology*, 77(4), 692-698. <https://doi.org/10.1902/jop.2006.050163>
- [33] Malaty, H. M. (2007). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 21(2), 205-214. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.10.005>
- [34] Ryabokon, E. N., Sokolova, I. I., & Oleinichuk, V. V. (2013). Patomorfologicheskie izmeneniya v epitelii parodontal'nykh karmenov u bol'nykh generalizovannyim parodontitom sochetannym s yazvennoi bolezn'yu [Pathomorphological changes in the epithelium of periodontal pockets in patients with generalized periodontitis combined with ulcer disease]. *Visnyk problem biologii i medytsyny – Bulletin of problems biology and medicine*, (4 Pt 1), 342-346. [in Russian].
- [35] Al Asqah, M., Al Hamoudi, N., Anil, S., Al Jebreen, A., & Al-Hamoudi, W. K. (2009). Is the presence of *Helicobacter pylori* in dental plaque of patients with chronic periodontitis a risk factor for gastric infection?. *Canadian journal of gastroenterology*, 23(3), 177-179. <https://doi.org/10.1155/2009/950527>
- [36] Liu, X. B., Gao, Z. Y., Sun, C. T., Wen, H., Gao, B., Li, S. B., & Tong, Q. (2019). The potential role of *P.gingivalis* in gastrointestinal cancer: a mini review. *Infectious agents and cancer*, 14, 23. <https://doi.org/10.1186/s13027-019-0239-4>

- [37] Franek, E., Napora, M., Blach, A., Budlewski, T., Gozdowski, D., Jedynasty, K., Krajewski, J., & Gorska, R. (2010). Blood pressure and left ventricular mass in subjects with type 2 diabetes and gingivitis or chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 37(10), 875-880. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01613.x>
- [38] Adiloglu, A. K., Ocal, A., Can, R., Duver, H., Yavuz, T., & Aridogan, B. C. (2005). Detection of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* DNA in human coronary arteries and evaluation of the results with serologic evidence of inflammation. *Saudi medical journal*, 26(7), 1068-1074.
- [39] Mäntylä, P., Stenman, M., Paldanius, M., Saikku, P., Sorsa, T., & Meurman, J. H. (2004). *Chlamydia pneumoniae* together with collagenase-2 (MMP-8) in periodontal lesions. *Oral diseases*, 10(1), 32-35. <https://doi.org/10.1046/j.1354-523x.2003.00980.x>
- [40] Pupin, T. I., Nemes, O. M., Honta, Z. M., Shylyvskiy, I. V., Moroz, K. A., & Bumber, O. I. (2020). Suchasni aspekty likuvannya heneralizovanoho parodontytu v osib iz somatychnoiu patolohieiu [Modern aspects of generalized periodontitis treatment in patients with a somatic pathology]. *Zaporozhye medical journal*, 22(1), 122-128. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194649>
- [41] Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2021). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, 21, 426-440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>

Personality changes in patients with schizoaffective disorder (a review)

V. V. Chuhunov^{id} A,B,D,F, M. Ye. Khomitskyi^{id} *A-D, V. L. Pidlubnyi^{id} E

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

Key words:

mental disorders, schizoaffective disorder, clinic, non-psychotic disorders, maladjustment, personality, mental health.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (1), 56-60

*E-mail:
nhomitsky@gmail.com

Ключові слова:
психічні розлади, шизоафективний розлад, клініка, непсихотичні розлади, дезадаптація, особистість, психічне здоров'я.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 1(136).
С. 56-60

The aim of the work is to study the world experience and views on the clinic and systematics of non-psychotic manifestations in schizoaffective disorder (SAD) by analyzing modern scientific literary sources.

The relevance of study on SAD is determined by the significant prevalence in the population (0.2–0.6 %) and negative socio-economic consequences of the disease. Significant problems in SAD are family and work maladjustment, suicidality and states of psychoactive substance use comorbidity.

The nosological independence of the disease was put into question and it was reflected in diagnostic approaches and classifications. In the clinical practice, SAD is considered independently and as a variant of schizophrenia or affective disorders. Diagnostics and prognostic criteria regarding personality changes in SAD are still at the stage of determining.

Conclusions. Understanding of definitions “prognosis”, “outcome”, and “maladjustment” in SAD is not unified. Signs of SAD in remission and intermission is the most recent aspect of the SAD clinic, which dictates the need to assess personality changes and the level of social adaptation and functioning.

Особистісні зміни у хворих на шизоафективний розлад (огляд літератури)

В. В. Чугунов, М. Є. Хоміцький, В. Л. Підлубний

Мета роботи – шляхом огляду й аналізу сучасних наукових літературних джерел дослідити світовий досвід та погляди на клініку і систематику змін особистості при шизоафективному розладі (ШАР).

Актуальність дослідження ШАР зумовлена істотною поширеністю в популяції (становить 0,2–0,6 %) та суттєвими негативними соціально-економічними наслідками захворювання. Важливою проблемою при ШАР є сімейна та трудова дезадаптація, суїцидальність і коморбідність станів вживання психоактивних речовин. Нозологічна самостійність захворювання сумнівна, і це можна підтвердити різноманітністю діагностичних підходів і класифікацій. У клінічній практиці ШАР визначають і самостійно, і як варіант шизофренії або афективного розладу, адже діагностичні та прогностичні критерії ШАР щодо особистісних змін перебувають на етапі визначення.

Висновки. Наповнення понять «прогноз», «наслідок», «дезадаптація» при ШАР залишається неуніфікованим. Ознаки ШАР у станах ремісії та інтермісії – найменш досліджений аспект клініки ШАР, а тому необхідним є оцінювання змін особистості та ступеня збереження / втрати соціальної адаптації / функціональності.

Schizoaffective disorder (SAD) is characterized by a prevalence in the population ranging between 0.2 % and 0.6 % and leads to significant negative socio-economic consequences [1–3]. The cost of treating a patient with SAD is higher than with schizophrenia due to long hospital stay, higher frequency of hospitalizations [4] and the need to actively involve more medical staff, while there are no differences in drug costs [5,6]. An even more serious problem with SAD is family and labor maladaptation, suicide and comorbidity of psychoactive substance use (PAS).

Since J. Kasanin (1933) introduced the concept of “schizoaffective psychosis”, the nosological independence of SAD has been repeatedly questioned, which was reflected in diagnostic approaches and classifications [7,8]. In clinical practice, SAD is considered independently and as a variant of schizophrenia or affective disorders (AD) [9–14,21,22], because the diagnostic and prognostic criteria of SAD are still being determined.

However, scientists whose diagnostic and classification approaches are based on the symptoms of SAD exacerbation assessment, come to the need to assess the similarity / difference with AD and episodic schizophrenia. Thus, ac-

ording to L. Rink, T. Pagel, J. Franklin, C. Baethge (2016), L. Tondo, G. H. Vázquez, C. Baethge and co-authors (2016) as well as other scientists – SAD occupies intermediate position between schizophrenia and AD in almost all clinical and prognostic features [14–16]. At the same time, clinical signs of exacerbation and features of productive (hallucinatory) symptoms are close to schizophrenia and prognostic – to AD [15,17].

Given the above problems of clinical definition, taxonomy and diagnosis, independent groups of researchers concluded the overall low validity of the SAD criteria in ICD-10 and low diagnostic congruence of classification systems used in practice today [10,18].

Aim

To review and analyze data on clinic and systematics of personality changes in SAD by reviewing and analyzing modern scientific literature sources.

Given the lack of clear clinical and diagnostic criteria in DSM-IV and ICD-10 in 2006, A. Vollmer-Larsen, T. B. Jacobsen, R. Hemmingsen and co-authors proposed the adoption

of a moratorium on the clinical use of the SAD diagnosis [19]. Soon, given that clear neuropsychological, neuroimaging, neurobiological, and genetic data on differences in episodic endogenous psychosis (EEP) are quite ambiguous, it has been suggested that SAD is a consequence schizophrenia and AD comorbidity and it was recommended to exclude SAD as a diagnostic category from future classifications of mental disorders [20].

However, SAD remained a nosological unit in DSM-V and ICD-11, although it retained its diagnostic uncertainty. A significant proportion of clinicians use their own principles and ideas about the signs of SAD, which do not fully comply with the guidelines of diagnostic classification developers [24].

It should be remembered that E. Kraepelin for diagnostics of psychosis recommended to take into account not one of the signs, but the aggregate characteristics of all semiotics and dynamics of the disease. In order to fully cover the clinical manifestations of EEP, more and more attention is paid to the study of personality changes – persistent symptoms of nonpsychotic level and their impact on social functioning, which, in turn, determines the quality of patients' life and their social environment.

The consequence of the formation of personality changes in SAD is the existing in periods of remission (as previously thought – intermissions) persistent labor and social maladaptation of varying degrees. The notion of “intact” personality of patients with SAD seems to be questionable. In recent decades, other separate components of personality changes and personal regression in SAD have been identified, namely: neuropsychological disorders, decreased “social” and “emotional” intelligence, deficient (negative) symptoms, the presence of residual cyclothymic symptom complex and postdepressive pathocharacterological disorders, consequences of psychopharmacotherapy, nosogenic and stigmatizing effects, etc. [25,26].

Research interest in studying the psychogenic and nosogenic effects on the clinical features of SAD and related mechanisms of adaptability / maladaptation is not high, despite the fact that it is of great clinical importance [27]. Undoubtedly, life circumstances and important life events affect the development, course and outcome of mental illness, but only some phenomena in SAD have been studied, there are data on greater vulnerability of women and greater susceptibility of SAD to post-traumatic stress disorder regardless of gender [28,29].

Uncertainty about the presence, structure, dynamics, and severity of personality changes in SAD led some authors to use the wording “almost not accompanied by a defect”, “there are mild manifestations”, “better prognosis for the impact on the personality than in schizophrenia” and others [23]. At the same time, the fact stated in the study by R. Kotov et al. (2017) is indisputable, that in most clinical cases, the disease led to social dysfunction, family and labor maladaptation even in the period of long-term remission in psychosis [30].

The vast majority of studies show an increase in the degree of social maladaptation and reduced workability in the direction of AD – SAD – schizophrenia, however, the main factor of maladaptation is the severity of psychopathological symptoms, rather than the presence of certain nosology [16,17,31,32]. Also, O. S. Serikova (2018)

identified the following anamnestic prognostic criteria for low quality remission in SAD: gradual onset of the disorder, premorbid behavioral disorders, disease manifestation at the age of 16–21 years, use of PAS, schizophrenia or bipolar disorder in the family history [33].

Thus, researchers of SAD have a common opinion that this disease requires further research on the characteristics of epidemiology, clinical course, etiological factors and treatment [34,35]. A 20-year study has found a decrease in social functioning in all forms of endogenous psychosis, and this decrease was not associated with age or changes in antipsychotic therapy [30]. Thus, in the long-term prognosis, the lack of models of social support led to a loss of success achieved by a treatment at the beginning of the endogenous disease development [30]. These and other results of studies on the pathopsychological aspect of the clinic in SAD and its relationship with indicators of social adaptation need to be supplemented and generalized. The study on personality changes and the definition of their clinical nosospecific differences will make it possible to perform a differential diagnosis with a high level of reliability and determine the individual functional diagnosis. This will make it possible to optimize treatment and rehabilitation effects and increase the level of adaptation and quality of life of patients with SAD, as personality changes in schizophrenia are one of the fundamental manifestations of the disease and determine the functional outcome.

Maruta N. O. and Linska K. I. (2018) believe that the pathogenic impact of most mental illnesses, which include SAD, is multimodal and includes factors associated with the progression of clinical signs by endogenous mechanisms, adverse effects of psychopharmacological interventions and psychogenic (in particular, nosogenic) effects [36]. Each of the above vectors of the disease's impact on the personality is also a complex. Thus, the ideas about the clinical consequences of SAD formed during the twentieth century are now subject to revision, taking into account the multifactorial nature of their genesis and the phenomena of true and therapeutic pathomorphosis.

In schizophrenia and SAD, negative symptoms have a more pronounced transforming effect on the personality compared to positive symptoms and become a “character trait” – a component of the personality changes complex [37]. According to R. J. Gurrera, R. W. McCarley, D. Salisbury (2014), deficient symptoms, combined with neurocognitive disorders, form the core of personality disorders after the first hospitalization for psychosis of the schizophrenic spectrum [38]. The study on anxiety in SAD and AD performed by V. M. Goghari and M. Harrow (2019), which lasted 20 years, has found that the presence of anxiety at the beginning of the disease gave hope for a high quality remission, was a prognostic sign of declining global functioning in general [39]. Ipci K., Yildiz M., Incedere A. and co-authors (2020) have obtained data that the indicators of “subjective recovery” as a component of “clinical recovery” in patients with SAD in stable remission were directly correlated with indicators of general and social functioning, self-esteem and showed an inverse correlation with the severity of psychopathological symptoms, the level of internal stigma, depression [40].

In contrast to healthy individuals, the personal profile of patients with schizophrenia and SAD has higher rates

of neuroticism, decreased openness and extraversion [41]. According to C. Ridgewell, J. U. Blackford, M. McHugo, and co-authors (2017), the above personal characteristics can also predict indicators of quality of life and overall functioning, as high neuroticism is associated with low quality of life [41].

The presence of therapeutic pathomorphosis of SAD remission has proved that the use of atypical antipsychotics, modern antidepressants and normothymics leads to a decrease in the number of patients with depressive and subdepressive symptoms in remission. Significant difficulties arise in assessing and interpreting the existing semiotics of emotional and volitional disorders in EEP and differentiation of mild manifestations of emotional and volitional decline, subdepression (endogenous, psychogenic and neuroleptic) and “depressive behavior”, which occurs in periods of remission / intermission. Grove T. B., Yao B. and Mueller S. A. (2018) have suggested that the above emotional disorders deepened and possibly caused neurocognitive deficits, the formation of which has been proven after the first episodes of SAD [42].

According to most authors, cognitive impairment is common to all EEP (in comparison with healthy individuals); however, a study by A. J. Lynham, L. Hubbard, K. E. Tansey and co-authors (2018) has shown a dependence on the clinical type of SAD. Thus, cognitive impairment in the mixed type is less pronounced and close to the indicators of AD, and in the depressive type – cognitive impairment is more pronounced and almost no different from the indicators in schizophrenia [43]. In addition, patients with SAD and schizophrenia show lower level of intellectual indicators in comparison with AD [23].

It was found that cognitive disorders are “family” in nature, confirming the continuum model – increasing severity of neurocognitive deficit in the direction of AD – SAD – schizophrenia and the relationship of neurocognitive disorders with the presence of personality characteristics of cluster A by DSM-V [44].

Complementary (or alternative) to psychometric assessment of clinical symptoms, there are “biobehavioral” methods for measuring negative symptoms using objective voice, speech, gesture, facial expressions, decision-making, electrophysiological, neurobiological characteristics [31].

The concept of “social cognition” was highlighted and considered a more important factor in successful social functioning than cognition in general. According to B. E. Buck, K. M. Healey and E. C. Gagen et al. (2020), the factor structure of social cognition disorders in schizophrenia and SAD consists of hostile style (caused by positive and general psychopathological symptoms) and social cognition skills disorders (caused by negative psychopathological symptoms) [45].

It is revealed that the ability to recognize emotions by facial expression is a key component of socio-emotional competence and impaired in SAD [46]. Studies confirm that facial emotion recognition disorders are specific to negative emotions and that there is a link between this deficiency and cognitively disorganized symptoms, regardless of the general cognitive level. In a study, S. J. Barkl, S. Lah, A. W. Harris, and L. M. Williams (2014) obtained the results of a lacking recognition of certain emotions in the examination of a face after the first psychotic episode

of EEP, which allows us to consider these symptoms as premorbid [47]. The increase in the deficit of emotion recognition by facial expression is identified in the direction of AD – SAD – schizophrenia, in addition, the structure and features of recognition disorders are similar in patients and their relatives, which gives grounds to attribute these signs to the endophenotype of EEP [48].

Conclusions

1. Clinical manifestations of SAD in remission and intermission are the least studied aspect of clinic, which dictates the need to assess both residual psychopathological symptoms and the degree of preservation / loss of social adaptation / functionality.

2. Numerous studies have shown that the leading factors of maladaptation in EEP (including SAD) are a wide range of psychopathological symptoms of personality changes and closely related neurotic and cognitive symptoms arising from endogenous, exogenous (psychopharmacological) psychogenic (by the mechanisms of nosogenic influence and stigmatization) factors.

3. Each of the abovementioned concepts is again heterogeneous and there are no verified tools for their evaluation. Thus, the content of the concepts of “forecast”, “outcome”, “maladaptation” in SAD remains unified.

4. A comprehensive study of non-psychotic symptoms in patients with SAD will expand the theoretical understanding of this nosological unit and it will be used for differential diagnosis, identification of necessary psychopharmacological, psychotherapeutic and rehabilitation interventions to prevent social maladaptation of patients.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.08.2022

Після доопрацювання / Revised: 06.09.2022

Прийнято до друку / Accepted: 12.09.2022

Information about the authors:

Chuhunov V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1141-8184](https://orcid.org/0000-0002-1141-8184)

Khomitskiy M. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8622-6718](https://orcid.org/0000-0002-8622-6718)

Pidlubnyi V. L., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9371-9855](https://orcid.org/0000-0001-9371-9855)

Відомості про авторів:

Чугунов В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Хоміцький М. Є., д-р мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Піддубний В. Л., д-р мед. наук, професор каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- [1] Diachenko, L. I., Serhienko, O. V., & Ofitserova, Yu. V. (2015). Rozpovsiudzenist shyzoafektyvnoho rozladu v Ukraini [Prevalence of schizoaffective disorder in Ukraine]. *NeiroNews*, (1), 54-56. [in Ukrainian].
- [2] Pidkorytov, V. S., & Serikova, O. S. (2017). Predyktory ta osoblyvosti klinichnoi kartyny povtornykh napadiv shyzoafektyvnoho rozladu [Predictors and clinical features of recurrent attacks of schizoaffective disorder]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*, 25(1), 142-143. [in Ukrainian].
- [3] Voloshyn, P. V., Maruta, N. O., Linskyi, I. V., Minko, O. I., Panko, T. V., Koliesnik, T. M., & Vainer, I. M. (2019). Stan psikhichnoho zdorovya naselennia ta pokaznyky diialnosti psykhiatrychnoi ta narkologichnoi sluzhby v Ukraini. Informatsiino-analitychnyi ohliad za 2014-2017 rr. [The state of mental health of the population and the performance indicators of the psychiatric and narcological service in Ukraine. Information and analytical review for 2014-2017]. Kharkiv : Strokov D. V. [in Ukrainian].
- [4] Bighelli, I., Leucht, C., Huhn, M., Reitmeier, C., Schwermann, F., Wallis, S., Davis, J. M., & Leucht, S. (2020). Are Randomized Controlled Trials on Pharmacotherapy and Psychotherapy for Positive Symptoms of Schizophrenia Comparable? A Systematic Review of Patient and Study Characteristics. *Schizophrenia bulletin*, 46(3), 496-504. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz090>
- [5] Hirjak, D., Hochlehnert, A., Thomann, P. A., Kubera, K. M., & Schnell, K. (2016). Evidence for Distinguishable Treatment Costs among Paranoid Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *PLoS one*, 11(7), e0157635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157635>
- [6] Lindenmayer, J. P., & Kaur, A. (2016). Antipsychotic Management of Schizoaffective Disorder: A Review. *Drugs*, 76(5), 589-604. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0551-x>
- [7] Murru, A., Manchia, M., Tusconi, M., Carpiello, B., Pacchiarotti, I., Colom, F., & Vieta, E. (2016). Diagnostic reliability in schizoaffective disorder. *Bipolar disorders*, 18(1), 78-80. <https://doi.org/10.1111/bdi.12366>
- [8] Jäger, M., Haack, S., Becker, T., & Frasch, K. (2011). Schizoaffective disorder – an ongoing challenge for psychiatric nosology. *European psychiatry*, 26(3), 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.03.010>
- [9] Pagel, T., Baldessarini, R. J., Franklin, J., & Baethge, C. (2013). Characteristics of patients diagnosed with schizoaffective disorder compared with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 15(3), 229-239. <https://doi.org/10.1111/bdi.12057>
- [10] Pagel, T., Franklin, J., & Baethge, C. (2014). Schizoaffective disorder diagnosed according to different diagnostic criteria—systematic literature search and meta-analysis of key clinical characteristics and heterogeneity. *Journal of affective disorders*, 156, 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.001>
- [11] Lake, C. R., & Hurwitz, N. (2007). Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease—there is no schizoaffective disorder. *Current opinion in psychiatry*, 20(4), 365-379. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3281a305ab>
- [12] Pinna, F., Sanna, L., Perra, V., Pisu Randaccio, R., Diana, E., Carpiello, B., & Cagliari Recovery Study Group (2014). Long-term outcome of schizoaffective disorder. Are there any differences with respect to schizophrenia? *Rivista di psichiatria*, 49(1), 41-49. <https://doi.org/10.1708/1407.15624>
- [13] Wilson, J. E., Nian, H., & Heckers, S. (2014). The schizoaffective disorder diagnosis: a conundrum in the clinical setting. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(1), 29-34. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0410-7>
- [14] World Health Organization. (2010). ICD-10 International Classification of Diseases. Version: 2010. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#V>
- [15] Rink, L., Pagel, T., Franklin, J., & Baethge, C. (2016). Characteristics and heterogeneity of schizoaffective disorder compared with unipolar depression and schizophrenia – a systematic literature review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 191, 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.045>
- [16] Tondo, L., Vázquez, G. H., Baethge, C., Baronessa, C., Bolzani, L., Koukopoulos, A., Mazzarini, L., Murru, A., Pacchiarotti, I., Pinna, M., Salvatore, P., Sani, G., Selle, V., Spalletta, G., Girardi, P., Tohen, M., Vieta, E., & Baldessarini, R. J. (2016). Comparison of psychotic bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia: an international, multisite study. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 133(1), 34-43. <https://doi.org/10.1111/acps.12447>
- [17] Baethge, C., Jänner, M., Gaebel, W., & Malevani, J. (2017). Psychopathological and demographic characteristics of hallucinating patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an analysis based on AMDP data. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 267(4), 295-301. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0738-x>
- [18] Cheniaux, E., Landeira-Fernandez, J., & Versiani, M. (2009). The diagnoses of schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder and unipolar depression: interrater reliability and congruence between DSM-IV and ICD-10. *Psychopathology*, 42(5), 293-298. <https://doi.org/10.1159/000228838>
- [19] Vollmer-Larsen, A., Jacobsen, T. B., Hemmingsen, R., & Parnas, J. (2006). Schizoaffective disorder—the reliability of its clinical diagnostic use. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 113(5), 402-407. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00744.x>
- [20] Malhi, G. S., Green, M., Fagiolini, A., Peselow, E. D., & Kumari, V. (2008). Schizoaffective disorder: diagnostic issues and future recommendations. *Bipolar disorders*, 10(1 Pt 2), 215-230. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00564.x>
- [21] Hanlon, F. M., Yeo, R. A., Shaff, N. A., Wertz, C. J., Dodd, A. B., Bustillo, J. R., Stromberg, S. F., Lin, D. S., Abrams, S., Liu, J., & Mayer, A. R. (2019). A symptom-based continuum of psychosis explains cognitive and real-world functional deficits better than traditional diagnoses. *Schizophrenia research*, 208, 344-352. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.024>
- [22] Madre, M., Canales-Rodríguez, E. J., Ortiz-Gil, J., Murru, A., Torrent, C., Bramon, E., Perez, V., Orth, M., Brambilla, P., Vieta, E., & Amann, B. L. (2016). Neuropsychological and neuroimaging underpinnings of schizoaffective disorder: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 134(1), 16-30. <https://doi.org/10.1111/acps.12564>
- [23] Mancuso, S. G., Morgan, V. A., Mitchell, P. B., Berk, M., Young, A., & Castle, D. J. (2015). A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey. *Journal of affective disorders*, 172, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.035>
- [24] Webb, C. A., & Keeley, J. W. (2017). Evaluating clinicians' representations of schizoaffective disorder. *Comprehensive psychiatry*, 74, 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2017.01.009>
- [25] Ritsner, M. S. (2016). Anhedonia of Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder is Attributed to Personality-Related Factors Rather than to State-Dependent Clinical Symptoms. *Clinical schizophrenia & related psychoses*, 9(4), 187-197. <https://doi.org/10.3371/CSSRP.RI.031513>
- [26] Ritsner, M. S., & Ratner, Y. (2019). Predicting Predischarge Anhedonia Among Inpatients With Schizophrenia and Schizoaffective Disorders: A Large-scale Analysis. *The Journal of nervous and mental disease*, 207(1), 12-21. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000923>
- [27] Markova, M. V., Kozhyna, A. M., & Rakhman, L. V. (2015). Rol stresovykh faktoriv v syndromohenezi terapevtychno rezystentnykh depresii [The role of stress factors in the syndromogenesis of therapeutically resistant depression]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*, 23(3), 163-164. [in Ukrainian].
- [28] Auxéméry, Y., & Fidelle, G. (2011). Psychose et traumatisme psychique. Pour une articulation théorique des symptômes psycho-traumatiques et psychotiques chroniques [Psychosis and trauma. Theoretical links between post-traumatic and psychotic symptoms]. *L'Encephale*, 37(6), 433-438. [in French]. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.12.001>
- [29] Vardaxi, C. C., Gonda, X., & Fountoulakis, K. N. (2018). Life events in schizoaffective disorder: A systematic review. *Journal of affective disorders*, 227, 563-570. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.076>
- [30] Kotov, R., Fochtmann, L., Li, K., Tanenberg-Karant, M., Constantino, E. A., Rubinstein, J., Perlman, G., Velthorst, E., Fett, A. J., Carlson, G., & Brotet, E. J. (2017). Declining Clinical Course of Psychotic Disorders Over the Two Decades Following First Hospitalization: Evidence From the Suffolk County Mental Health Project. *The American journal of psychiatry*, 174(11), 1064-1074. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16101191>
- [31] Cohen, A. S., Schwartz, E., Le, T. P., Fedechko, T., Kirkpatrick, B., & Strauss, G. P. (2019). Using biobehavioral technologies to effectively advance research on negative symptoms. *World psychiatry*, 18(1), 103-104. <https://doi.org/10.1002/wps.20593>
- [32] Kingston, T., Scully, P. J., Browne, D. J., Baldwin, P. A., Kinsella, A., O'Callaghan, E., Russell, V., & Waddington, J. L. (2018). Functional outcome and service engagement in major depressive disorder with psychotic features: comparisons with schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder in a 6-year follow-up of the Cavan-Monaghan First Episode Psychosis Study (CAMFEPS). *CNS neuroscience & therapeutics*, 24(7), 633-640. <https://doi.org/10.1111/cns.12836>
- [33] Serikova, O. (2018). Klinichna dyferentsiatsiia psykhopatolohichnoi symptomatyky depresyvnogo, maniakalnoho ta zmishanoho tipiv shyzoafektyvnoho rozladu u dynamitsi [Clinical differentiation of psychopathological symptomatology in depressive, manic and mixed types of schizoaffective disorder in dynamics]. *ScienceRise: Medical Science*, (4), 43-48. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.132560>

- [34] Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 519-534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>
- [35] Miller, J. N., & Black, D. W. (2019). Schizoaffective disorder: A review. *Annals of clinical psychiatry*, 31(1), 47-53.
- [36] Maruta, N. O., & Linska, K. I. (2018). Suchasni napriamky u rozrobtsti instrumentiv dlia obiektyvnoi diahnostyky afektyvnykh rozladiv (ohliad literatury) [Current trends in the development of tools for objective diagnosis of affective disorders (literature review)]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*, 26(1), 110-115. [in Ukrainian].
- [37] Kentros, M. K., Terkelsen, K., Hull, J., Smith, T. E., & Goodman, M. (1997). The relationship between personality and quality of life in persons with schizoaffective disorder and schizophrenia. *Quality of life research*, 6(2), 118-122. <https://doi.org/10.1023/a:1026433932142>
- [38] Gurrera, R. J., McCarley, R. W., & Salisbury, D. (2014). Cognitive task performance and symptoms contribute to personality abnormalities in first hospitalized schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 55, 68-76. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychres.2014.03.022>
- [39] Goghari, V. M., & Harrow, M. (2019). Anxiety symptoms across twenty-years in schizoaffective disorder, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Psychiatry research*, 275, 310-314. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.03.050>
- [40] Ipci, K., Yildiz, M., Incedere, A., Kiras, F., Esen, D., & Gürcan, M. B. (2020). Subjective Recovery in Patients with Schizophrenia and Related Factors. *Community mental health journal*, 56(6), 1180-1187. <https://doi.org/10.1007/s10597-020-00616-5>
- [41] Ridgewell, C., Blackford, J. U., McHugo, M., & Heckers, S. (2017). Personality traits predicting quality of life and overall functioning in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 182, 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.007>
- [42] Grove, T. B., Yao, B., Mueller, S. A., McLaughlin, M., Ellingrod, V. L., McClinnis, M. G., Taylor, S. F., Deldin, P. J., & Tso, I. F. (2018). A Bayesian model comparison approach to test the specificity of visual integration impairment in schizophrenia or psychosis. *Psychiatry research*, 265, 271-278. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.061>
- [43] Lynham, A. J., Hubbard, L., Tansey, K. E., Hamshere, M. L., Legge, S. E., Owen, M. J., Jones, I. R., & Walters, J. (2018). Examining cognition across the bipolar/schizophrenia diagnostic spectrum. *Journal of psychiatry & neuroscience*, 43(4), 245-253. <https://doi.org/10.1503/jpn.170076>
- [44] Hill, S. K., Reilly, J. L., Keefe, R. S., Gold, J. M., Bishop, J. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2013). Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *The American journal of psychiatry*, 170(11), 1275-1284. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101298>
- [45] Buck, B., Gagen, E. C., Luther, L., Kukla, M., & Lysaker, P. H. (2020). Dynamic relationships between emotional distress, persecutory ideation, and metacognition in schizophrenia. *Journal of clinical psychology*, 76(4), 716-724. <https://doi.org/10.1002/jclp.22904>
- [46] Caruana, N., Stein, T., Watson, T., Williams, N., & Seymour, K. (2019). Intact prioritisation of unconscious face processing in schizophrenia. *Cognitive neuropsychiatry*, 24(2), 135-151. <https://doi.org/10.1080/13546805.2019.1590189>
- [47] Barkl, S. J., Lah, S., Harris, A. W., & Williams, L. M. (2014). Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. *Schizophrenia research*, 159(1), 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.049>
- [48] Ruocco, A. C., Reilly, J. L., Rubin, L. H., Daros, A. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., Pearlson, G. D., Hill, S. K., Keshavan, M. S., Gur, R. C., & Sweeney, J. A. (2014). Emotion recognition deficits in schizophrenia-spectrum disorders and psychotic bipolar disorder: Findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Schizophrenia research*, 158(1-3), 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.001>

Гіпоглікемія у хворих на COVID-19: фактори ризику та профілактика ускладнень

О. А. Галушко^{ID}*A,B,D, О. В. Процюк^{ID}C,E,F, О. І. Погоріла^{ID}C,D

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

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

Мета роботи – аналіз наявної наукової інформації та узагальнення основних результатів сучасних досліджень щодо причин і факторів ризику виникнення гіпоглікемії у хворих на COVID-19.

Матеріали та методи. Виконали пошук і аналіз повнотекстових статей у базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук здійснили за ключовими термінами: COVID-19 і гіпоглікемія, hypoglycaemia in COVID-19 patients, лікування COVID-19 і гіпоглікемія – від початку пандемії в грудні 2019 року до 1 липня 2022 року.

Результати. Аналіз відомостей фахової літератури дав змогу визначити три групи факторів, що призводять до виникнення гіпоглікемії у хворих на COVID-19: особливості перебігу цукрового діабету (ЦД) у хворих на COVID-19 і вплив супутніх захворювань, побічні ефекти окремих груп препаратів, методів терапії та профілактики, недоліки в організації лікування і догляду за пацієнтами. Показано, що гіпоглікемія – чинник ризику серцево-судинної та загальної смертності пацієнтів із діабетом, може бути «пусковим механізмом» виникнення цитокинового шторму під час хвороби COVID-19 та негативно впливає на смертність, тривалість перебування в лікарні при COVID-19.

Висновки. Для запобігання гіпоглікемічним станам у хворих слід уникати різких змін виду та дози гіпоглікемічних препаратів, періодично контролювати рівень HbA1c, розширювати охоплення пацієнтів віртуальними консультаціями та програмами телемедицини. Під час визначення програми лікування та щеплення від COVID-19 у хворих на ЦД слід враховувати відомі та можливі гіпоглікемізувальні ефекти лікарських препаратів і вакцин.

Ключові слова:

COVID-19, гіпоглікемія, лікування, вакцинація.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 1(136). С. 61-71

*E-mail: o.halushko@ukr.net

Hypoglycemia in patients with COVID-19: risk factors and prevention of complications

O. A. Halushko, O. V. Protsiuk, O. I. Pohorila

The aim of the work is to analyze the available scientific information and generalize the main results of modern research on the causes and risk factors of hypoglycemia in patients with COVID-19.

Materials and methods. A search and analysis of full-text articles was carried out in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, and Scopus databases. The search was conducted using the key terms: COVID-19 and hypoglycemia, hypoglycemia in COVID-19 patients and treatment of COVID-19 and hypoglycemia from the beginning of the pandemic in December 2019 to July 1, 2022.

Results. The analysis of literary sources made it possible to identify three groups of factors that lead to the occurrence of hypoglycemia in patients with COVID-19: peculiarities of the diabetes course in patients with COVID-19 and the influence of concomitant diseases, side effects of certain groups of drugs and methods of therapy and prevention; shortcomings in the organization of treatment and patient care. Hypoglycemia has been shown to be a risk factor for cardiovascular and total mortality in patients with diabetes, may trigger the development of a cytokine storm during COVID-19 disease, and negatively impact mortality and length of hospital stay in COVID-19.

Conclusions. To prevent hypoglycemic states in patients, one should avoid sudden changes in the type and dose of hypoglycemic drugs, periodically monitor the HbA1c level, expand the reach of patients with virtual consultations and telemedicine programs. In the case of determining the program of treatment and vaccination against COVID-19 in patients with diabetes mellitus, the known and possible hypoglycemic effects of drugs and vaccines should be taken into account.

Key words:

COVID-19, hypoglycemia, treatment, vaccination.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (1), 61-71

На початку 20-х років XXI століття людство стало свідком безпрецедентної пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2. COVID-19 впевнено й агресивно поширюється, зокрема в Україні на 19 липня 2022 року зафіксовано 5 014 929 випадків захворювання, з них 108 605 осіб померли (летальність – 2,2 %) [1]. З-поміж основних факторів ризику виникнення та тяжкого перебігу COVID-19 називають похилий вік, артеріальну гіпертензію, цукровий діабет (ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання [2]. Так, ризик летального результату від COVID-19 може бути на 50 % вищим у пацієнтів із супутнім ЦД, ніж у хворих без діабету. У цих пацієнтів визначили суттєві коливання рівня глюкози в крові, ймовірно, через нерегулярне

харчування, зменшення фізичних навантажень, підвищену секрецію глюкокортикоїдів і використання глюкокортикоїдів [3]. Істотні коливання рівня глюкози в крові часто призводять до гіпоглікемії.

Згідно з дефініцією Американської діабетичної асоціації (ADA), гіпоглікемія може бути визначена як будь-яка аномально низька концентрація глюкози в плазмі, що може завдати суб'єктивної потенційної шкоди. Зазвичай межею такої глікемії є рівень 70 мг% (3,89 ммоль/л) [4].

Гіпоглікемія – основний лімітуючий фактор в управлінні глікемією при цукровому діабеті 1 і 2 типів. Рекомендації ADA щодо класифікації гіпоглікемії наведено в таблиці 1.

Гіпоглікемію 1 рівня діагностують, коли показник глюкози в крові становить <70 мг/дл (3,9 ммоль/л), але

Таблиця 1. Класифікація гіпоглікемії (ADA-2022)

	Глікемічні критерії / опис
Рівень 1	Глюкоза <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) і ≥54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
Рівень 2	Глюкоза <54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
Рівень 3	Тяжка подія, що характеризується зміною психічного та/або фізичного стану, потребує допомоги для лікування гіпоглікемії

≥54 мг/дл (3,0 ммоль/л). Концентрацію глюкози в крові 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) встановили як порогову для нейроендокринної реакції на зниження рівня глюкози в людей без діабету. Оскільки в багатьох хворих на цукровий діабет виявляють порушення контррегуляторних реакцій на гіпоглікемію, та/або вони не відчувають ознак гіпоглікемії, вимірний рівень глюкози <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) вважають клінічно важливим (незалежно від тяжкості гострих гіпоглікемічних симптомів). Гіпоглікемія 2 рівня (визначена як концентрація глюкози в крові <54 мг/дл (3,0 ммоль/л)) – межа, коли починають виникати нейроглікопенічні симптоми, потребує вжиття негайних заходів для усунення гіпоглікемічної події. Якщо в пацієнта виявлено гіпоглікемію 2 рівня без адренергічних або нейроглікопенічних симптомів, імовірно, він не усвідомлює гіпоглікемію. Цей клінічний сценарій спричиняє необхідність дослідження та перегляду лікувального режиму. Гіпоглікемію 3 рівня визначають як тяжку подію, що характеризується зміною психічного та/або фізичного функціонування, яке потребує допомоги іншої людини для відновлення [5].

Гіпоглікемія є фактором, що обмежує можливості лікування при цукровому діабеті, і до цього треба уважно й критично ставитися, аби уникнути ускладнень. Локдаун через пандемію COVID-19 ще більше ускладнив проблему гіпоглікемії через обмеження доступу до їжі, амбулаторій, медичних послуг і ліків [6].

Тому вважаємо актуальним завдання підсумувати наявні відомості фахової літератури щодо гіпоглікемії у хворих на COVID-19, дати практичні рекомендації щодо запобігання виникненню цього стану на догоспітальному та госпітальному етапах.

Мета роботи

Аналіз наявної наукової інформації та узагальнення основних результатів сучасних досліджень щодо причин і факторів ризику виникнення гіпоглікемії у хворих на COVID-19.

Матеріали і методи дослідження

Виконали пошук та аналіз повнотекстових статей у базах даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus. Пошук здійснили за ключовими термінами: COVID-19 і гіпоглікемія, hypoglycaemia in COVID-19 patients, ліки проти COVID-19 і гіпоглікемія – від початку пандемії у грудні 2019 року до 1 липня 2022 року.

Результати

Шляхом пошуку загалом знайшли 176 публікацій. Аналіз відомостей фахової літератури дав змогу визначити три групи факторів, що, на нашу думку, призводять до виникнення гіпоглікемії у хворих на COVID-19:

– особливості перебігу ЦД у хворих на COVID-19 і вплив супутніх захворювань;

– вплив окремих груп препаратів, методів терапії та профілактики, що застосовують у хворих на COVID-19; – недоліки в організації лікування та догляду за пацієнтами.

Особливості перебігу ЦД у хворих на COVID-19 і вплив супутніх захворювань.

Відомо, що цукровий діабет асоціюється з численними структурними змінами легень, зокрема з посиленою проникністю судинної оболонки та колапсом альвеолярного епітелію [7]. Так, у дослідженні M. E. Morra et al. було показано, що підвищений рівень глюкози в крові може безпосередньо збільшувати концентрацію глюкози в секретах слизової оболонки дихальних шляхів [8]. In vitro внаслідок впливу підвищених концентрацій глюкози на епітеліальні клітини легень значно посилюються проникнення вірусу та його реплікація. Тому можна припустити, що гіперглікемія може посилити реплікацію вірусу in vivo. Крім того, суттєво ускладнюють перебіг коронавірусної хвороби порушення функції підшлункової залози, що діагностують на фоні інфекції. Вважають, що коронавірус SARS-CoV-2 призводить до тимчасових порушень функції клітин острівців підшлункової залози [9]. Встановлено, що коронавіруси прикріплюються до клітин-господарів за допомогою дипептидилпептидази-4 (DPP-4), яка фізіологічно бере участь у модуляції дії інсуліну, і як фермент відіграє головну роль у метаболізмі глюкози, відповідає за деградацію інкретинів, як-от глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) [10]. У дослідженні D. J. Drucker повідомлено про травму підшлункової залози, що характеризувалася підвищенням рівня плазмової амілази та ліпази у 17 % пацієнтів із COVID-19 [11].

Інша причина, що ускладнює перебіг коронавірусної хвороби, – особливості вегетативної іннервації у хворих на ЦД. Тяжкість COVID-19 при діабеті може бути прихована більш м'якими проявами вірусної інфекції, оскільки пацієнти з ЦД менше відчувають лихоманку, озноб, скутість грудної клітки та задишку [12]. Цей феномен нагадує «мовчазні» симптоми, що реєструють при ЦД.

Так, гіпоглікемія зазвичай включає різноманітні неврологічні симптоми, що є наслідком нейроглікопенії. Проте іноді вона перебігає безсимптомно. Відомо, що глюкоза – основний субстрат, який використовується мозком, і дефіцит глюкози запускає складну нейроендокринну реакцію – підвищується секреція кортизолу, глюкагону та адреналіну. Секреція адреналіну, своєю чергою, пов'язана зі збільшенням концентрації лактату, який є можливим субстратом для нейронів у ситуації «енергетичної кризи». Мозок може споживати лактат для забезпечення потреби в енергії [13]. Лактат бере на себе енергозабезпечення мозку в разі нестачі глюкози, «втручаючись» у метаболічний зв'язок між астроцитами та нейронами. Вважають, що лактат допомагає підтримувати синаптичну передачу, особливо в періоди інтенсивної активності [14]. Ці механізми дають змогу пояснити, чому при тяжкій гіпоглікемії на фоні гіпоксії тканин (що характерна для тяжкого перебігу COVID-19) пацієнти можуть зберігати свідомість і навіть зовсім не відчувати симптомів гіпоглікемії – так звана «щаслива» гіпоглікемія [14]. З іншого боку, хворі, котрі не відчувають симптомів гіпоглікемії, не отримують вчасної медичної

Таблиця 2. Виникнення гіпоглікемії в разі застосування засобів лікування та профілактики COVID-19 (за R. Parise et al. [23] з доповненнями)

Клас препарату	Назва препарату	Механізм дії	Особливості змін глікемії
Глюкокортикостероїди (ГКС)	Дексаметазон	Пригнічує численні запальні цитокіни, що призводить до зменшення набряку, відкладення фібрину, капілярного витоку та міграції запальних клітин, а отже пригнічення запалення. Блокує цитокиновий шторм	Характерна і гіпер-, і гіпоглікемія. Після скасування ГКС часто діагностують гіпоглікемію.
Противірусні засоби	Камостату месилат	Інгібітор протеази блокує дозрівання вірусу та його потрапляння в клітину	Гіпоглікемія
Протипаразитарний	Івермектин	Запобігає імпорту хазяїном ядерних транспортних білків альфа/бета-1, частини внутрішньоклітинних транспортних процесів, що віруси захоплюють для посилення інфекції шляхом пригнічення противірусної відповіді хазяїна. Може запобігати прикріпленню COVID-19 до клітинної мембрани людини	Можлива гіпоглікемія
Протинфекційні засоби Гідроксихлорохін, хлорохін		Має протизапальну та імуномодульовальну дію. Підвищує ендосомальний рН клітини-господаря та запобігає потраплянню вірусу	Гіпоглікемія
Макролідний антибіотик	Азитроміцин	Пригнічує синтез поліпептидів і білків, спрямованих на інформаційну РНК. Цю активність здійснює шляхом зв'язування з 50 S рибосомальною субодиницею	Гіпоглікемія виникає у поєднанні з гідроксихлорохіном
Антицитокинові біологічні препарати	Тоцилізумаб	Інгібітор інтерлейкіну-6 (IL-6). Блокує цитокиновий шторм	Можлива гіпоглікемія
	Анакінра	Посередництво цитокинової відповіді через інгібування інтерлейкіну-1 (IL-1)	
	Баріцитиніб	Інгібітор янус-кінази; може бути посередником у запальній реакції	
Щеплення	Covishield, мРНК-вакцини (Pfizer-BioNTech, Moderna)	Розроблено для підвищення імунітету до інфекції COVID-19, що дає змогу запобігти захворюванню	У всіх вакцин можлива гіперглікемія після введення першої дози. Для м-РНК-вакцин можлива також гіпоглікемія.

допомоги, енергетичний дисбаланс поглиблюється, виникають ускладнення.

Важливе значення для перебігу COVID-19 мають хронічні ускладнення ЦД, що наявні у хворого. Так, діабетична хвороба нирок (ДХН) – значущий фактор ризику виникнення гіпоглікемії. Чинниками, які зумовлюють ризик гіпоглікемії при ДХН, є знижений нирковий кліренс інсуліну, зниження розпаду інсуліну в периферичних тканинах, зниження ниркового глюконеогенезу та порушення ниркової екскреції протидіабетичних засобів, що зазвичай призначають. Поєднання цих факторів може спричиняти підвищення ризику гіпоглікемії в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю [15]. Так, у дослідженні K. Shah et al. показано: серед хворих із симптоматичною гіпоглікемією майже третина пацієнтів (32,88 %) мала діабетичну хворобу нирок [6].

Термінальна стадія ниркової недостатності (End stage renal disease – ESRD) пов'язана з високим рівнем смертності серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Майже третина пацієнтів на гемодіалізі та п'ята частина групи хворих після трансплантації нирки мали випадки гіпоглікемії під час госпіталізації через COVID-19 [16].

Важливе значення має також наявність діабетичної мікро- та макроангіопатії, супутня гіпертонічна хвороба. Пацієнти з артеріальною гіпертензією, мікро-, макросудинними ускладненнями діабету та супутніми ускладненнями мали більшу схильність до ризику гіпоглікемії (46,58 %, 33,56 % і 23,29 % відповідно), ніж хворі, у яких такі ускладнення не виявляли [6].

Гіпоглікемію діагностують також при інших коморбідних захворюваннях. Описано випадки глибокої рецидивної гіпоглікемії у хворих на серцеву недостатність і гостру печінкову недостатність внаслідок інфекції дихальних шляхів через COVID-19 [17].

Ще один феномен, який спостерігають під час вірусної інфекції у хворих на ЦД, – взаємообтяжливий вплив захворювань. Так, ЦД є фактором ризику, що впливає на прогресування та прогноз COVID-19. У дослідженні W. Guo et al. встановлено, що хворі на COVID-19, які не мали інших супутніх захворювань, крім діабету, мали високий ризик виникнення тяжкої пневмонії, вивільнення пов'язаних із травмами тканин ферментів, надмірних не-

контрольованих реакцій на запалення та гіперкоагуляційного стану, що спричинений порушенням регуляції обміну глюкози [18]. Крім того, рівень сироваткових біомаркерів запалення: IL-6, С-реактивного білка, сироваткового феритину, протромбінового індексу, D-димера – значущо вищі ($p < 0,01$) у хворих на діабет порівняно з пацієнтами без нього. Це свідчить про виникнення більшого комплексу запальних реакцій у пацієнтів із діабетом, що з часом призводить до швидкого погіршення перебігу COVID-19 [18]. Порушення вродженого імунітету, прозапальне цитокинове середовище, знижена експресія ACE2 та використання антагоністів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів із цукровим діабетом спричиняють поганий прогноз при COVID-19 [19].

COVID-19 також може погіршити перебіг ЦД. За висновками E. Maddaloni, R. Buzzetti, зв'язок між COVID-19 і діабетом може бути двоспрямованим, оскільки SARS-CoV-2 потенційно може погіршити перебіг наявного діабету або навіть схильність до діабету в осіб, у котрих ЦД не діагностовано [12].

Перебіг COVID-19 може характеризуватися диспетичними симптомами, як-от блюванням та діареєю, що поглиблюють зневоднення [20]. COVID-19 використовує рецептор ангіотензинперетворювального ферменту типу 2 (АПФ-2) як «шлюз» для вторгнення в клітини-мішені людини [11]. Цей фермент експресується різними тканинами та типами клітин, включаючи легені, а також ендокринної частини підшлункової залози [11]. Пряме пошкодження β-клітин, резистентність до інсуліну, спричинена цитокінами, гіпокаліємія та препарати, що використовують для лікування COVID-19, можуть зумовлювати погіршення контролю рівня глюкози в пацієнтів із цукровим діабетом. Така складна взаємодія між COVID-19 і ЦД створює «порочне коло», у якому COVID-19 призводить до погіршення дисглікемії, а цукровий діабет, своєю чергою, посилює тяжкість перебігу COVID-19 [19].

Вплив окремих препаратів і методів терапії та профілактики, що застосовують у хворих на COVID-19. Можливість виникнення гіпоглікемії на фоні фармакотерапії та використання біологічних препаратів при COVID-19 узагальнена у таблиці 2.

Глюкокортикостероїди. Нещодавні клінічні випробування підтвердили, що кортикостероїд дексаметазон – ефективний засіб для лікування пацієнтів із COVID-19, яким потрібна штучна вентиляція легень. Втім, відомо, що ГКС впливають на вуглеводний обмін і порушують глікемічний контроль. Так, у дослідженні D. J. Douin et al. показано: приймання ≥ 320 мг еквівалента метилпреднізолону асоціювалося з 4 додатковими днями з рівнями глюкози або < 80 мг/дл або > 180 мг/дл (OR = 4,00, 95 % CI = 2,15–5,85, $p < 0,001$). Отже, застосування ГКС у хворих на COVID-19 пов'язане з вищою частотою і гіперглікемії, і гіпоглікемії [21]. Слід зважати на те, що після скасування ГКС у хворих часто виникають гостра надниркова недостатність і гіпоглікемія [22].

Противірусні препарати. Дослідження інгібітора вірусної протеази мезилату камостата показали зниження рівнів глікемії, і це може бути потенційним альтернативним варіантом противірусного лікування для пацієнтів із ЦД. Однак клінічних доказів застосування при COVID-19 нині немає [23]. Введення інших противірусних препаратів (лопінавір / ритонавір, ремдесивір, дарунавір / кобіцистат) під час COVID-19 супроводжується нечастою помірною гіперглікемією [23].

Антицитокинові біологічні препарати, що призначають під час лікування тяжкого COVID-19, – тоцилізумаб, анакінра та барицитиніб. Виявили, що кожна з цих терапій знижує рівень глікемії в пацієнтів із цукровим діабетом або без нього [19].

Хлорохін – препарат, що одержали з кори хінного дерева, тривалий час його використовували для лікування різних захворювань, включаючи малярію; випадково доведено, що він знижує гіперглікемію [24]. Нині відомо, що хлорохін має імуномодулювальну та гіпоглікемічну дію [25], а також спричиняє зміни в метаболізмі інсуліну через передачу сигналів клітинних рецепторів і пострецепторний кліренс [26]. У тварин, хворих на діабет, показано: хлорохін підвищує рівень інсуліну в сироватці крові навіть без лікування екзогенним інсуліном [24].

Гідроксихлорохін (HCQ) – протималярійний препарат, що привернув увагу світових ЗМІ у лікуванні пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19). Цей препарат використовували, ґрунтуючись на його протимікробних, противірусних властивостях та незважаючи на відсутність певних доказів клінічної ефективності [27].

Гіпоглікемію і подовження інтервалу QT вважають відомими і частими побічними ефектами від застосування HCQ [23,28]. Так, HCQ асоціювався з підвищеним ризиком гіпоглікемії (OR 10,9, 95 % CI 1,72–69,49, $p = 0,011$) і діареї (OR 2,8, 95 % CI 1,4–5,5, $p = 0,003$) [27]. Про гіпоглікемію повідомили 33,56 % пацієнтів, які профілактично отримували 400 мг гідроксихлорохін разом із звичайними антигіперглікемічними засобами без корекції їхньої дози [6].

Гіпоглікемію виявляють як побічний ефект HCQ, що використовують при інфекції COVID-19, навіть у пацієнтів без хронічних захворювань і ЦД [29].

Згідно з наявними доказами, результати лікування хлорохіном і HCQ суперечливі і з погляду ефективності, й в аспекті безпеки (передусім серцево-судинної). Призначення цих препаратів протипоказане пацієнтам з аритміями, відомою гіперчутливістю, а також хворим, які приймають аміодарон. Низька вартість, тривала іс-

торія застосування та доступність – позитивні фактори щодо призначення цих препаратів під час COVID-19 [30], однак відомості фахової літератури ще неоднозначні, здійснюють нові дослідження.

Азитроміцин характеризується імуномодулювальною та противірусною діями. Кілька клінічних випробувань показали суперечливі результати щодо його ефективності. Так, G. Mangkuliguna et al. показали, що азитроміцин не призвів до значущого клінічного покращення в пацієнтів із COVID-19, хоча вони його добре переносили, він був безпечним для використання. Виявили, що лікування азитроміцином істотно не підвищувало ризик виникнення гіпоглікемії (OR, 0,73; 95 % CI, 0,38–1,40) [31].

Гіпоглікемія – найпоширеніший побічний ефект від лікування **комбінацією гідрохлорохіну та азитроміцину**, її виявили в 69 (42,86 %) із 161 пацієнта [32]. У когорті з 21 пацієнта з COVID-19, які перебували на гемодіалізі та отримували лікування HCQ та азитроміцином, у 5 (23,8 %) хворих зареєстрували гіпоглікемію [33].

Протидіабетичні препарати. Майже всі антигіперглікемічні засоби можуть погіршити перебіг COVID-19, незважаючи на їхній клас. Застосування антигіперглікемічного препарату може спричинити побічні ефекти, включаючи епізоди гіпоглікемії, діарею, лактоацидоз, підвищений ризик серцево-судинних і печінкових небезпек. Ці небажані ефекти, пов'язані з антигіперглікемічними препаратами, становлять загрозу виникнення тяжких ускладнень COVID-19 [34].

У дослідженні K. Shah et al. обстежено 146 пацієнтів із ЦД 2 типу (ЦД-2), які звернулися до відділення невідкладної допомоги під час карантину із симптомами гіпоглікемії. Виявилось, що найчастіше гіпоглікемію діагностували на фоні застосування комбінації метформіну та сульфонілсечовини (65,75 %), потім – інсуліну (33,56 %) [6].

Хороші результати отримали в разі призначення **комбінації лінагліптину та інсуліну**. Так, у дослідженні R. Guardado-Mendoza et al. підтверджено: комбінація лінагліптину та інсуліну в госпіталізованих пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 і гіперглікемією знизила відносний ризик допоміжної штучної вентиляції легень на 74 %, покращила рівень глюкози до і після їди з нижчою потребою в інсуліні та без підвищеного ризику гіпоглікемії [35].

COVID-19 може обмежити вибір доступних антигіперглікемічних засобів, що може додатково підвищувати ризик виникнення тяжких ускладнень діабету і власне COVID-19 [34].

Вакцинація. Механізми, що пов'язують вакцини проти COVID-19 і зміни гомеостазу глюкози, остаточно не встановлено. Як правило, противірусні вакцини можуть викликати нестабільний рівень глюкози в крові як реакцію не лише на вірус, але й на допоміжні речовини. Вакцини можуть активувати імунну систему та запалення, і це може погіршити чутливість до інсуліну та підвищити рівень глюкози в крові [36].

У дослідженні G. di Mauro et al. повідомлено про 4275 подій із порушенням метаболізму глюкози після введення вакцин. Найчастіше зареєстровані події належать до групи високого рівня глюкози ($n = 2012$; 47,06 %), потім – гіпоглікемії ($n = 954$; 22,32 %). Covishield, Pfizer-

BioNTech і Moderna пов'язували з гіперглікемією після введення першої дози [23]. Крім того, мРНК-вакцини проти COVID-19 асоціювалися з підвищеною частотою повідомлень про зміни гомеостазу глюкози порівняно з вірусними векторними вакцинами. Так, частота повідомлень про гіпоглікемію після застосування мРНК-вакцин значущо вища (OR 1,62; 95 % CI 1,41–1,86) порівняно з щепленнями вакцинами на основі вірусних векторів [37].

Побічні ефекти, пов'язані з вакцинацією, значно відрізняються залежно від віку та статі, і тяжчі наслідки спостерігали в жінок і молодих людей [38]. У дослідженні M. E. Trostle et al. проаналізовано досвід роботи з жінками, які отримали мРНК-вакцину проти COVID-19 під час вагітності. Визначили, що у більшості жінок у цій серії були неуспаднені вагітності та пологи в термін; мертворождалих не було. Втім, у новонароджених дітей часто діагностували гіпоглікемію. Зокрема, з-поміж госпіталізацій новонароджених у відділення інтенсивної терапії 61,5 % спричинені гіпоглікемією або обстеженням для виявлення сепсису [39]. Зазначимо, що жінки мали сильнішу імунну відповідь проти патогенів і вакцин, але також більшу сприйнятливість до аутоімунних захворювань [38].

Нині невідомим залишається вплив на рівень глікемії методів лікування із застосуванням плазми реконвалесцентів, моноклональних антитіл, а також щеплення іншими вакцинами, як-от Johnson & Johnson [23].

Недоліки в організації лікування та догляду за пацієнтами. В лікуванні хворих на COVID-19 при супутньому ЦД часто виявляють організаційні недоліки. Відомо, що більшість пацієнтів із діабетом скасовують звичайні візити до ендокринолога. У багатьох хворих виникає надмірний стрес, пов'язаний із соціальною ізоляцією та недостатністю фізичних навантажень, і це спричиняє погіршення глікемічного контролю та підвищує ризик COVID-19 у цієї вразливої категорії пацієнтів [40].

В Індонезії здійснили дослідження за участю 1124 хворих на ЦД віком понад 18 років, проаналізували кореляцію між труднощами лікування діабету та пов'язаними з ним ускладненнями під час пандемії COVID-19. Встановили, що труднощі з лікуванням відчували 69,8 % пацієнтів: відвідування, консультації щодо діабету (30,1 %), доступ до ліків (12,4 %), перевірка рівня глюкози в крові (9,5 %), контроль дієти (23,8 %), виконання регулярних фізичних вправ (36,5 %). Ускладнення, пов'язані з діабетом, виникли у 24,6 % суб'єктів. Ті, хто мав труднощі з лікуванням діабету під час пандемії COVID-19, схильні до ускладнень діабету в 1,4 раза більше (OR: 1,41, 95 % CI: 1,09–1,83), ніж ті, хто не мав [41].

Серед 667 американців віком 18–90 років із ЦД 1 типу (ЦД-1 – 18 %) та ЦД-2 (82 %) 19 % і 17 % опитаних відповідно за типами діабету повідомили про проблеми з доступом до лікування та тест-смужок. Понад чверть повідомили про проблеми з отриманням цукрознижувальних препаратів в аптеці, а більше ніж третина опитаних повідомили про проблеми з консультаціями постачальників послуг з діабету. Пандемія призвела до недотримання терапевтичного режиму (14 %), нормування ліків (17 %) та зниження моніторингу (16 %). Багатьом учасникам було складно відстежувати та контролювати гіпоглікемію (12–15 %), їм бракувало

соціальної підтримки, щоб допомогти впоратися з ризиком (19 %). Майже половина опитаних повідомили про зниження фізичної активності [42]. У цій категорії хворих частота тяжкої та нетяжкої гіпоглікемії становила 0,68 (95 % CI 0,50–0,96) і 2,75 (95 % CI 2,4–3,1) події на людину на місяць відповідно [42].

У хворих на COVID-19 мусульман дотримання суворого посту під час Рамадану призвело до суттєвого збільшення кількості випадків гіпоглікемії. Так, гіпоглікемія (60,7 %), а також гіперглікемія (44,8 %) – основні ускладнення посту під час Рамадану незалежно від віку пацієнтів [43].

Вплив карантину. 288 (28,5 %) пацієнтів із 1010 обстежених хворих на COVID-19 повідомили про тяжку гіпоглікемію під час карантину [44]. Схожі дані отримали в іншому дослідженні, що передбачало веб-опитування серед молодих людей із ЦД-1 (віком 18–30 років) у північній, центральній, південній і західній зонах Індії. Автори встановили, що 72 (34 %) із 212 пацієнтів пережили один або більше епізодів гіпоглікемії під час карантину [45]. Дещо нижчі цифри оприлюднили A. Verma et al.: із 52 пацієнтів 36,5 % мали гіперглікемічні симптоми, 15,3 % – епізоди гіпоглікемії. Автори вважають, що глікемічний контроль пацієнтів із ЦД-1 погіршився передусім через відсутність інсуліну / глюкосмужок під час карантину [46].

Карантин в окремих випадках призводив до обмежень харчування, а в разі незбалансованого харчування швидко виникає дефіцит електролітів і мікроелементів. Так, гіпоглікемія може виникати при дефіциті селену (Se). Нещодавно повідомили, що явна гіпоглікемія (сироватковий рівень глюкози <2,8 ммоль/л) діагностували в 19,2 % цієї випадкової вибірки суб'єктів із дефіцитом Se [47].

Пацієнти, які підтримували зв'язок зі своїми лікарями, повідомляли про нижчі показники тяжкої гіпоглікемії порівняно з тими, хто не спілкувався (25,2 % проти 30,7 % відповідно). Слід заохочувати підтримку віртуальних каналів зв'язку між лікарями та їхніми пацієнтами з ЦД-1 [44].

Незважаючи на обмежену можливість займатися фізичними вправами та на психологічний стрес, глікемічний контроль покращився у пацієнтів із ЦД-1, які припинили працювати під час карантину [48]. Зміни способу життя, пов'язані з карантинном, хоча й шкідливі для здоров'я, можуть призвести до зниження кількості, тривалості випадків гіпоглікемії та зниження варіабельності глікемії [49]. Ці результати свідчать, що наявність більшого часу для самоконтролю може сприяти покращенню контролю глікемії в короткостроковій перспективі [50].

Локдаун. Цікаві результати одержали в тих країнах і регіонах, де з приводу COVID-19 запроваджено локдаун (протокол дій і система обмежувальних заходів, що вживають для стримання поширення захворювання). Під час локдауну діє режим ізоляції населення, обмежується свобода пересувань і дій у межах певної зони. Ці заходи покращили перебіг не тільки COVID-19, але й коморбідних станів. Так, M. Lockhart et al. [51] дослідили рівні HbA1c до та після локдауну в 118 пацієнтів, які відвідували клініку з діабету молодих дорослих у лікарні Бомонт (Дублін). Визначили, що результати HbA1c на 3,81 ммоль/моль нижчі після блокування, вага

збільшилася на 1,8 кг; результати статистично значущі. Не було повідомлень про серйозні випадки гіпоглікемії в періоди до або після карантину. Отже, локдаун пов'язаний із покращенням глікемічного контролю в молодих дорослих пацієнтів із діабетом, а також зі збільшенням маси тіла. Зміни факторів способу життя, пов'язаних із карантинном, можуть пояснити ці висновки [51]. Зіставні результати отримали іспанські дослідники A. Mesa et al., які під час локдауну встановили покращення показників контролю рівня глюкози без збільшення кількості випадків і тривалості епізодів гіпоглікемії [52]. Цікаво, що зменшення кількості епізодів тяжкої гіпоглікемії під час локдауну виявили й у недоношених немовлят, які не були заражені COVID-19 [53]. Під час карантину люди зменшували фізичну активність, мали більшу тривалість сну та витрачали більше часу на лікування діабету. Крім того, вони менше відвідували амбулаторії та частіше зверталися до телемедицини [54]. Важливо зазначити, що частота гіпоглікемії знизилася під час локдауну, але повернулася до вихідних показників після його завершення, а зміни, пов'язані зі способом життя, можуть не мати віддаленого ефекту [54].

Показники глікемії значно покращилися під час локдауну, спричиненого поширенням COVID-19, лише у хворих на ЦД-1, а в пацієнтів із ЦД-2 виявляли короточасне погіршення глікемічних параметрів [55]. Тому потрібні наступні дослідження та рекомендації для покращення організації ефективного лікування ЦД-2 під час COVID-19 та інших варіантів карантину.

Небезпеки гіпоглікемії у хворих на COVID-19

Дослідження, що здійснили, дало відповідь і на питання про те, які небезпеки спричиняє гіпоглікемія для хворих на ЦД під час COVID-19.

Гостра гіпоглікемія зумовлює глибокі фізіологічні зміни, що впливають на серцево-судинну систему та кілька гематологічних параметрів, насамперед як наслідок симпато-адреналової активації та контррегуляторної гормональної секреції [56]. Гострі гемодинамічні та гематологічні зміни можуть збільшити ризик локалізованої ішемії міокарда та головного мозку. Можливі механізми, на яких ґрунтуються ці спричинені гіпоглікемією ефекти, включають гемореологічні зміни, активацію лейкоцитів, вазоконстрикцію та вивільнення медіаторів запалення, цитокинів [56].

Рівень глюкози в крові – важливий визначальний фактор захворюваності та смертності, особливо в госпіталізованих пацієнтів. Навіть незначне підвищення рівня глюкози в крові може збільшити смертність пацієнтів із COVID-19. Крім того, як показали дослідження, варіабельність рівня глюкози в крові та гіпоглікемія у тяжкохворих осіб без діабету спричиняє надмірні внутрішньолікарняні ускладнення та смертність [57].

Гіпо- та гіперглікемія негативно впливають на смертність і тривалість перебування в лікарні при COVID-19 [58]. Велике американське багатоцентрове дослідження, що охопило 1544 пацієнтів із COVID-19 із 91 лікарні у 12 штатах, показало, що гіпоглікемія в будь-який момент перебування в лікарні й у хворих на діабет, і без нього підвищує ризик смерті. Гіпоглікемія (<70 мг/дл) пов'язана зі збільшенням смертності (OR 2,2; 95 % CI 1,35–3,60) [59].

Щодо механізмів негативного впливу гіпоглікемії на перебіг COVID-19, то окремі дослідники припускають, що гіпоглікемія призводить до посилення прозапального фактора ліпополісахариду під час активної інфекції COVID-19 [60]. Ліпополісахарид підсилює надмірну експресію транспортера глюкози на моноцитах, щоб забезпечити моноцити достатньою кількістю глюкози для боротьби з інфекцією, але водночас може спричинити цитокиновий шторм, погіршуючи результат захворювання COVID-19 [60]. Гіпоглікемія також може призводити до підвищення контррегуляторної гормональної адренергічної активності, зумовлюючи запальний стрес [56].

Отже, гіпоглікемія (крім того, що є фактором ризику серцево-судинної та загальної смертності з усіх причин у пацієнтів із діабетом) може бути «пусковим механізмом» для цитокинового шторму під час хвороби COVID-19 [60].

Рекомендації щодо профілактики виникнення гіпоглікемії у хворих на COVID-19

Амбулаторне лікування. У хворих на COVID-19 із супутнім ЦД дозування пероральних протидіабетичних препаратів може потребувати повторного коригування залежно від параметрів рівня глюкози в крові та умов, що переважають [6]. Під час онлайн-консультацій слід уникати серйозних змін гіпоглікемічних препаратів, а модифікацію лікування здійснювати поетапно [61].

Враховуючи повідомлення про вплив гідроксихлорохіну на метаболізм глюкози, слід бути обережними, призначаючи його пацієнтам з діабетом і COVID-19 [6], особливо в амбулаторних умовах [27]. Пацієнти з ЦД-1, які отримують хлорохін, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо гіпоглікемії [25]. Попередження про гіпоглікемічну дію HCG необхідно додати до рекомендацій щодо лікування COVID-19 [29].

Під час лікування необхідно періодично контролювати рівень HbA1c. Пацієнти з COVID-19 і HbA1c <48 ммоль/моль (6,5 %) або HbA1c >64 (8,0 %) ммоль/моль мали вищий асоційований ризик тяжкого наслідку [2].

Слід розширювати охоплення пацієнтів віртуальними консультаціями та програмами. Телемедицина може підвищити рівень управління та контроль діабету, піти на користь пацієнтам і сприяти зменшенню хронічних ускладнень і супутніх захворювань. Віртуальні медичні програми, телеконсультації та відеоконференції в період пандемії COVID-19 виявилися безпечними, ефективними та результативними, щоб замінити поточні особисті візити [62,63].

У хворих на ЦД-1 під час пандемії доцільно використовувати інсулінову помпу. Так, J. Muthukrishnan et al. показали, що у пацієнтів, які застосовували інсулінову помпу, не зафіксовано епізоди тяжкої гіпоглікемії або госпіталізації з приводу діабетичного кетоацидозу, у 90,0 % виявили покращення рівня HbA1c протягом періоду дослідження порівняно з 64,3 % пацієнтів, які отримували звичайну схему лікування [63].

Доцільно не рекомендувати пацієнтам із діабетом і COVID-19 дотримуватися суворого посту під час Рамадану, щоб уникнути ризику таких небезпечних для життя ускладнень, як серйозне зневоднення та наступне пошкодження нирок [64].

Під час проведення вакцинації клініцисти повинні знати про можливість гіпоглікемії, щоб краще контролювати глікемічні порушення та рівень глюкози в крові

у пацієнтів із високим ризиком, як-от із переддіабетом, ЦД, або в хворих із COVID-19 в анамнезі [37].

Стационарне лікування. Вже під час госпіталізації хворого на COVID-19 слід починати ретельний контроль рівня глюкози в крові всіх пацієнтів, які госпіталізовані, незалежно від наявності ЦД. Враховуючи важливе значення вуглеводного обміну, пропонують вважати рівень глюкози в крові «п'ятою життєво важливою ознакою» (разом із температурою, частотою пульсу, артеріальним тиском і частотою дихання) для будь-якого госпіталізованого пацієнта [57].

Максимально широко слід застосовувати нові технології лікування та догляду за госпіталізованими, включаючи хворих на діабет. Використання систем безперервного моніторингу рівня глюкози (Continuous glucose monitoring, CGM) дає змогу медичним працівникам ухвалювати активні та своєчасні клінічні рішення щодо лікування ЦД, можуть зменшити частоту епізодів гіпоглікемії в госпіталізованих пацієнтів із діабетом [65,66].

Лікувати діабет у відділенні інтенсивної терапії завжди складно, але коли COVID-19 діагностовано у хворих на діабет, ситуація виглядає ще складнішою. Оптиміальний глікемічний контроль, уникнення гострої гіпер-, гіпоглікемії та варіабельності глікемії може істотно покращити результат [67].

Висновки

1. Гіпоглікемія – фактор ризику серцево-судинної та загальної смертності пацієнтів із діабетом, може бути «пусковим механізмом» виникнення цитокінового шторму під час хвороби COVID-19 та негативно впливає на смертність, тривалість перебування в лікарні під час COVID-19.

2. Для запобігання гіпоглікемічним станам у хворих треба уникати різких змін виду та дози гіпоглікемічних препаратів, періодично контролювати рівень HbA1c, розширювати охоплення пацієнтів віртуальними консультаціями та програмами телемедицини.

3. Під час визначення програми лікування та щеплення від COVID-19 у хворих на цукровий діабет необхідно враховувати відомі та можливі гіпоглікемізувальні ефекти лікарських препаратів і вакцин.

Перспективи подальших досліджень. Не викликає сумнівів необхідність продовження пошуку нових оптимальних методів лікування та профілактики COVID-19, враховуючи патогенез коморбідних станів, як-от цукрового діабету. Це дасть змогу покращити прогноз та якість життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.07.2022

Після доопрацювання / Revised: 23.08.2022

Прийнято до друку / Accepted: 26.08.2022

Відомості про авторів:

Галушко О. А., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7027-8110](https://orcid.org/0000-0001-7027-8110)

Процюк О. В., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5038-3375](https://orcid.org/0000-0002-5038-3375)

Погоріла О. І., канд. мед. наук, доцент каф. сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6824-232X](https://orcid.org/0000-0001-6824-232X)

Information about the authors:

Halushko O. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Protsiuk O. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Pohorila O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv.

Список літератури

- [1] Коронавірус в Україні. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine> (дата звернення: 19.07.2022).
- [2] Glycated haemoglobin levels among 3295 hospitalized COVID-19 patients, with and without diabetes, and risk of severe infection, admission to an intensive care unit and all-cause mortality / A. Alhakak et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2021. Vol. 24, Iss. 3. P. 499-510. <https://doi.org/10.1111/dom.14604>
- [3] Bangladesh Endocrine Society (BES) Position Statement for Management of Diabetes and Other Endocrine Diseases in Patients with COVID-19 / F. Pathan et al. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021. Vol. 14. P. 2217-2228. <https://doi.org/10.2147/dmso.s293688>
- [4] Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia / Workgroup on Hypoglycemia; American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2005. Vol. 28, Iss. 5. P. 1245-1249. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1245>
- [5] 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 / B. Draznin et al. *Diabetes Care*. 2022. Vol. 45, Suppl. 1. P. S83-S96. <https://doi.org/10.2337/dc22-s0066>.
- [6] Hypoglycemia at the time of Covid-19 pandemic / K. Shah et al. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020. Vol. 14, Iss. 5. P. 1143-1146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.003>
- [7] Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions / B. Philips, J. Meguer, J. Redman, E. H. Baker. *Intensive care medicine*. 2003. Vol. 29, Iss. 12. P. 2204-2210. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1961-2>
- [8] Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis / M. E. Morra et al. *Reviews in medical virology*. 2018. Vol. 28, Iss. 3. P. 1977. <https://doi.org/10.1002/rmv.1977>
- [9] Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J. K. Yang, S. S. Lin, X. J. Ji, L. M. Guo. *Acta Diabetologica*. 2009. Vol. 47, Iss. 3. P. 193-199. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
- [10] Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus / H. Kleine-Weber et al. *Emerging microbes & infections*. 2020. Vol. 9, Iss. 1. P. 155-168. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1713705>
- [11] Drucker D. J. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes – Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews*. 2020. Vol. 41, Iss. 3. P. bnaa011 <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa011>
- [12] Maddaloni E., Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020. Vol. 36, Iss. 7. P. e33213321. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
- [13] Orban J., Leverve X., Ichai C. Lactate: le substrat énergétique de demain. *Réanimation*. 2010. Vol. 19, Iss. 5. P. 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2010.05.016>
- [14] The pathophysiology of «happy» hypoglycemia / T. Loeb, A. Ozguler, G. Baer, M. Baer. *International Journal of Emergency Medicine*. 2021. Vol. 14, Iss. 1. P. 23. <https://doi.org/10.1186/s12245-021-00348-7>
- [15] Frequency of Hypoglycemia and Its Significance in Chronic Kidney Disease / M. Moen et al. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* : CJASN. 2009. Vol. 4, Iss. 6. P. 1121-1127. <https://doi.org/10.2215/cjn.00800209>



- [16] High prevalence of Afro-Caribbean ethnicity and hypoglycaemia in patients with diabetes and end stage renal disease hospitalized with COVID-19 / A. Corcillo, S. Cohen, D. Game, J. Karaliedde. *Nephrology*. 2020. Vol. 26, Iss. 3. P. 252-254. <https://doi.org/10.1111/nep.13809>
- [17] A Case Report of Progressive Liver Failure Inappropriate to Decompensated Heart Failure Following Infection With COVID-19 / J. Makarem et al. *Cureus*. 2020. Vol. 12, Iss. 8. P. e10142 <https://doi.org/10.7759/cureus.10142>
- [18] Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo et al. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2020. Vol. 36, Iss. 7. P. e3319 <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- [19] Pal R., Bhadada S. K. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020. Vol. 14, Iss. 4. P. 513-517. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
- [20] COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management / L. Orioli et al. *Annales D'endocrinologie*. 2020. Vol. 81, Iss. 2-3. P. 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.05.001>
- [21] Corticosteroid Administration and Impaired Glycemic Control in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients / D. Douin et al. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2022. Vol. 26, Iss. 1. P. 32-40. <https://doi.org/10.1177/10892532211043313>
- [22] Clinical indicators of adrenal insufficiency following discontinuation of oral glucocorticoid therapy: A Danish population-based self-controlled case series analysis / K. Laugesen, I. Petersen, H. T. Sørensen, J. O. L. Jørgensen. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, Iss. 2. P. e0212259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212259>
- [23] Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia / R. Parise et al. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2022. Vol. 19, Iss. 3. P. 14791641221095091. <https://doi.org/10.1177/14791641221095091>
- [24] Mahmoud A., Alghriani A., Abdel Shakor A. B. The effect of chloroquine induced hypoglycemia on the levels of major blood serum proteins in diabetic mice. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. C, Physiology and Molecular Biology*. 2014. Vol. 6, Iss. 2. P. 138-148. <https://doi.org/10.21608/eajbsc.2014.16041>
- [25] Baretic, M. Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVID-19 pandemic? *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020. Vol. 14, Iss. 4. P. 355-356. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.014>
- [26] Hage M. P., Al-Badri M. R., Azar S. T. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2014. Vol. 5, Iss. 4. P. 77-85. <https://doi.org/10.1177/2042018814547204>
- [27] The Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine in Patients with COVID-19: A Multicenter National Retrospective Cohort / A. Abdulrahman et al. *Infectious Diseases and Therapy*. 2021. Vol. 10, Iss. 1. P. 439-455. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00397-8>
- [28] Kaushal S., Kaur K., Kaushal I. G. Therapeutic status of hydroxychloroquine in COVID-19: A review. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2020. Vol. 36, Suppl. 1. P. 160-165. https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_313_20
- [29] Hydroxychloroquine Sulfate Related Hypoglycemia In A Non-Diabetic COVID-19 Patient: A Case Report and Literature Review / N. Imanova Yaghji et al. *Postgraduate Medicine*. 2021. Vol. 133, Iss. 5. P. 548-551. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1889820>
- [30] Shankar P. R., Palaian S., Gulam S. M. Hydroxychloroquine and chloroquine in prophylaxis and treatment of COVID-19: What is known?. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2021. Vol. 13, Iss. 1. P. 4-10. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_404_20
- [31] Mangkulliguna G., Glenardi N., Pramono L. Efficacy and Safety of Azithromycin for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2021. Vol. 84, Iss. 4. P. 299-316. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0075>
- [32] Assessment of COVID-19 Treatment containing both Hydroxychloroquine and Azithromycin: A natural clinical trial / H. M. Abbas et al. *International Journal of Clinical Practice*. 2020. Vol. 75, Iss. 4. P. e13856. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13856>
- [33] Hydroxychloroquine and azithromycin tolerance in haemodialysis patients during COVID-19 infection / P. Giaime et al. *Nephrology, dialysis, transplantation*. Vol. 35, Iss. 8. P. 1346-1353. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa191>
- [34] Covid-19 May Limit the Use of Anti-hyperglycemic Agents. Does it Call for the Development of New Anti-hyperglycemic Agents? / N. Sibiya et al. *Current Diabetes Reviews*. 2022. Vol. 18, Iss. 3. P. e060821195364. <https://doi.org/10.2174/1573399817666210806114200>
- [35] Effect of linagliptin plus insulin in comparison to insulin alone on metabolic control and prognosis in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection / R. Guardado-Mendoza et al. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, Iss. 1. P. 536. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04511-1>
- [36] COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management / S. Lim, J. Bae, H. Kwon, M. Nauck. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020. Vol. 17, Iss. 1. P. 11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
- [37] European Safety Analysis of mRNA and Viral Vector COVID-19 Vaccines on Glucose Metabolism Events / G. di Mauro et al. *Pharmaceuticals*. 2022. Vol. 15, Iss. 6. P. 677. <https://doi.org/10.3390/ph15060677>
- [38] Bunders M., Altfeld M. Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions. *Immunity*. 2020. Vol. 53, Iss. 3. P. 487-495. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.003>
- [39] COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution / M. E. Trostle et al. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*. 2021. Vol. 3, Iss. 6. P. 100464. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100464>
- [40] Hill M., Mantzoros C., Sowers, J. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020. Vol. 107. P. 154217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>
- [41] The Impact of COVID-19 Lockdown on Diabetes Complication and Diabetes Management in People With Diabetes in Indonesia / I. Kshanti et al. *Journal of primary care & community health*. 2021. Vol. 12. P. 215013272110448. <https://doi.org/10.1177/21501327211044888>
- [42] COVID-19 hinterland: surveilling the self-reported impacts of the pandemic on diabetes management in the USA (cross-sectional results of the INPHORM study) / A. Ratzki-Leewing et al. *BMJ Open*. 2021. Vol. 11, Iss. 9. P. e049782. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049782>
- [43] Ramadan fasting in people with type 1 diabetes during COVID-19 pandemic: The DaR Global survey / M. Hassanein et al. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2021. Vol. 172. P. 108626. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108626>
- [44] COVID-19 Precautionary Measures and Type 1 Diabetes Patients in Saudi Arabia / A. Alguwaihes et al. *Primary care diabetes*. 2021. Vol. 15, Iss. 5. P. 793-798. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.07.005>
- [45] Knowledge, attitudes and practices towards COVID-19 among young adults with Type 1 Diabetes Mellitus amid the nationwide lockdown in India: A cross-sectional survey / R. Pal et al. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 166. P. 108344. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108344>
- [46] Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 Diabetes Mellitus / A. Verma et al. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020. Vol. 14, Iss. 5. P. 1213-1216. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.016>
- [47] Selenium deficiency is linearly associated with hypoglycemia in healthy adults / Y. Wang et al. *Redox Biology*. 2020. Vol. 37. P. 101709. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101709>
- [48] Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy / B. Bonora et al. *Diabetes Therapy*. 2020. Vol. 11, Iss. 6. P. 1369-1379. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00829-7>
- [49] Reduction of hypoglycaemia, lifestyle modifications and psychological distress during lockdown following SARS-CoV-2 outbreak in type 1 diabetes / I. Caruso et al. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2021. Vol. 37, Iss. 6. P. e3404. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3404>
- [50] Fernández E., Cortazar A., Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 166. P. 108348. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108348>
- [51] Lockhart M., Green D., Smith D. The impact of COVID-19 lockdown on glycaemic control in young adults with type 1 diabetes mellitus. *Irish Journal of Medical Science*. 2022. Vol. 14. P. 1-3. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03038-2>
- [52] The impact of strict COVID-19 lockdown in Spain on glycemic profiles in patients with type 1 Diabetes prone to hypoglycemia using standalone continuous glucose monitoring / A. Mesa et al. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 167. P. 108354. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108354>
- [53] Preterm Infant Outcomes Following COVID-19 Lockdowns in Melbourne, Australia / B. Mulcahy et al. *Children*. 2021. Vol. 8, Iss. 12. P. 1169. <https://doi.org/10.3390/children8121169>
- [54] Glycemic control in children and teenagers with type 1 diabetes around lockdown for COVID-19: A continuous glucose monitoring-based observational study / X. Wu et al. *Journal of diabetes investigation*. 2021. Vol. 12, Iss. 9. P. 1708-1717. <https://doi.org/10.1111/jdi.13519>
- [55] Eberle C., Stichling S. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2021. Vol. 13, Iss. 1. P. 95. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00705-9>
- [56] Wright R. J., Frier B. M. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*. 2008. Vol. 24, Iss. 5. P. 353-363. <https://doi.org/10.1002/dmrr.865>
- [57] Blood glucose levels should be considered as a new vital sign indicative of prognosis during hospitalization / J. Kesavadev et al. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2021. Vol. 15, Iss. 1. P. 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.032>

- [58] Glucose dysregulation and its association with COVID-19 mortality and hospital length of stay / S. Mirabella et al. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2022. Vol. 16, Iss. 3. P.102439. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102439>
- [59] Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis / D. Klonoff et al. *Diabetes Care*. 2020. Vol. 44, Iss. 2. P. 578-585. <https://doi.org/10.2337/dc20-1857>
- [60] Piarulli F., Lapolla A. COVID 19 and low-glucose levels: Is there a link?. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020. Vol. 166. P. 108283. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108283>
- [61] Zhang B. Expert Consensus on Telemedicine Management of Diabetes (2020 Edition). *International Journal Of Endocrinology*. 2021. P. 1-12. <https://doi.org/10.1155/2021/6643491>
- [62] Diabetes Care During COVID-19 Pandemic in Singapore Using a Telehealth Strategy / X. Lian et al. *Hormone and Metabolic Research*. 2021. Vol. 53, Iss. 3. P. 191-196. <https://doi.org/10.1055/a-1352-5023>
- [63] Management of type 1 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic / J. Muthukrishnan et al. *Medical Journal Armed Forces India*. 2021. Vol. 77, Suppl. 2. P. S393-S397. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.04.001>
- [64] Tootee A., Esfahani E. N., Larijani B. Diabetes management during Ramadan amid Covid-19 pandemic. *Daru*. 2020. Vol. 28, Iss. 2. P. 795-798. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00357-6>
- [65] Continuous glucose monitoring in the hospital: an update in the era of COVID-19 / C. Gothong, L. G. Singh, M. Satyarengga, E. K. Spanakis. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2022. Vol. 29, Iss. 1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000693>
- [66] Continuous Glucose Monitoring in the Hospital / M. Perez-Guzman et al. *Endocrinology and Metabolism*. 2021. Vol. 36, Iss. 2. P. 240-255. <https://doi.org/10.3803/enm.2021.201>
- [67] Issues for the management of people with diabetes and COVID-19 in ICU / A. Ceriello et al. *Cardiovascular Diabetology*. 2020. Vol. 19, Iss. 1. P. 114. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01089-2>
- [10] Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Prokscha, A., Naim, H. Y., Müller, M. A., Drosten, C., Pöhlmann, S., & Hoffmann, M. (2020). Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 155-168. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1713705>
- [11] Drucker, D. J. (2020). Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocrine reviews*, 41(3), bnaa011. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa011>
- [12] Maddaloni, E., & Buzzetti, R. (2020). Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e33213321. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>
- [13] Orban, J., Leverve, X., & Ichai, C. (2010). Lactate: le substrat énergétique de demain. *Réanimation*, 19(5), 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2010.05.016>
- [14] Loeb, T., Ozguler, A., Baer, G., & Baer, M. (2021). The pathophysiology of «happy» hypoglycemia. *International Journal of Emergency Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12245-021-00348-7>
- [15] Moen, M. F., Zhan, M., Hsu, V. D., Walker, L. D., Einhorn, L. M., Seliger, S. L., & Fink, J. C. (2009). Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 4(6), 1121-1127. <https://doi.org/10.2215/CJN.00800209>
- [16] Corcillo, A., Cohen, S., Game, D., & Karalliedde, J. (2021). High prevalence of Afro-Caribbean ethnicity and hypoglycaemia in patients with diabetes and end stage renal disease hospitalized with COVID-19. *Nephrology*, 26(3), 252-254. <https://doi.org/10.1111/nep.13809>
- [17] Makarem, J., Naghibi, N., Beigmohammadi, M. T., Foroumandi, M., & Mehpooya, M. (2020). A Case Report of Progressive Liver Failure Inappropriate to Decompensated Heart Failure Following Infection With COVID-19. *Cureus*, 12(8), e10142. <https://doi.org/10.7759/cureus.10142>
- [18] Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., Zhao, L., Fan, H., Luo, S., & Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 36(7), e3319. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- [19] Pal, R., & Bhadada, S. K. (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: An unholly interaction of two pandemics. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 513-517. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
- [20] Orioli, L., Hermans, M., Thissen, J., Maiter, D., Vandeleene, B., & Yombi, J. (2020). COVID-19 in diabetic patients: Related risks and specifics of management. *Annales D'endocrinologie*, 81(2-3), 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.05.001>
- [21] Douin, D. J., Krause, M., Williams, C., Tanabe, K., Fernandez-Bustamante, A., Quaye, A. N., Ginde, A. A., & Bartels, K. (2022). Corticosteroid Administration and Impaired Glycemic Control in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*, 26(1), 32-40. <https://doi.org/10.1177/10892532211043313>
- [22] Laugesen, K., Petersen, I., Sørensen, H. T., & Jørgensen, J. O. L. (2019). Clinical indicators of adrenal insufficiency following discontinuation of oral glucocorticoid therapy: A Danish population-based self-controlled case series analysis. *PloS one*, 14(2), e0212259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212259>
- [23] Parise, R., Deruiter, J., Ren, J., Govindarajulu, M., Ramesh, S., Nadar, R. M., Moore, T., & Dhanasekaran, M. (2022). Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia. *Diabetes and vascular disease research*, 19(3), 14791641221095091. <https://doi.org/10.1177/14791641221095091>
- [24] Mahmoud, A., Alghriany, A., & Abdel Shakor, A. B. (2014). The effect of chloroquine induced hypoglycemia on the levels of major blood serum proteins in diabetic mice. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences. C, Physiology and Molecular Biology*, 6(2), 138-148. <https://doi.org/10.21608/eajbsc.2014.16041>
- [25] Baretic M. (2020). Case report of chloroquine therapy and hypoglycaemia in type 1 diabetes: What should we have in mind during the COVID-19 pandemic?. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 355-356. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.014>
- [26] Hage, M. P., Al-Badri, M. R., & Azar, S. T. (2014). A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 5(4), 77-85. <https://doi.org/10.1177/2042108814547204>
- [27] Abdulrahman, A., AlSayed, I., AlMadhi, M., AlArayed, J., Mohammed, S. J., Sharif, A. K., Alansari, K., AlAwadhi, A. I., & AlQahatani, M. (2021). The Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine in Patients with COVID-19: A Multicenter National Retrospective Cohort. *Infectious diseases and therapy*, 10(1), 439-455. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00397-8>
- [28] Kaur, K., Kaushal, S., & Kaushal, I. G. (2020). Therapeutic status of hydroxychloroquine in COVID-19: A review. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 36(Suppl 1), S160-S165. https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_313_20

- [29] Imanova Yaghji, N., Kan, E., Akcan, S., Colak, R., & Atmaca, A. (2021). Hydroxychloroquine Sulfate Related Hypoglycemia In A Non-Diabetic COVID-19 Patient: A Case Report and Literature Review. *Postgraduate Medicine*, 133(5), 548-551. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1889820>
- [30] Shankar, P. R., Palaian, S., & Gulam, S. M. (2021). Hydroxychloroquine and Chloroquine in Prophylaxis and Treatment of COVID-19: What Is Known?. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 13(1), 4-10. <https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS.404.20>
- [31] Mangkuliugina, G., Glenardi, Natalia, & Pramono, L. A. (2021). Efficacy and Safety of Azithromycin for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Tuberculosis and respiratory diseases*, 84(4), 299-316. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0075>
- [32] Abbas, H. M., Al-Jumaili, A. A., Nassir, K. F., Al-Obaidy, M. W., Al Jubouri, A. M., Dakhil, B. D., Abdulrahman, M. M., & Al Khames, Q. A. (2021). Assessment of COVID-19 Treatment containing both Hydroxychloroquine and Azithromycin: A natural clinical trial. *International journal of clinical practice*, 75(4), e13856. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13856>
- [33] Giaime, P., Guenoun, M., Pedinielli, N., Narbonne, H., Bergounioux, J. P., Solas, C., Guilhaumou, R., Sampol, J., Ollier, J., Sichez, H., Serveaux, M., Brunner, F., & Bataille, S. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin tolerance in haemodialysis patients during COVID-19 infection. *Nephrology, dialysis, transplantation*, 35(8), 1346-1353. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa191>
- [34] Sibiy, N., Mbatha, B., Arinaitwe, C., Onyekwulje, C., Ngubane, P., & Khathi, A. (2022). Covid 19 May Limit the Use of Anti-hyperglycemic Agents. Does it Call for the Development of New Anti-hyperglycemic Agents?. *Current Diabetes Reviews*, 18(3). <https://doi.org/10.2174/1573399817666210806114200>
- [35] Guardado-Mendoza, R., Garcia-Magaña, M., Martínez-Navarro, L., Macías-Cervantes, H., Aguilar-Guerrero, R., Suárez-Pérez, E., & Aguilar-García, A. (2022). Effect of linagliptin plus insulin in comparison to insulin alone on metabolic control and prognosis in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04511-1>
- [36] Lim, S., Bae, J., Kwon, H., & Nauck, M. (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(1), 11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
- [37] Di Mauro, G., Mascolo, A., Longo, M., Maiorino, M. I., Scappaticcio, L., Bellastella, G., Esposito, K., & Capuano, A. (2022). European Safety Analysis of mRNA and Viral Vector COVID-19 Vaccines on Glucose Metabolism Events. *Pharmaceuticals*, 15(6), 677. <https://doi.org/10.3390/ph15060677>
- [38] Bunders, M., & Altfeld, M. (2020). Implications of Sex Differences in Immunity for SARS-CoV-2 Pathogenesis and Design of Therapeutic Interventions. *Immunity*, 53(3), 487-495. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.003>
- [39] Trostle, M. E., Limaye, M. A., Avtushka, V., Lighter, J. L., Penfield, C. A., & Roman, A. S. (2021). COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution. *American journal of obstetrics & gynecology MFM*, 3(6), 100464. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100464>
- [40] Hill, M., Mantzoros, C., & Sowers, J. (2020). Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*, 107, 154217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>
- [41] Kshanti, I. A., Epriliawati, M., Mokoagow, M. I., Nasarudin, J., & Magfira, N. (2021). The Impact of COVID-19 Lockdown on Diabetes Complication and Diabetes Management in People With Diabetes in Indonesia. *Journal of primary care & community health*, 12, 21501327211044888. <https://doi.org/10.1177/21501327211044888>
- [42] Ratzki-Leewing, A., Ryan, B., Buchenberger, J., Dickens, J., Black, J., & Harris, S. (2021). COVID-19 hinterland: surveilling the self-reported impacts of the pandemic on diabetes management in the USA (cross-sectional results of the INPHORM study). *BMJ Open*, 11(9), e049782. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-049782>
- [43] Hassanein, M., Alamoudi, R. M., Kallash, M. A., Aljohani, N. J., Alfidhli, E. M., Tony, L. E., Khogeer, G. S., Alfadhly, A. F., Khater, A. E., Ahmedani, M. Y., Buyukbese, M. A., Shaltout, I., Belkhadir, J., Hafidh, K., Chowdhury, T. A., Hussein, Z., & Elbarbary, N. S. (2021). Ramadan fasting in people with type 1 diabetes during COVID-19 pandemic: The DaR Global survey. *Diabetes research and clinical practice*, 172, 108626. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108626>
- [44] Alguwaihes, A., Al-Sofiani, M. E., Alyusuf, E., Almutairi, A., Ibrahim, E., Albunyan, S. S., Alzahrani, S., Hasanto, R., & Jammah, A. A. (2021). COVID-19 Precautionary Measures and Type 1 Diabetes Patients in Saudi Arabia. *Primary care diabetes*, 15(5), 793-798. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.07.005>
- [45] Pal, R., Yadav, U., Grover, S., Saboo, B., Verma, A., & Bhada-da, S. (2020). Knowledge, attitudes and practices towards COVID-19 among young adults with Type 1 Diabetes Mellitus amid the nationwide lockdown in India: A cross-sectional survey. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 166, 108344. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108344>
- [46] Verma, A., Rajput, R., Verma, S., Balania, V., & Jangra, B. (2020). Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(5), 1213-1216. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.016>
- [47] Wang, Y., Rijntjes, E., Wu, Q., Lv, H., Gao, C., Shi, B., & Schomburg, L. (2020). Selenium deficiency is linearly associated with hypoglycemia in healthy adults. *Redox Biology*, 37, 101709. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101709>
- [48] Bonora, B., Boscardi, F., Avogaro, A., Bruttomesso, D., & Fadini, G. (2020). Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. *Diabetes Therapy*, 11(6), 1369-1379. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00829-7>
- [49] Caruso, I., Di Molfetta, S., Guarini, F., Giordano, F., Cignarelli, A., Natalicchio, A., Perrini, S., Leonardini, A., Giorgino, F., & Laviola, L. (2021). Reduction of hypoglycaemia, lifestyle modifications and psychological distress during lockdown following SARS-CoV-2 outbreak in type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 37(6), e3404. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3404>
- [50] Fernández, E., Cortazar, A., & Bellido, V. (2020). Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 166, 108348. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108348>
- [51] Lockhart, M., Green, D., & Smith, D. (2022). The impact of COVID-19 lockdown on glycaemic control in young adults with type 1 diabetes mellitus. *Irish journal of medical science*, 1-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03038-2>
- [52] Mesa, A., Viñals, C., Pueyo, I., Roca, D., Vidal, M., Giménez, M., & Conget, I. (2020). The impact of strict COVID-19 lockdown in Spain on glycemic profiles in patients with type 1 Diabetes prone to hypoglycemia using standalone continuous glucose monitoring. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 167, 108354. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108354>
- [53] Mulcahy, B., Rolnik, D., Matheson, A., Liu, Y., Palmer, K., Mol, B., & Malhotra, A. (2021). Preterm Infant Outcomes Following COVID-19 Lockdowns in Melbourne, Australia. *Children*, 8(12), 1169. <https://doi.org/10.3390/children8121169>
- [54] Wu, X., Luo, S., Zheng, X., Ding, Y., Wang, S., Ling, P., Yue, T., Xu, W., Yan, J., & Weng, J. (2021). Glycemic control in children and teenagers with type 1 diabetes around lockdown for COVID-19: A continuous glucose monitoring-based observational study. *Journal of diabetes investigation*, 12(9), 1708-1717. <https://doi.org/10.1111/jdi.13519>
- [55] Eberle, C., & Stichling, S. (2021). Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00705-9>
- [56] Wright, R. J., & Frier, B. M. (2008). Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor?. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 24(5), 353-363. <https://doi.org/10.1002/dmrr.865>
- [57] Kesavadev, J., Misra, A., Saboo, B., Aravind, S., Hussain, A., Czupryniak, L., & Raz, I. (2021). Blood glucose levels should be considered as a new vital sign indicative of prognosis during hospitalization. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(1), 221-227. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.032>
- [58] Mirabella, S., Gomez-Paz, S., Lam, E., Gonzalez-Mosquera, L., Fogel, J., & Rubinstein, S. (2022). Glucose dysregulation and its association with COVID-19 mortality and hospital length of stay. *Diabetes & metabolic syndrome*, 16(3), 102439. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102439>
- [59] Klonoff, D. C., Messler, J. C., Umpierrez, G. E., Peng, L., Booth, R., Crowe, J., Garrett, V., McFarland, R., & Pasquel, F. J. (2021). Association Between Achieving Inpatient Glycemic Control and Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19: A Multicenter, Retrospective Hospital-Based Analysis. *Diabetes care*, 44(2), 578-585. <https://doi.org/10.2337/dc20-1857>
- [60] Piarulli, F., & Lapolla, A. (2020). COVID 19 and low-glucose levels: Is there a link?. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 166, 108283. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108283>
- [61] Zhang, B. (2021). Expert Consensus on Telemedicine Management of Diabetes (2020 Edition). *International Journal of Endocrinology*, 2021, 6643491. <https://doi.org/10.1155/2021/6643491>
- [62] Lian, X., Dalar, R., Seow, C. J., Liew, H., Jong, M., Chew, D., Lim, B., Lin, A., Goh, E., Goh, C., Othman, N. B., Tan, L., & Boehm, B. O. (2021). Diabetes Care During COVID-19 Pandemic in Singapore Using a Telehealth Strategy. *Hormone and metabolic research*, 53(3), 191-196. <https://doi.org/10.1055/a-1352-5023>
- [63] Muthukrishnan, J., Venugopal, N., Basavaraj, A. P., Bagga, G., Jayakrishnan, V. Y., Bharadwaj, K., & Thoke, S. V. (2021). Management of type 1 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic. *Medical journal, Armed Forces India*, 77(Suppl 2), S393-S397. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.04.001>

- [64] Tootee, A., Esfahani, E. N., & Larijani, B. (2020). Diabetes management during Ramadan amid Covid-19 pandemic. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*, 28(2), 795-798. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00357-6>
- [65] Gothong, C., Singh, L. G., Satyarengga, M., & Spanakis, E. K. (2022). Continuous glucose monitoring in the hospital: an update in the era of COVID-19. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 29(1), 1-9. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000693>
- [66] Perez-Guzman, M., Shang, T., Zhang, J., Jornsay, D., & Klo-noff, D. (2021). Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Endocrinology and Metabolism*, 36(2), 240-255. <https://doi.org/10.3803/enm.2021.201>
- [67] Ceriello, A., Standl, E., Catrinou, D., Itzhak, B., Lalic, N. M., Rahelic, D., Schnell, O., Škrha, J., Valensi, P., & "Diabetes and Cardiovascular Disease (D&CVD)" Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2020). Issues for the management of people with diabetes and COVID-19 in ICU. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01089-2>

Сучасні алгоритми діагностики хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

М. Ю. Колесник ^{1,2,A,D,E,F}, Я. Ю. Майстрович ^{*1,2,A-E}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, 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:
хронічна серцева недостатність, збережена фракція викиду лівого шлуночка, діагностика.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 1(136). С. 72-80

*E-mail:
brightglory1@yahoo.com

Хронічна серцева недостатність залишається однією з основних причин смертності та зниження якості життя в Україні та світі. Понад 50 % усіх хворих на хронічну серцеву недостатність становлять пацієнти зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

У сучасних рекомендаціях детально висвітлено критерії виявлення серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, проте відкритим залишається питання щодо своєчасної діагностики хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

В огляді наведено чотири алгоритми діагностики цього стану, що представлені міжнародними науковими товариствами в останні роки: Європейські рекомендації з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (2021); Алгоритм діагностики хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка клініки Mayo (2018); Алгоритм діагностики хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка Асоціації серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) (2019); Експертний консенсус Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI): Мультимодальна візуалізація в пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (2021 р.). Проаналізовано головні переваги, обмеження та недоліки кожного з них. Докладно описано етапи діагностичного пошуку.

Огляд проілюстровано схематичним зображенням новітніх шкал.

Key words:
chronic heart failure, preserved left ventricular ejection fraction, diagnostics.

Zaporozhye medical journal 2023; 25 (1), 72-80

Current diagnostic algorithms for chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

M. Yu. Kolesnyk, Ya. Yu. Maistrovych

Chronic heart failure remains one of the main causes of mortality and reduced life quality both in Ukraine and around the world. More than 50 % of all patients with chronic heart failure are those with preserved left ventricular ejection fraction.

In current guidelines, the criteria for evaluating heart failure with reduced left ventricular ejection fraction are described properly, but the issue of timely diagnosing chronic heart failure with preserved ejection fraction still remains unsolved.

This review presents four diagnostic algorithms for this condition, which were presented by international scientific societies in recent years: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; H₂FPEF Score for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (Mayo, 2018); HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) (2019); Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (2021). The main advantages, limitations and disadvantages of each one are analyzed. All steps of diagnostic evaluation are described in detail.

The review is illustrated with patterns of the latest diagnostic approaches.

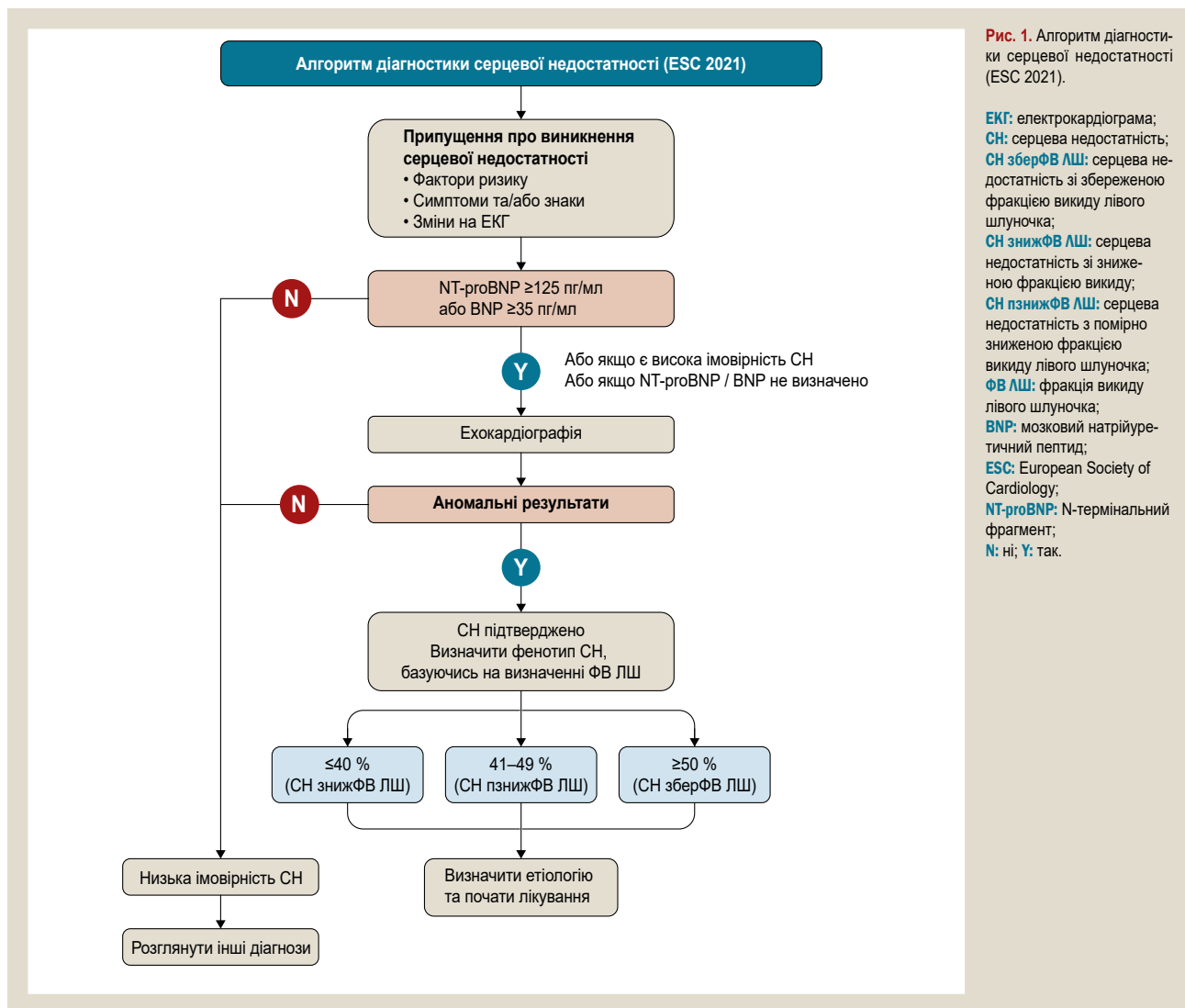
Хронічна серцева недостатність (ХСН) – глобальна медико-соціальна проблема в усьому світі, зокрема і в Україні. За відомостями фахової літератури, майже 1–2 % дорослого населення страждають на ХСН [1,2]. Цей показник пропорційно зростає з віком, сягаючи понад 10 % в осіб віком понад 65 років [2,3]. За даними національних реєстрів розвинених країн, до 5 % усіх госпіталізацій пов'язані з декомпенсацією кровообігу [4].

Різні клінічні характеристики, патогенетичні механізми виникнення та відповідь на терапію свідчать про гетерогенність популяції хворих на серцеву недостатність (СН), і це диктує необхідність розроблення персоналізованого підходу до діагностики та лікування таких пацієнтів.

Згідно з сучасними рекомендаціями, класифікацію пацієнтів із ХСН здійснюють, ґрунтуючись на результатах

визначення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), що вимірюють за біплановим методом Сімпсона [5]. За класифікацією Європейського товариства кардіологів (ESC/HFA 2021), розрізняють три групи пацієнтів: крім хворих зі збереженою ФВ ЛШ ≥ 50 % і зниженою ФВ ЛШ (≤ 40 %), визначають окрему групу осіб – з помірно зниженою ФВ ЛШ (41–49 %) [6].

Світовою тенденцією останніх років є прогресивне збільшення частки пацієнтів, що мають ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН зберФВ ЛШ) [7–9]. Так, в опублікованих роботах показано: поширеність ХСН зберФВ ЛШ збільшилася від 41 % до 56 %, а поширеність ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (ХСН знижФВ ЛШ) зменшилася з 44 % до 31 %, ХСН з помірно зниженою ФВ ЛШ (ХСН пзнижФВ ЛШ) – з 15 % до 13 % [10]. Нині



ХСН зберФВ ЛШ – форма серцевої недостатності, що домінує в усьому світі, спричиняє майже 50 % всіх госпіталізацій з приводу декомпенсації [11].

Визначення фенотипу ХСН зберФВ ЛШ – доволі складне завдання [12]. Наукові товариства запропонували різні алгоритми діагностики. Ці шкали / визначення суттєво відрізняються за підходом до діагностики (клінічно обґрунтовані чи засновані на об'єктивних ознаках).

Інша проблема полягає в тому, що об'єктивні ознаки (лабораторні, ехокардіографічні), запропоновані як діагностичні критерії ХСН зберФВ ЛШ, можуть змінюватися з часом. У роботі В. Pieske et al. виявлено: повторні вимірювання натрійуретичних пептидів (НУП) в окремих пацієнтів показали до 100 % варіабельності концентрацій [13]. Ехокардіографічні параметри можуть змінюватися залежно від частоти серцевих скорочень, умов перед- і постнавантаження [14]. Тому одноразове вимірювання цих параметрів не завжди дає змогу зробити остаточні висновки.

Крім того, оцінювання параметрів лише у стані спокою може призвести до збільшення кількості хибнонегативних результатів [12]. Саме тому більшість неінвазивних алгоритмів діагностики пропонують здійс-

нення ехокардіографічних досліджень під час фізичних навантажень, якщо результати, отримані у стані спокою, є суперечливими.

У цьому огляді наведено ключові аспекти сучасних діагностичних алгоритмів ХСН зберФВ ЛШ, підсумовано їхні переваги та проаналізовано певні обмеження.

Європейські рекомендації з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності 2021 року

У серпні 2021 р. на щорічному конгресі Європейського кардіологічного товариства (ESC) представлено оновлені рекомендації щодо діагностики та лікування серцевої недостатності (рис. 1). Згідно з ними, перший етап діагностичного пошуку передбачає оцінювання клінічних симптомів і здійснення електрокардіографічного дослідження.

Найбільш характерні для СН скарги – задишка, втома та набряки гомілок. Зазначимо, що ці симптоми неспецифічні, дають підстави лише припустити наявність ХСН. Крім того, якщо в пацієнта є коморбідна патологія, ці скарги можуть бути спричинені альтернативними позасерцевими станами [2].

Електрокардіографія в 12 відведеннях – рутинний неспецифічний, але доволі чутливий метод діагностики

Таблиця 1. Основні причини підвищення концентрації натрійуретичних пептидів

Серцеві	Серцева недостатність
	Гострий коронарний синдром
	Емболія легеневої артерії
	Гіпертрофія лівого шлуночка
	Гіпертрофічна або концентрична кардіоміопатія
	Патологія клапанів серця
	Вроджена вада серця
	Надшлуночкова або шлуночкова тахіаритмія
	Забій серця
	Кардіоверсія, імплантація кардіовертер-дефібрилятора
	Хірургічні операції на серці
	Легенева гіпертензія
Позасерцеві	Похилий вік
	Ішемічний інсульт
	Субарахноїдальний крововилив
	Порушення функції нирок
	Порушення функції печінки (передусім цироз з асцитом)
	Паранеопластичний синдром
	Хронічне обструктивне захворювання легень
	Тяжкі інфекції (пневмонії, сепсис)
	Тяжкі опіки
	Анемія
	Тяжкі метаболічні та гормональні порушення (тиреотоксикоз, діабетичний кетоацидоз)

Таблиця 2. Ехокардіографічні критерії діастолічної дисфункції / підвищення тиску наповнення лівого шлуночка

Зміна / параметр	Значення	Коментар
Індекс маси міокарда ЛШ	для чоловіків – >115 г/м ² ; для жінок – > 95 г/м ²	Незважаючи на те, що наявність концентричного ремоделювання або гіпертрофії ЛШ свідчить про ХСН, те, що ГЛШ не діагностована, не дає підстав виключати ХСН зберФВ ЛШ.
Відносна товщина стінок ЛШ	>0,420	
Індекс об'єму лівого передсердя	>34 мл/м ² (якщо є ФП – >40 мл/м ²)	Якщо не виявлено фібриляцію передсердь чи клапанну патологію, збільшення лівого передсердя свідчить про хронічно підвищений тиск наповнення ЛШ.
Співвідношення E/e'	>9	Чутливість 78 %, специфічність 59 %. Якщо точка відсічення становить >13, чутливість знижується до 46 %, але специфічність збільшується до 86 %.
Систолічний тиск легеневої артерії	>35 мм рт. ст.	Чутливість 54 %, специфічність 85 %.
Швидкість трикуспідальної регургітації в стані спокою	>2,8 м/с	

ГЛШ: гіпертрофія лівого шлуночка; **ЛШ:** лівий шлуночок; **ФП:** фібриляція передсердь;
ХСН: хронічна серцева недостатність; **ХСН зберФВ ЛШ:** хронічна серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

ХСН. Такі патологічні зміни, як фібриляція передсердь (ФП), наявність патологічних зубців Q, ознаки гіпертрофії ЛШ, уширення комплексу QRS підвищують імовірність ХСН, можуть бути корисними для визначення етіології серцевої недостатності, оцінювання клінічного перебігу та ефективності лікування.

Другий крок діагностичного алгоритму – визначення натрійуретичних пептидів (НУП). Це сімейство гормонів, що секретуються здебільшого клітинами передсердь (ANP), шлуночків (BNP) та ендотеліальними клітинами судин (CMP) у відповідь на гемодинамічне перенавантаження камер серця [15]. Всі НУП синтезуються як

препрогормони, що в процесі розщеплення перетворюються на N-термінальний фрагмент та активний гормон. Визначення BNP і його N-термінального фрагмента (NT-proBNP) має найбільше клінічне значення в діагностиці серцевої недостатності [16]. При поступовому розвитку клінічної картини підвищення рівнів НУП є менш вираженим, ніж за умови гострої маніфестації СН [17,18]. Під час численних досліджень встановили граничні значення BNP і NT-proBNP у хворих з припущенням про наявність ХСН – 35 пг/мл і 125 пг/мл відповідно. Негативне прогностичне значення концентрацій, що нижчі за названі точки відсічення, варіює від 0,94 до 0,98 [6]. Водночас рівні, що перевищують граничні точки, не є вірогідним діагностичним критерієм серцевої недостатності та обґрунтовують доцільність продовження обстеження [18]. Підвищення рівня НУП виявляють при таких патологічних станах, як фібриляція передсердь, похилий вік, гостре чи хронічне захворювання нирок (табл. 1). Парадоксально низькі концентрації можуть бути спричинені супутнім ожирінням, гіпотиреозом, частіше їх визначають у жінок [17,19,20].

Ехокардіографія (ЕхоКГ) рекомендована як ключовий інструментальний метод на третьому етапі діагностики та дає змогу оцінити структурно-анатомічний та функціональний стан серця: визначити ФВ ЛШ, розміри камер серця, стан скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) тощо. В умовах збереженої фракції викиду ЛШ основними діагностичними критеріями є параметри, наведені в таблиці 2.

Отже, згідно з алгоритмом ESC 2021, діагноз ХСН зберФВ ЛШ обґрунтований у пацієнта з характерними симптомами, ФВ ЛШ >50 % та наявністю хоча б одного з ехокардіографічних критеріїв діастолічної дисфункції та/або підвищенням концентрації NT-proBNP/BNP понад граничні значення.

Під час діагностичного пошуку обов'язковим є рутинне лабораторне обстеження (визначення сечової кислоти, креатиніну, електролітів, загального аналізу крові, печінкових проб, феритину та насичення трансферину, глюкози крові натще, рівня глікованого гемоглобіну та тиреоїдного профілю). Це дає підстави виключити супутні стани як імовірну причину симптомів або чинників СН, що обтяжують.

На четвертому кроці діагностичного алгоритму здійснення магнітно-резонансної томографії серця, коронароангіографії, серцево-легеневого тесту з фізичним навантаженням можуть призначати для виключення специфічних причин виникнення ХСН зберФВ ЛШ, сприяє визначенню засобів цілеспрямованої терапії.

Алгоритм діагностики ХСН зберФВ ЛШ клініки Mayo 2018 року

Для оптимізації алгоритму діагностики ХСН зберФВ ЛШ у 2018 році експерти клініки Mayo, Рочестер, штат Мінесота представили шкалу H₂FPEF (табл. 3). Вона розроблена на основі ретроспективного аналізу даних пацієнтів, яким виконали навантажувальну пробу з катетеризацією правих відділів серця з приводу нез'ясованої задишки в 2006–2016 рр. У дослідженні взяли участь 414 осіб, із них 267 (64 %) пацієнтів мали підтвержену ХСН зберФВ ЛШ (тиск заклинювання легеневої капілярів у стані спокою ≥15 мм рт. ст. або під час фізичного навантаження ≥25 мм рт. ст.). У 147

(36 %) осіб упродовж вичерпного клінічного обстеження не виявили об'єктивні ознаки ХСН, їх стратифікували у групу контролю.

Перший етап дослідження – однофакторне оцінювання клінічних та ехокардіографічних критеріїв як предикторів ХСН зберФВ ЛШ. Деякі змінні високоспецифічні щодо наявності ХСН зберФВ ЛШ, включаючи ожиріння II ступеня (індекс маси тіла ≥ 35 кг/м²; специфічність 88 %), хронічне захворювання нирок (≥ 3 стадія; 90 %), фібриляцію передсердь (96 %), цукровий діабет (88 %), наявність кардіостимулятора (99 %), кардіомегалію (96 %), ФВ ЛШ в межах 50–54 % (96 %), співвідношення $E/e' > 14$ (89 %), систолічний тиск у легеневій артерії > 35 мм рт. ст. (86 %), рівень NT-proBNP > 450 пг/мл (85 %) і дисфункція правого шлуночка [21].

Основне завдання дослідників – розроблення неінвазивної діагностичної шкали, яку можна було б підсумувати за допомогою простого бального оцінювання. Кожному з 6 параметрів, що включені до остаточної шкали, присвоєно оцінку, що ґрунтується на силі зв'язку в моделі логістичної регресії. Найбільшу кількість балів присвоєно ФП – 3 бали, наявності ожиріння – 2 бали. Інші фактори, як-от вік > 60 років, лікування ≥ 2 антигіпертензивними препаратами, ехокардіографічне співвідношення $E/e' > 9$ і систолічний тиск у легеневій артерії (визначений ехокардіографічно) > 35 мм рт. ст., отримали по 1 балу. Імовірність ХСН зберФВ ЛШ збільшується вдвічі при збільшенні сумарного бала на 1 (відношення шансів 1,98; 95 % 1,73–2,30) [21].

Сумарна кількість балів 0–1, одержана шляхом оцінювання за шкалою H₂FPEF, дає змогу достовірно виключити ХСН зберФВ ЛШ. Кількість балів від 6 до 9 є достатньою для встановлення діагнозу з високою імовірністю (> 90 %). Наступне додаткове обстеження доцільне в групі пацієнтів, які отримали проміжний результат (кількість балів від 2 до 5). Цю шкалу можна легко застосовувати з діагностичними цілями в умовах реальної практики.

Порівняльний аналіз довів, що шкала H₂FPEF дає змогу краще діагностувати ХСН зберФВ ЛШ, ніж алгоритм, запропонований Європейським товариством кардіологів у 2016 році (збільшення площі під кривою на 0,169; 95 % ДІ, 0,120–0,217; $P < 0,0001$) [21].

Діагностична цінність шкали H₂FPEF підтверджена в пілотному дослідженні за участю 42 осіб. У хворих із діагнозом ХСН зберФВ ЛШ, що відповідав критеріям ESC 2016 р., імовірність наявності ХСН за шкалою H₂FPEF становила 93 %, а в пацієнтів із ривнями НУП, що нижчі за граничні значення, імовірність ХСН за шкалою клініки Mayo дорівнювала 68 %.

Прогностичну цінність шкали вивчали в декількох обсерваційних дослідженнях. Показано, що шкалу H₂FPEF можна використовувати для стратифікації ризику смертності від усіх причин і повторної госпіталізації з приводу декомпенсації ХСН [10,22–24].

Алгоритм діагностики ХСН зберФВ ЛШ Асоціації серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) 2019 року (HFA REFF)

HFA REFF – покроковий діагностичний алгоритм, що запропонований спеціалістами Асоціації серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) у 2019 році. Цей протокол передбачає клінічне оцінювання, ультразвукове дослідження серця в стані

Таблиця 3. Діагностичний алгоритм хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка клініки Mayo (H₂FPEF)

Перша літера	Клінічний показник	Значення	Бал
H2	Ожиріння Heavy	ІМТ > 30 кг/м ²	2
	Гіпертензія Hypertensive	Приймання ≥ 2 антигіпертензивних препарати	1
F	Фібриляція передсердь Atrial Fibrillation	Пароксизмальна або постійна	3
P	Легенева гіпертензія Pulmonary Hypertension	Систолічний тиск легеневої артерії (визначений за ЕхоКГ) > 35 мм рт. ст.	1
E	Вік Elder	> 60 років	1
F	Перенавантаження тиском Filling Pressure	Доплер ЕхоКГ $E/e' > 9$	1

ЕхоКГ: ехокардіографія; ІМТ: індекс маси тіла.

спкою та під час фізичного навантаження, визначення рівня натрійуретичних пептидів, а також, в окремих випадках, інвазивне оцінювання гемодинаміки.

Крок 1 (P – Pre-test assessment) відбиває рекомендації ESC 2021 щодо початкового етапу діагностики серцевої недостатності та включає детальний збір анамнезу, реєстрацію ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, аналіз крові, стандартний протокол ЕхоКГ. На цьому етапі можливе визначення рівня НУП.

Пацієнти з ХСН зберФВ ЛШ можуть мати такі електрокардіографічні зміни, як гіпертрофія ЛШ (індекс Соколова–Лайона > 35 мм), порушення процесів реполяризації, ознаки збільшення лівого передсердя (ЛП), ЛШ. Зазначимо, що ці зміни не є патогномічними тільки для ХСН зберФВ ЛШ.

Для виключення супутніх захворювань рекомендовано лабораторне визначення таких показників: електроліти крові, сечовина, креатинін (з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації), печінкові проби, рівень глікованого гемоглобіну, тиреотропний гормон, – здійснюють також загальний аналіз крові, лабораторну діагностику анемії (феритин, насичення трансферином).

Під час визначення НУП граничні рівні для BNP і NT-proBNP відповідають рекомендаціям ESC 2021 та становлять понад 35 пг/мл і 125 пг/мл відповідно. Проте, за даними численних досліджень майже 20 % пацієнтів із ХСН, що підтверджена в результаті інвазивного обстеження, мають рівні НУП у межах референтних значень, і це певним чином обмежує їх використання [20].

ЕхоКГ відіграє провідну роль в об'єктивізації серцевої недостатності [25]. На цьому етапі обов'язковим є оцінювання розмірів лівих камер серця, виключення патології клапанів, первинної легеневої гіпертензії та наявності перикардального випоту. Вимірювання ФВ за модифікованим алгоритмом Simpson слід призначати всім особам, у яких клінічно можна зробити припущення про виникнення серцевої недостатності. В дослідженнях останніх років повідомляли про незначні коливання нормативних показників ФВ [6,13,26,27], але в цьому протоколі як пороговий збережено рівень ≥ 50 %.

Для визначення функціонального класу СН за Нью-Йоркською класифікацією доцільним є тест 6-хвилинної ходьби. Зауважимо, що на результати проби можуть вплинути позасерцеві стани (супутня патологія легень, захворювання суглобів, вік пацієнта, маса тіла) [28,29].

Таблиця 4. Крок 2 (Е) діагностичного алгоритму HFA PEFF

Критерії	Функціональні параметри	Структурні параметри	Натрійуретичні пептиди (синусовий ритм)	Натрійуретичні пептиди (ФП)
Великі (2 бали)	септальний e' <7 см/с АБО латеральний e' <10 см/с АБО середнє E/e' ≥ 15 АБО швидкість TR >2,8 м/с (СТЛА >35 мм рт. ст.)	іОЛП >34 мл/м ² (синусовий ритм), іОЛП >40 мл/м ² (ФП) АБО іММЛШ у чоловіків ≥ 149 г/м ² , у жінок ≥ 122 г/м ² АБО ВТС >0,42	NT-proBNP >220 пг/мл АБО BNP >80 пг/мл	NT-proBNP >660 пг/мл АБО BNP >240 пг/мл
Малі (1 бал)	середнє E/e' 9–14 АБО GLS <16 %	іОЛП – 29–34 мл/м ² (синусовий ритм), іОЛП – 34–30 мл/м ² (ФП) АБО іММЛШ у чоловіків ≥ 115 г/м ² ; у жінок ≥ 95 г/м ² АБО ВТС >0,42 АБО ТЗЛШ ≥ 12 мм	NT-proBNP 125–220 пг/мл АБО BNP 35–80 пг/мл	NT-proBNP 375–660 пг/мл АБО BNP 105–240 пг/мл

ВТС: відносна товщина стінок; **іММЛШ:** індекс маси міокарда лівого шлуночка; **іОЛП:** індекс об'єму лівого передсердя; **СТЛА:** систолічний тиск у легеневій артерії; **ТЗЛШ:** товщина задньої стінки лівого шлуночка; **ФП:** фібриляція передсердь; **BNP:** мозковий натрійуретичний пептид; **GLS:** глобальний поздовжній стрейн; **NT-proBNP:** N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду; **TR:** трикуспідальна регургітація.

Крок 2 (Е – Echocardiographic and natriuretic peptide heart failure with preserved ejection fraction diagnostic score). Розробники HFA PEFF взяли до уваги відсутність єдиного неінвазивного діагностичного критерію ХСН зберФВ ЛШ, і тому рекомендували використовувати комбінацію ехокардіографічних параметрів і рівнів НУП. Здебільшого ці показники мають широкий діапазон значень у межах популяції та можуть суттєво відрізнятися залежно від віку, статі, маси тіла та наявності супутньої патології (фібриляція передсердь, хронічна хвороба нирок) [17]. Враховуючи ці фактори, в шкалі визначено великі та малі діагностичні критерії відповідно до тяжкості виявлених порушень і наявності модифікувальних факторів. Другий крок шкали HFA PEFF передбачає три домени: функціональний, морфологічний і біомаркерний (табл. 4). Великі критерії отримують по 2 бали, а малі – по 1 балу. Критерії не є адитивними в межах однієї області. Бали додають лише тоді, коли вони надходять із різних доменів. Тому, якщо позитивні кілька критеріїв у межах однієї області, кожен домен все одно отримує не більше ніж 2 бали.

Практичну користь шкали підтверджує і те, що розрахунок можна здійснювати, навіть якщо оцінено не всі параметри.

Загальну кількість балів понад 5 вважають діагностично значущою, вона дає підстави діагностувати ХСН зберФВ ЛШ. Сума балів менше ніж 1 обґрунтовує необхідність досліджень для пошуку альтернативних причин симптоматики. Пацієнти з проміжною оцінкою (2–4 бали) потребують наступного обстеження в межах третього кроку алгоритму.

Крок 3 (F1 – Functional testing). На цьому етапі всім пацієнтам, які отримали 2–4 бали за шкалою HFA PEFF (крок 2), доцільне виконання діастолічної стрес ехокардіографії та/або катетеризації серця в стані спокою та під час фізичного навантаження.

У здорових осіб під час навантаження посилене розкручування ЛШ та раннє діастолічне всмоктування забезпечують збільшення ударного об'єму без підвищення тиску наповнення лівого шлуночка. Порушення ранньої діастолічної релаксації, зменшення приросту всмоктування призводять до неадекватного збільшення ударного об'єму, підвищення тиску наповнення ЛШ і збільшення систолічного артеріального тиску в легеневій артерії в пацієнтів із ХСН зберФВ ЛШ [13].

Проби з фізичним навантаженням сприяють виявленню доклінічної серцевої недостатності [30].

Параметри, що найчастіше використовують, – співвідношення E/e' , що відображає підвищення тиску наповнення лівого шлуночка, та пікова швидкість трикуспідальної регургітації (TR), яка свідчить про підвищення тиску в легеневій артерії.

Універсальних протоколів проб із фізичним навантаженням немає. Перевагу рекомендовано віддавати велоергометрії в положенні напівлежачи з візуалізацією безпосередньо під час навантаження або тредміл-тесту з візуалізацією на 1–2 хвилини періоду відновлення.

Збільшення співвідношення E/e' ≥ 15 додає 2 бали до оцінки HFA PEFF, що розрахована на другому етапі. Одночасне підвищення E/e' ≥ 15 та пікової швидкості TR 3,4 мс додає 3 бали до загальної оцінки. Приріст лише пікової швидкості трикуспідальної регургітації може бути спричинений нормальною гіпердинамічною реакцією на фізичне навантаження без діастолічної дисфункції ЛШ. Сумарна кількість балів ≥ 5 підтверджує ХСН зберФВ ЛШ.

Інвазивне оцінювання параметрів гемодинаміки рекомендоване всім пацієнтам, комбінована оцінка яких становить менше ніж 5 балів. Діагностичні критерії для ХСН зберФВ ЛШ включають кінцево-діастолічний тиск у спокої (LWEDP) ≥ 16 мм рт. ст. та/або тиск заклинювання в легеневих капілярах (PCWP) >15 мм рт. ст. Враховуючи, що підвищення тиску наповнення ЛШ може виникати лише під час фізичного навантаження, нормальні рівні LWEDP і PCWP у стані спокою не виключають ХСН зберФВ ЛШ. Таким пацієнтам рекомендовані навантажувальні проби з одночасною катетеризацією правих камер серця. Осіб, в яких виявили збільшення PCWP >25 мм рт. ст., класифікують як хворих на ХСН зберФВ ЛШ.

Крок 4 (F2 – Final aetiology). Переважна більшість випадків ХСН зберФВ ЛШ пов'язана з поширеними факторами ризику та коморбідними захворюваннями. Проте такі специфічні захворювання, як гіпертрофічна кардіоміопатія, аутоімунні патології, набутий ендоміокардіальний фіброз, хвороби накопичення тощо можуть спричинити серцеву недостатність цього фенотипу. У певній кількості випадків це зумовлює необхідність додаткових обстежень для уточнення етіології синдрому [13].

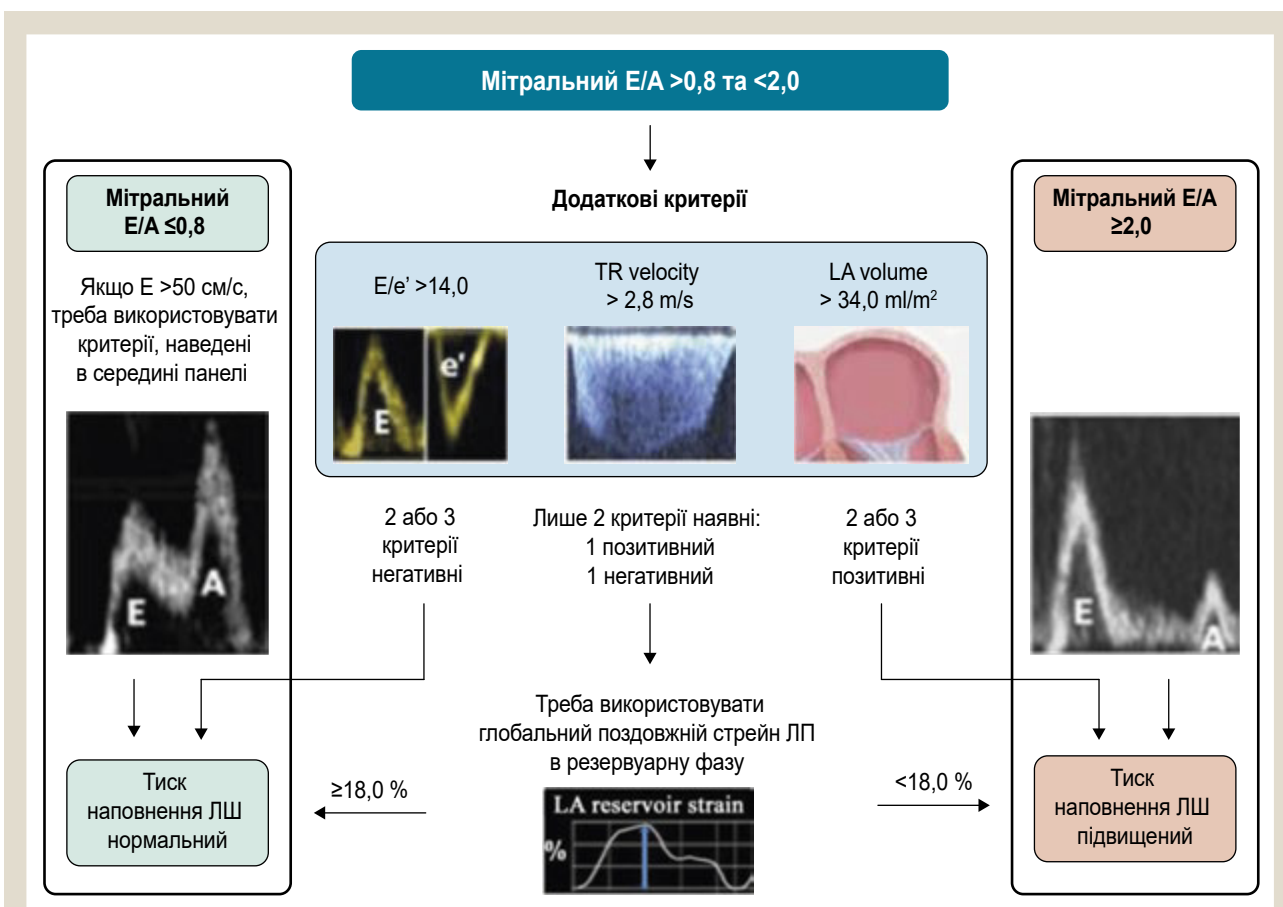


Рис. 2. Алгоритм оцінювання тиску наповнення лівого шлуночка.

TR velocity: швидкість трикуспідальної регургітації; **LA volume:** індекс об'єму лівого передсердя; **LA reservoir strain:** глобальний поздовжній стрейн лівого передсердя в резервуарну фазу.

Експертний консенсус Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI): Мультимодальна візуалізація в пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (2021 р.)

Основні патогенетичні чинники СН цього фенотипу – діастолічна дисфункція та раннє порушення поздовжньої деформації лівого шлуночка. Провідними механізмами розвитку діастолічної дисфункції ЛШ є порушення процесів релаксації, підвищення жорсткості міокарда та зниження діастолічного всмоктування внаслідок ослаблення відновлювальних сил ЛШ [31]. Головний фізіологічний наслідок діастолічної дисфункції – підвищення тиску наповнення ЛШ [32]. Консенсус експертів Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI) 2021 року надає деталізований алгоритм оцінювання тиску наповнення лівого шлуночка у пацієнтів з припущенням про виникнення ХСН зберФВ ЛШ.

Алгоритм оцінювання діастолічної функції ґрунтується на комбінації чотирьох ехокардіографічних параметрів:

- зниження швидкості e' септального <7 см/с чи e' латерального <10 см/с;
- підвищення середнього співвідношення E/e' >14;
- збільшення індексу об'єму лівого передсердя (LAVI) >34 мл/м²;

– швидкість трикуспідальної регургітації (TRV) >2,8 м/с.

Про діастолічну дисфункцію свідчать позитивні 3 із 4 або 2 із 3 (якщо однієї змінної немає) критеріїв. Діастолічну функцію ЛШ вважають нормальною, якщо більше ніж половина з доступних змінних не відповідають граничним значенням. При рівномірному розподілі параметрів (2 позитивні, 2 негативні) результат оцінювання вважають незадовільним.

Усім пацієнтам із діастолічною дисфункцією, що визначена на цьому етапі, як наступний крок рекомендоване оцінювання тиску наповнення лівого шлуночка. Зазначимо, що у хворих із припущенням про виникнення ХСН зберФВ ЛШ і супутньою артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, гіпертрофією ЛШ або порушеннями регіональної скоротливості визначення тиску наповнення ЛШ здійснюють незалежно від результату первинного оцінювання діастолічної функції ЛШ.

Алгоритм оцінювання тиску наповнення ЛШ наведено на рис. 2. На першому кроці визначають швидкості трансмітрального потоку. Якщо мітральний E <0,5 м/с, а співвідношення E/A ≤0,8, тиск наповнення ЛШ, імовірно, нормальний. Високі E та E/A ≥2 вказують на підвищення тиску наповнення ЛШ. Додаткові критерії (середній E/e' >14, пікова швидкість TR >2,8 м/с та LAVI >34 мл/м²) необхідні для оцінювання, коли мітральний

E/A становить від 0,8 до 2,0. Підвищення двох і більше критеріїв понад граничні значення свідчить про підвищений тиск наповнення ЛШ. Глобальну поздовжню деформацію ЛП у резервуарну фазу вважають додатковим критерієм оцінювання тиску наповнення ЛШ. Відомо, що зниження цього параметра нижче ніж 18 % – чутливий маркер підвищення тиску наповнення ЛШ [33]. У дослідженні D. A. Morris et al. показано: зниження глобальної поздовжньої деформації ЛП у резервуарну фазу – незалежний предиктор госпіталізації у зв'язку з ХСН [34].

Такий підхід не передбачає оцінювання тиску наповнення в пацієнтів із ФП, блокадою лівої ніжки пучка Гіса, гіпертрофічною кардіоміопатією, помірною та тяжкою мітральною недостатністю, мітральним стенозом. Крім того, його не слід застосовувати у хворих із кальцинозом мітрального кільця, протезованим мітральним клапаном, допоміжним пристроєм ЛШ, імплантованим кардіостимулятором із правощлуночковою стимуляцією, а також в осіб, які отримують ресинхронізуючу терапію (CRT). Точність алгоритму може бути нижчою у пацієнтів із вузькими комплексами QRS.

Цей підхід зіставний з рекомендаціями ASE/EACVI 2016, клінічне використання яких підтверджено багаточисельними дослідженнями [35,36]. Показано, що у 10–17 % випадків є імовірність отримати «невизначений» результат. Тому для підвищення точності діагностики обов'язково потрібно оцінювати клінічні ознаки, результати лабораторних та інструментальних тестів (рентгенографія грудної клітки, натрійуретичні пептиди).

Оскільки тиск наповнення ЛШ може підвищуватися лише під час фізичного навантаження, в пацієнтів із незрезультативною / невизначеною оцінкою в стані спокою можливе здійснення діастолічної стрес-ехокардіографії або направлення на катетеризацію правих відділів серця з фізичним навантаженням. Зазвичай під час діастолічного стрес-тесту застосовують протоколи на тредмілі чи велоергометри в положенні напівлежачи. Доплерографічні параметри оцінюють під час навантаження та в період раннього відновлення в разі вибору тредміл-тесту.

Тест вважають позитивним, якщо досягнуто три ехокардіографічні параметри:

- збільшення середнього E/e' >14 або септальне співвідношення E/e' >15 на фоні навантаження;
- пікова швидкість TR >2,8 м/с під час навантаження;
- септальний e' <7 см/с (або латеральний e' <10 см/с на старті).

У цих рекомендаціях важливе значення належать оцінюванню глобальної поздовжньої деформації міокарда лівого шлуночка. Доведено, що порушення цього параметра – чутливий маркер доклінічного ураження ЛШ [14]. Глобальний поздовжній стрейн (GLS) розраховують як середнє значення максимальної систолічної поздовжньої деформації всіх сегментів ЛШ в апікальних чотирьох-, трьох- і двокамерних позиціях. Відомо, що зниження GLS виявляють у 50–60 % випадків ХСН зберФВ ЛШ. У результаті численних досліджень встановлено, що GLS <16–18 % є ознакою систолічної дисфункції ЛШ, нормальні значення GLS відповідають >18 %.

Висновки

1. Діагностика ХСН зберФВ ЛШ залишається складною. Сучасні діагностичні алгоритми значно відрізняються за чутливістю та специфічністю щодо виявлення ХСН зберФВ ЛШ.

2. Значна частка пацієнтів під час обстеження отримує проміжний результат і потребує додаткового дорогого обстеження. Нині не всі лікарі-практики мають доступ до всіх спеціалізованих тестів, що рекомендовані сучасними діагностичними шкалами. Це певним чином лімітує широке впровадження алгоритмів в реальну клінічну практику.

3. Діагностична невизначеність обґрунтовує необхідність удосконалення алгоритмів діагностики та пошуку концептуально нових підходів до оцінювання стану серця.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.12.2022

Після доопрацювання / Revised: 28.01.2023

Прийнято до друку / Accepted: 30.01.2023

Відомості про авторів:

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7566-1899](https://orcid.org/0000-0001-7566-1899)

Майстрович Я. Ю., очний аспірант каф. сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, Запорізький державний медичний університет, ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9005-2864](https://orcid.org/0000-0001-9005-2864)

Information about the authors:

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, MESCC "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Maistrovych Ya. Yu., MD, PhD student, Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology, Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, MESCC "University Clinic" of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Сергієнко В. О., Сергієнко О. О. Цукровий діабет і хронічна серцева недостатність. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2022. Т. 18, № 1. С. 57-69. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146>
- [2] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Воронков та ін. *Серцева недостатність і коморбідні стани*. 2017. № 1, дод. № 1. С. 1-66.
- [3] Колесник М. О. Порівняльна характеристика функціональних параметрів у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від варіанту залізодфіциту. *Art of Medicine*. 2019. № 3. С. 39-46. <https://doi.org/10.21802/artm.2019.3.11.39>
- [4] Agarwal M. A., Fonarow G. C., Ziaeian B. National Trends in Heart Failure Hospitalizations and Readmissions From 2010 to 2017. *JAMA Cardiology*. 2021. Vol. 6, Iss. 8. P. 952. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7472>
- [5] Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang et al. *Journal of the American Society of Echocardiography*

- diography*. 2015. Vol. 28, Iss. 1. P. 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [6] 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh et al. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 36. P. 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [7] Dunlay S. M., Roger V. L., Redfield M. M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017. Vol. 14, Iss. 10. P. 591-602. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.65>
- [8] Pfeffer M. A., Shah A. M., Borlaug B. A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research*. 2019. Vol. 124, Iss. 11. P. 1598-1617. <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.313572>
- [9] Borlaug B. A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17, Iss. 9. P. 559-573. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>
- [10] Predictive value of H 2 FPEF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction / Y. Sun et al. *ESC Heart Failure*. 2021. Vol. 8, Iss. 2. P. 1244-1252. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13187>
- [11] Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2020. Vol. 21, Iss. 4. P. 531. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.04.154>
- [12] On the search for the right definition of heart failure with preserved ejection fraction / A. Kaplon-Cieslicka et al. *Cardiology Journal*. 2020. Vol. 27, Iss. 5. P. 449-468. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0124>
- [13] How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40, Iss. 40. P. 3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- [14] Колесник М. Ю. Визначення міокардіальної роботи – нова концепція неінвазивної оцінки систолічної функції лівого шлуночка. *Український кардіологічний журнал*. 2021. Т. 28, № 1. С. 56-65. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.1.5665>
- [15] Nakagawa Y., Nishikimi T., Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*. 2019. Vol. 111. P. 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>
- [16] Cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze et al. *Nature Reviews Cardiology*. 2020. Vol. 17, Iss. 11. P. 698-717. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>
- [17] Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller et al. *European Journal of Heart Failure*. 2019. Vol. 21, Iss. 6. P. 715-731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
- [18] Çavuşoğlu Y. Natriuretic Peptides in Clinical Practice. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 21, Suppl. 1. P. 1-40. <https://doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2019.55623>
- [19] Sex Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Reflected by B-type Natriuretic Peptide Level / E. Harada et al. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2018. Vol. 356, Iss. 4. P. 335-343. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.06.009>
- [20] Nishikimi T., Nakagawa Y. Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice. *Journal of Cardiology*. 2021. Vol. 78, Iss. 4. P. 269-274. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2021.05.003>
- [21] A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Y. N. V. Reddy et al. *Circulation*. 2018. Vol. 138, Iss. 9. P. 861-870. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.034646>
- [22] H2FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors / S. Suzuki et al. *ESC Heart Failure*. 2020. Vol. 7, Iss. 1. P. 66-75. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12570>
- [23] H2FPEF Score as a Prognostic Value in HFpEF Patients / D. Sueta et al. *American Journal of Hypertension*. 2019. Vol. 32, Iss. 11. P. 1082-1090. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz108>
- [24] H₂FPEF score predicts 1-year rehospitalisation of patients with heart failure with preserved ejection fraction / Y. Tao et al. *Postgraduate Medical Journal*. 2021. Vol. 97, Iss. 1145. P. 164-167. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137434>
- [25] Echocardiography in Advanced Heart Failure for Diagnosis, Management, and Prognosis / E. Melillo et al. *Heart Failure Clinics*. 2021. Vol. 17, Iss. 4. P. 547-560. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.05.001>
- [26] Lüscher T. F. Classification of Heart Failure: A Farewell to Ejection Fraction?. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2021. Vol. 25, Iss. 1. P. 2-6. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.70138>
- [27] Fonarow G. C. Refining Classification of Heart Failure Based on Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2017. Vol. 5, Iss. 11. P. 808-809. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.011>
- [28] Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review / J. Yap et al. *Clinical Cardiology*. 2015. Vol. 38, Iss. 10. P. 621-628. <https://doi.org/10.1002/cic.22468>
- [29] Ganga H. V., Jantz J. The Limitations of the 6-Minute Walk Test as a Measurement Tool in Chronic Heart Failure Patients. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2016. Vol. 69, Iss. 6. P. 629. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.01.024>
- [30] Incremental value of diastolic stress test in identifying subclinical heart failure in patients with diabetes mellitus / T. Nishi et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2020. Vol. 21, Iss. 8. P. 876-884. <https://doi.org/10.1093/ehjci/eaab070>
- [31] Obokata M., Reddy Y. N. V., Borlaug B. A. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020. Vol. 13, Iss. 1, Pt. 2. P. 245-257. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.034>
- [32] Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / O. A. Smiseth et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2022. Vol. 23, Iss. 2. P. 34-61. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab154>
- [33] Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure / K. Inoue et al. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 23, Iss. 1. P. 61-70. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa415>
- [34] Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction / D. A. Morris et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018. Vol. 11, Iss. 10. P. 1405-1415. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.029>
- [35] Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography / O. S. Andersen et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 69, Iss. 15. P. 1937-1948. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.058>
- [36] Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study / P. Lancellotti et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2017. Vol. 18, Iss. 9. P. 961-968. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex067>

References

- [1] Serhiyenko, V. A., & Serhiyenko, A. A. (2022). Tsukrovyy diabet i khronichna sertseva nedostatnist [Diabetes mellitus and congestive heart failure]. *Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal*, 18(1), 57-69. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146>
- [2] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. I., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Parkhomenko, O. M., Rudyk, Yu. S., & Sychov, O. S. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnozyky ta likuvannya khronichnoi sertsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of Ukrainian Association of Cardiology on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart failure (2017)] *Sertseva nedostatnist i komorbidni stany*, (1, Suppl 1), 1-66. [in Ukrainian].
- [3] Kolesnyk, M. O. (2019). Porivnialna kharakterystyka funktsionalnykh parametru u patsientiv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu zi znyzhenoiu fraktsiieiu vykydu livoho shluночка zalezno vid variantu zalozhdefitsytu [Comparative Characteristics of the Functional Parameters in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Depending on Iron Deficiency Type]. *Art of Medicine*, (3), 39-46. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.21802/artm.2019.3.11.39>
- [4] Agarwal, M. A., Fonarow, G. C., & Ziaei, B. (2021). National Trends in Heart Failure Hospitalizations and Readmissions From 2010 to 2017. *JAMA cardiology*, 6(8), 952-956. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7472>
- [5] Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
- [6] McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- [7] Dunlay, S. M., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2017). Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*, 14(10), 591-602. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.65>
- [8] Pfeffer, M. A., Shah, A. M., & Borlaug, B. A. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation research*, 124(11), 1598-1617. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>

- [9] Borlaug, B. A. (2020). Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*, 17(9), 559-573. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>
- [10] Sun, Y., Wang, N., Li, X., Zhang, Y., Yang, J., Tse, G., & Liu, Y. (2021). Predictive value of H₂ FPEF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC heart failure*, 8(2), 1244-1252. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13187>
- [11] Nair, N. (2020). Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Reviews in cardiovascular medicine*, 21(4), 531-540. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.04.154>
- [12] Kaplon-Cieślicka, A., Kupczyńska, K., Dobrowolski, P., Michalski, B., Jaguszewski, M. J., Banasiak, W., Burchardt, P., Chrzanowski, Ł., Darocha, S., Domienik-Karłowicz, J., Drożdż, J., Fijałkowski, M., Filipiak, K. J., Gruchała, M., Jankowska, E. A., Jankowski, P., Kasprzak, J. D., Kosmala, W., Lipiec, P., Mitkowski, P., ... "Club 30" Of The Polish Cardiac Society, O. B. O. (2020). On the search for the right definition of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiology journal*, 27(5), 449-468. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0124>
- [13] Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R. A., Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., Edelmann, F., Fu, M., Guazzi, M., Lam, C. S. P., Lancellotti, P., Melenovsky, V., Morris, D. A., Nagel, E., Pieske-Kraigher, E., Ponikowski, P., Solomon, S. D., Vasan, R. S., Rutten, F. H., Voors, A. A., ... Filippatos, G. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 40(40), 3297-3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
- [14] Kolesnyk, M. Yu. (2021). Vyznachennia miokardialnoi roboty – nova kontseptsiia neinvazyvnoi otsinky systolichnoi funktsii livoho shlunochka [Estimation of myocardial work – a new concept of non-invasive left ventricular systolic function assessment]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 28(1), 56-65. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.1.5665>
- [15] Nakagawa, Y., Nishikimi, T., & Kuwahara, K. (2019). Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides*, 111, 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>
- [16] Goetze, J. P., Bruneau, B. G., Ramos, H. R., Ogawa, T., de Bold, M. K., & de Bold, A. J. (2020). Cardiac natriuretic peptides. *Nature reviews. Cardiology*, 17(11), 698-717. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>
- [17] Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J. G. F., Kozuharov, N., Coats, A. J. S., Metra, M., Mebazaa, A., Ruschitzka, F., Lainscak, M., Filippatos, G., Seferovic, P. M., Meijers, W. C., Bayes-Genis, A., Mueller, T., Richards, M., Januzzi, J. L., Jr, & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European journal of heart failure*, 21(6), 715-731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>
- [18] Çavuşoğlu, Y., Alper, A. T., Altay, H., Çelik, A., Demirkan, B., Güvenç, T. S., Küçükoglu, M. S., Nalbantgil, S., Özdemir, M., Özın, B., Sayın, T., Yıldırımürk, Ö., Yılmaz, M. B., & Zorkun, C. (2019). Natriuretic Peptides in Clinical Practice. *Anatolian journal of cardiology*, 21(Suppl 1), 1-40. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.55623>
- [19] Harada, E., Mizuno, Y., Kugimiya, F., Shono, M., Maeda, H., Yano, N., & Yasue, H. (2018). Sex Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Reflected by B-type Natriuretic Peptide Level. *The American journal of the medical sciences*, 356(4), 335-343. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.06.009>
- [20] Nishikimi, T., & Nakagawa, Y. (2021). Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice. *Journal of cardiology*, 78(4), 269-274. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2021.05.003>
- [21] Reddy, Y. N. V., Carter, R. E., Obokata, M., Redfield, M. M., & Borlaug, B. A. (2018). A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, 138(9), 861-870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
- [22] Suzuki, S., Kaikita, K., Yamamoto, E., Sueta, D., Yamamoto, M., Ishii, M., Ito, M., Fujisue, K., Kanazawa, H., Araki, S., Arima, Y., Takashio, S., Usuku, H., Nakamura, T., Sakamoto, K., Izumiya, Y., Soejima, H., Kawano, H., Jinnouchi, H., Matsui, K., ... Tsujita, K. (2020). H₂ FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors. *ESC heart failure*, 7(1), 65-74. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12570>
- [23] Sueta, D., Yamamoto, E., Nishihara, T., Tokitsu, T., Fujisue, K., Oike, F., Takae, M., Usuku, H., Takashio, S., Arima, Y., Suzuki, S., Nakamura, T., Ito, M., Kanazawa, H., Sakamoto, K., Kaikita, K., & Tsujita, K. (2019). H₂FPEF Score as a Prognostic Value in HFpEF Patients. *American journal of hypertension*, 32(11), 1082-1090. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz108>
- [24] Tao, Y., Wang, W., Zhu, J., You, T., Li, Y., & Zhou, X. (2021). H₂FPEF score predicts 1-year rehospitalisation of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Postgraduate medical journal*, 97(1145), 164-167. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137434>
- [25] Melillo, E., Masarone, D., Oh, J. K., Verrengia, M., Valente, F., Vastarella, R., Ammendola, E., Pacileo, R., & Pacileo, G. (2021). Echocardiography in Advanced Heart Failure for Diagnosis, Management, and Prognosis. *Heart failure clinics*, 17(4), 547-560. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2021.05.001>
- [26] Lüscher T. F. (2021). Classification of heart failure: A farewell to ejection fraction?. *Anatolian journal of cardiology*, 25(1), 2-6. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.70138>
- [27] Fonarow, G. C. (2017). Refining Classification of Heart Failure Based on Ejection Fraction. *JACC. Heart failure*, 5(11), 808-809. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.011>
- [28] Yap, J., Lim, F. Y., Gao, F., Teo, L. L., Lam, C. S., & Yeo, K. K. (2015). Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clinical cardiology*, 38(10), 621-628. <https://doi.org/10.1002/clc.22468>
- [29] Ganga, H. V., & Jantz, J. (2016). The Limitations of the 6-Minute Walk Test as a Measurement Tool in Chronic Heart Failure Patients. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*, 69(6), 629. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.01.024>
- [30] Nishi, T., Kobayashi, Y., Christie, J. W., Cauwenberghs, N., Boralkar, K., Moneghetti, K., Amsallem, M., Hedman, K., Contrepolis, K., Myers, J., Mahaffey, K. W., Schnitger, I., Kuznetsova, T., Palaniappan, L., & Haddad, F. (2020). Incremental value of diastolic stress test in identifying subclinical heart failure in patients with diabetes mellitus. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 21(8), 876-884. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa070>
- [31] Obokata, M., Reddy, Y. N. V., & Borlaug, B. A. (2020). Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC. Cardiovascular imaging*, 13(1 Pt 2), 245-257. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.034>
- [32] Smiseth, O. A., Morris, D. A., Cardim, N., Cikes, M., Delgado, V., Donal, E., Flachskampf, F. A., Galderisi, M., Gerber, B. L., Gimelli, A., Klein, A. L., Knuuti, J., Lancellotti, P., Mascherbauer, J., Milicic, D., Seferovic, P., Solomon, S., Edvardsen, T., Popescu, B. A., & Reviewers: This document was reviewed by members of the 2018-2020 EACVI Scientific Documents Committee (2022). Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 23(2), e34-e61. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab154>
- [33] Inoue, K., Khan, F. H., Remme, E. W., Ohte, N., García-Izquierdo, E., Chetrit, M., Moñivas-Palmero, V., Mingo-Santos, S., Andersen, Ø. S., Gude, E., Andreassen, A. K., Wang, T. K. M., Kikuchi, S., Stugaard, M., Ha, J. W., Klein, A. L., Nagueh, S. F., & Smiseth, O. A. (2021). Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 23(1), 61-70. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa415>
- [34] Morris, D. A., Belyavskiy, E., Aravind-Kumar, R., Kropf, M., Frydas, A., Braunauer, K., Marquez, E., Krisper, M., Lindhorst, R., Osmanoglu, E., Boldt, L. H., Blaschke, F., Haverkamp, W., Tschöpe, C., Edelmann, F., Pieske, B., & Pieske-Kraigher, E. (2018). Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC. Cardiovascular imaging*, 11(10), 1405-1415. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.07.029>
- [35] Andersen, O. S., Smiseth, O. A., Dokainish, H., Abudiyab, M. M., Schutt, R. C., Kumar, A., Sato, K., Harb, S., Gude, E., Remme, E. W., Andreassen, A. K., Ha, J. W., Xu, J., Klein, A. L., & Nagueh, S. F. (2017). Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(15), 1937-1948. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.058>
- [36] Lancellotti, P., Galderisi, M., Edvardsen, T., Donal, E., Goliasch, G., Cardim, N., Magne, J., Laginha, S., Hagendorff, A., Haland, T. F., Aaberge, L., Martinez, C., Rapacciuolo, A., Santoro, C., Ildardi, F., Postolache, A., Dulgheru, R., Mateescu, A. D., Beladan, C. C., Deleanu, D., ... Popescu, B. A. (2017). Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 18(9), 961-968. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev067>

Clinical case of hemophagocytic lymphohistiocytosis: rare or undiagnosed syndrome?

O. B. Yaremenko  *1,A,E,F, A. O. Sydorova  1,2,A,C,D, O. Ya. Antoniuk  1,2,E

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ²Medical Center “Universal Clinic “Oberig”, Kyiv, 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

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (hemophagocytic syndrome, HLH) is a life-threatening hyperinflammatory condition associated with a high mortality rate; it is characterized by hyperstimulation of histiocytes and cytotoxic T-cells, which leads to cytokine storm and multisystemic injury.

Aim. To present our own clinical case of the HLH development at the key aspects of pathogenic mechanisms, differential diagnosis, and therapeutic management of this syndrome.

Materials and methods. This article provides information on the HLH development in a 69-year-old man with the onset of this syndrome prior to a diagnosis of the underlying disease – splenic marginal zone lymphoma. The article summarizes the current literature data on clinical manifestations, diagnosis, and treatment of HLH.

Results. This article describes a case of secondary HLH from our clinical practice. The most common causes of HLH are malignant neoplasm, infectious factors and rheumatic diseases (when associated with the latest, HLH is called “macrophage activation syndrome”). The main clinical symptoms are prolonged high fever and hepatosplenomegaly, typical laboratory changes such as cytopenia, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, elevated liver enzymes and low fibrinogen levels.

Conclusions. Despite typical clinical features, HLH is a condition that often remains unrecognized and it is characterized by a poor prognosis. Prompt prescription of adequate treatment can improve patients' prognoses and increase the survival rate.

Key words:

hemophagocytic syndrome, macrophage activation syndrome, cytokine storm, hyperferritinemia, coagulopathy.

Zaporozhye medical journal
2023; 25 (1), 81-86

*E-mail:

o.b.yaremenko@gmail.com

Клінічний випадок гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу: рідкісний чи нерозпізнаний синдром?

О. Б. Яременко, А. О. Сидорова, О. Я. Антонюк

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (гемофагоцитарний синдром, ГЛГ) – небезпечний для життя гіперзапальний стан, що супроводжується високою смертністю та характеризується підвищеною стимуляцією гістіоцитів, цитотоксичних Т-клітин, призводить до цитокінового шторму та мультисистемного ураження.

Мета роботи – навести власний клінічний випадок виникнення ГЛГ, розкрити ключові моменти патогенетичних механізмів, диференційної діагностики та лікувальної тактики ГЛГ.

Матеріали та методи. Наведено інформацію про виникнення ГЛГ у чоловіка віком 69 років, яке передувало встановленню діагнозу основного захворювання – лімфоми маргінальної зони селезінки. Узагальнено відомості сучасної фахової літератури щодо його клінічних проявів, діагностики та лікування.

Результати. У статті наведено власне спостереження з практики випадку вторинного ГЛГ. Найпоширеніші причини виникнення ГЛГ – злоякісні новоутворення, інфекційні чинники та ревматичні захворювання (в останньому випадку його називають синдромом активації макрофагів). Головні клінічні симптоми – тривала лихоманка та гепатоспленомегалія; характерні лабораторні зміни – цитопенія, гіперферитинемія, гіпертригліцеридемія, підвищення рівня печінкових ферментів і низький рівень фібриногену.

Висновки. ГЛГ – стан, який, незважаючи на типову клінічну картину, часто залишається нерозпізнаним, характеризується несприятливим прогнозом. Раннє призначення адекватного лікування дає змогу поліпшити прогноз пацієнта та підвищити виживаність.

Ключові слова:

гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, синдром активації макрофагів, цитокіновий шторм, гіперферитинемія, коагулопатія.

Запорізький медичний журнал.
2023. Т. 25, № 1(136).
С. 81-86

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) or hemophagocytic syndrome is a condition characterized by uncontrolled severe systemic hyperinflammation which arises in the context of a genetic disorder of the immune system (primary HLH) or is a complication of malignancy, infection or a rheumatic disease (secondary HLH) [14,37]. When associated with rheumatic disease, HLH is termed macrophage activation syndrome (MAS) [4]. The symptoms of primary HLH usually appear in the first years of life, while secondary HLH can develop at any age [8].

Considering a relative rarity of this syndrome (primary HLH occurs in approximately 1 per 50,000 live births,

the exact prevalence of secondary one is unknown), the diagnostic phase is especially important. Reduction of its duration allows to determine the appropriate treatment tactics promptly and to improve a possible patient's prognosis [13,30,37]. It is emphasized that timely diagnosis is critical, as patients with HLH often experience rapid decompensation leading to multiple organ failure and death [11]. According to the retrospective analysis of 62 HLH cases, the median of overall survival in patients is 2.1 months (1.4 months – for malignancy-associated HLH and 22.8 months – for non-malignancy associated HLH) [30].

Consideration of the differential diagnosis in HLH is an important step towards the successful treatment of this syndrome [5], because due to an insufficient specificity of its symptoms, this life-threatening condition is often left undiagnosed [32].

Aim

To present our own clinical case of the HLH development at the key aspects of pathogenic mechanisms, differential diagnosis, and therapeutic management of this syndrome.

Case report

A 69-year-old man was admitted to an inpatient department for adults of Medical Centre "Oberig" 13.02.2019 with complaints of periodic increased body temperature up to 40 °C, shortness of breath during usual physical activities, episodes of blood pressure drops to 60/30 mmHg, weight loss of 8 kg for the previous month, impaired sensation of the upper and lower extremities. The above complaints appeared 3 months before hospitalization, when a subfebrile temperature, cough and gradually increasing shortness of breath appeared without apparent reason. Over the previous month, the general status of the patient was significantly deteriorated: the shortness of breath and generalized weakness worsened, and episodes of hyperthermia reached 40 °C. The patient underwent repeated medical examinations in different healthcare facilities, where elevated ESR and C-reactive protein were noted. Repeated courses of antibacterial therapy did not show any significant improvement. During the treatment in the inpatient department, a systemic connective tissue disease was suspected, for which the patient received methylprednisolone 24 mg with a gradual decrease in dose (completely discontinued for the previous 10 days) without significant improvement of general status in the course of treatment. In 1.5 months after the disease onset, a sternal puncture was performed; a cytomorphological study showed a large number of histiocytes / macrophages in the bone marrow. PET/CT showed signs of fluorodeoxyglucose uptake in the skeletal bones (bone marrow) and in the enlarged spleen, associated with a metabolically active process. Ultrasound of the lower extremities showed thrombosis of the sural vein of the lower third of his left leg, due to which the patient received rivaroxaban 20 mg.

Upon admission (13.02.2019): general pallor, vesicular breathing, O₂ saturation level when breathing room air – 90 %, respiratory rate – 22/min, blood pressure – 90/60 mmHg, peripheral edema. In neurological status: signs of sensorimotor polyneuropathy of the upper and lower (to a greater extent) extremities with a mild paraparesis, gait disturbance, decreased vibratory sensation.

The results of laboratory tests at the moment of admission and over time are presented in *Table 1*. Upon admission, the dissociation between ESR level (15 mm/hour) and significant increase in C-reactive protein up to 177.0 mg/l was noted. In the urinalysis, protein was absent, leukocyturia was up to 45 in the visual field. Blood test: hyponatremia 125 mmol/l (normal range 136–146 mmol/l); levels of urea – 20.13 mmol/l (normal range 2.76–8.07 mmol/l), uric acid – 643.60 μmol/l (normal range 149–458

μmol/l), albumin – 25.47 g/l (normal range 32–52 g/l), fibrinogen was within normal range.

Intravenous contrast-enhanced computed tomography (*Fig. 1*) showed splenomegaly (17.7 × 6.5 cm), increased vascular marking of lungs, slight liver enlargement. Fibrobronchoscopy: pale bronchial mucosa, contact bleeding, a small amount of purulent content. A cytologic examination of tracheobronchial contents detected the presence of a substantial number of leukocytes, histiocytes, mucous and fibrous detritus. During bacterial culture test, a growth of aerobic and facultative anaerobic bacteria was not detected, PCR test for *Mycobacterium tuberculosis* was negative. Absence of adequate increase in saturation relevant to the increase in the level of oxygen supply, the dissociation between the severity of clinical manifestations and changes in computed tomography prompted to suggest the presence of pneumocystis pneumonia. A bronchoalveolar lavage was evaluated by the PCR method for *Pneumocystis jirovecii* with a positive result. Due to this, the HIV test was repeated; antibodies were not detected.

Before the results of specific additional laboratory tests were known, the therapy with dexamethasone, sulfamethoxazole / trimethoprim, red blood cell transfusion, intravenous administration of albumin, anticoagulants, antibacterial agents and CPAP was prescribed.

In the course of treatment performed, an increase in hemoglobin was observed from 76 g/l (the minimum level within the initial observation period) to 89 g/l and lowering of creatinine. However, a progressive reduction in the number of leukocytes up to 2.71 G/l (neutrophils up to 0.99 G/l) claimed the attention. Due to the presence of fever, hemophagocytosis in bone marrow, bilineage cytopenia, splenomegaly, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, the most substantiated diagnosis was hemophagocytic lymphohistiocytosis, though its etiology remained unclear. To confirm this diagnosis, the sIL-2r test was performed, with the level that reached >7500 units/ml (above the upper threshold of the diagnostic capability of an analyzer). The probability of HLH according to HScore was 99.97 %.

After confirmation of life-threatening complication, a more aggressive treatment was initiated: the therapy was supplemented with intravenous immunoglobulin of 0.8 g/kg twice two days in a row (24–25.02.2019), methylprednisolone pulse therapy 250 mg three days in a row (25–27.02.2019) with subsequent switch to oral therapy and doses were gradually tapered over time. In the course of treatment performed, improvements in the clinical and laboratory condition of the patient were observed, such as a decrease in body temperature to subfebrile level, an increase in the number of leukocytes up to 6.2 G/l (29.02.2019). However, the severity of dyspnea did not significantly decrease, O₂ saturation without the supply of oxygen was 89–91 %, the pronounced generalized weakness remained.

A trephine biopsy of the bone marrow was carried out (15.02.2019). Histopathological and immunohistochemical impression: changes corresponded to bone marrow failure from two processes; the most probable were chronic idiopathic myelofibrosis (sclerotic phase) and well-differentiated B-cell lymphoma. Considering the absence of the final diagnosis of the first histopathological study, the biopsy was revised by another specialist. Conclusion: histopathological

picture of the presented specimens could correspond to a secondary bone marrow lesion against the background of splenic marginal zone lymphoma; reticular fibrosis was not pronounced (MF-1).

The journey towards establishing the final diagnosis seems short only on paper. In real life, it took 3 months of outpatient examination of the patient and long period of diagnostic and treatment phase in the hospital. Prolonged time needed for some laboratory tests, the relative rarity of both the underlying disease and its complications, the conflicting results of histopathological study to some extent delayed the start of the etiopathogenetic treatment. Upon establishing the final diagnosis, the patient was referred to a specialized hematological department for the further treatment. However, this case ended fatally in 5 months after ascertaining the HLH diagnosis.

In this clinical case we described diagnostic difficulties and the main phases of treatment of the patient with a protracted course of HLH against the background of an oncohematological disorder (splenic marginal zone lymphoma). The main diagnostic features in our case are persistent fever, cytopenia, elevated ferritin and sIL-2R. The rarity of this syndrome and the main hematological diagnosis delay the correct establishment of the diagnosis and the start of treatment. In our case, early diagnosis could have increased the patient's life expectancy, but the overall prognosis would have remained poor.

Discussion

Primary HLH is a genetic with an autosomal recessive or X-linked type of inheritance. Gene mutations cause deficiency of perforin and other proteins involved in the formation of channels in target cell membranes and in the membrane fusion [28,34]. A common feature of the pathogenesis of various subtypes of HLH is loss of normal cytotoxic function of natural killers (NK cells) and cytotoxic T lymphocytes [9]. Due to some triggering factors (for example, infection), these cells produce abnormally high levels of gamma-interferon (IFN- γ) which causes the activation of macrophages [38]. Activated lymphocytes and macrophages secrete large amounts of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and chemokines [15]. As a result, the so-called "cytokine storm" arises: an uncontrolled increase in serum level of IFN- γ , tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukins (IL): IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-16 and IL-18. Cytokine storm causes vascular endothelial damage and bone marrow suppression, which leads to the development of fatal bleeding, infectious complications and multiple organ failure [26].

Knowledge of the main chains of pathogenesis enables us to understand the causes of symptoms for each individual patient and to interpret the laboratory results correctly. For instance, such symptom as fever is caused by exposure to interleukins and TNF- α . An increase in ferritin occurs due to its hypersecretion by the activated macrophages. The latest also produce plasminogen activator which causes hyperfibrinolysis and reduced fibrinogen levels in the blood. Cytopenia is caused by the ability of cytokines to suppress hematopoiesis, as well as by hemophagocytosis in bone marrow. Hypertriglyceridemia occurs as a result of decrease in lipoprotein lipase activity due to elevated levels of TNF- α [6,15,27]. Infiltration of organs by activated lymphocytes

Table 1. Dynamics of the laboratory indicators of the patient

Indicator, units of measurement	13.02.2019 (upon admission)	18.02.2019	22.02.2019	IVIG 29.02.2019	Normal range
Leukocytes, G/l (incl. % of band neutrophils)	8.55 (27 %)	5.5 (18 %)	2.71 (8 %)	6.2 (7 %)	4–9 (1–5 %)
Hemoglobin, g/l	76	89	80	87	120–150
Platelets, G/l	115	119	119	152	150–450
ESR, mm/hour	15	25	24	18	2–30
AST, units/l	46.2	52	43.4	39.8	<32
LDH, units/l	1 004.20	1080	885.8	869.9	<247
Creatinine, μ mol/l	181.06	105.23	86	92	44–80
CRP, mg/l	177	192.3	85.66	56.3	<5
Ferritin, ng/ml	>1500	–	>1500	>1500	5–148
Procalcitonin, ng/ml	0.57	0.38	0.16	–	0.1

Triglycerides – 5.65 mmol/l (normal range – \leq 1.5 mmol/l); sIL-2R >7500 U/ml (normal range 122–496 U/ml); Antibodies to HIV – not detected. ANA i ANCA were negative; blood culture for sterility – negative (no growth). **IVIG:** administering of intravenous immunoglobulin.

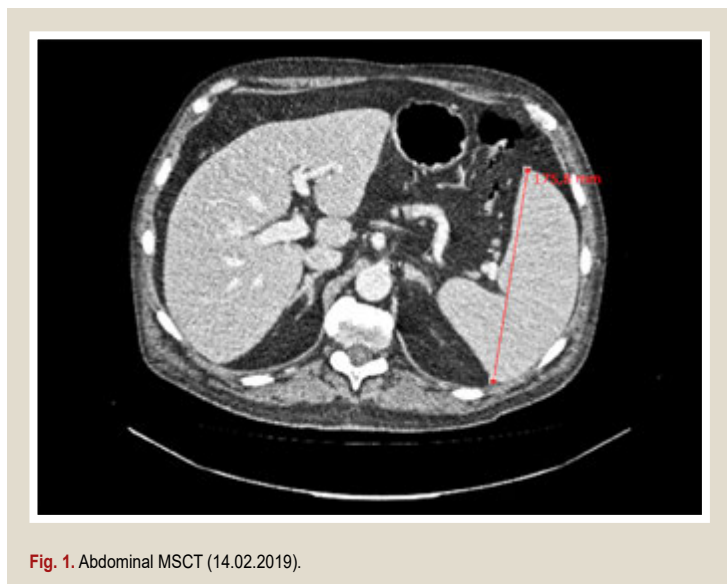


Fig. 1. Abdominal MSCT (14.02.2019).

and histiocytes/macrophages leads to hepatosplenomegaly, elevated liver transaminase and bilirubin levels, and to the development of neurological disorders. Activated T lymphocytes also secrete sIL-2R (sCD25), the detection of which in serum is one of the diagnostic criteria for HLH [23].

Secondary HLH is classified according to triggering etiological factors:

1. Malignancy-associated HLH. Malignant neoplasms are the most common factor triggering HLH in adults (about 45–58 % of cases) [1,40]. The clinical course in this form of HLH is characterized by rapid progression and unfavorable prognosis [5]. Such patients, especially against the background of hemoblastoses, have primary immunodeficiency (secondary to malignancy), which is often aggravated by an antineoplastic therapy. That is why hemoblastoses trigger HLH much more often than solid tumors; in particular, the most common triggering factors are lymphomas, especially T-cell and NK-cell ones [1].

HLH can also develop in the context of immunotherapy of malignant tumors. Its emerging in such cases is associated with excessive release of cytokines caused by the use of drugs that activate T-cells (e.g., bispecific monoclonal antibodies, etc.) [5].

Table 2. Diagnostic criteria of HLH-2004 [13,16]

Mutation characteristic of HLH confirmed by molecular diagnostics (pathologic mutations PRF1, UNC13D, STXBP2, Rab27a, STX11, SH2D1A, XIAP) or
Presence of 5 out of the 8 diagnostic criteria listed below:

1. Fever ≥ 38.3 °C
2. Splenomegaly
3. Cytopenias affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood:
Hemoglobin < 90 g/l (for infants up to 4 weeks old < 100 g/L);
Platelets $< 100 \times 10^9/l$;
Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/l$
4. Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:
Triglycerides fasting ≥ 3.0 mmol/l;
Fibrinogen ≤ 1.5 g/l
5. Hemophagocytosis in the bone marrow or lymph nodes or spleen
6. Low or absent NK cell activity
7. Ferritin ≥ 500 mg/l
8. Soluble CD25 (sIL-2R) $\geq 2,400$ IU/ml

2. HLH triggered by infection. The most common infectious agents that provoke the development of HLH are viruses (41 %), mycobacteria (23 %), other bacteria (23 %) and fungi (13 %). Previously, Epstein–Barr virus is regarded as the most common viral pathogen due to its ability to cause clonal proliferation and hyperactivation of T-cells [3]. At present, the probable leader among the viral pathogens is SARS-CoV-2, the severe course of COVID-19 is associated with the development of the cytokine storm [36].

3. Macrophage activation syndrome is observed against the background of many rheumatic diseases both in children and in adults. It most frequently develops against the background of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) (overt HLH – approximately 10 % cases, subclinical – up to 40 %) and adult-onset Still's disease (AOSD) [21,33]. This syndrome also occurs along with systemic lupus erythematosus (SLE), Kawasaki disease, juvenile dermatomyositis and mixed connective tissue disease [33].

One of the most frequent symptoms is high fever, usually unremitting, which occurs in approximately 96 % of patients and does not respond to antibacterial therapy. Splenomegaly is present in 84 % of pediatric patients and is slightly less common in adults (69 %). Its occurrence, as well as enlargement of the liver, is caused by the infiltration of tissues by histiocytes and lymphocytes [22,29]. Among the other characteristic features, weight loss, lymphadenopathy, skin rash can be noted [20]. Central nervous system failure also occurs, being manifested by seizures, encephalopathy, or asymptomatic with the appearance of characteristic radiographic changes, pleocytosis and increased protein in the cerebrospinal fluid [2]. Some patients develop diffuse peripheral neuropathy, manifested with pain and weakness in the limbs. Its occurrence is associated with the destruction of nerve myelin sheaths by macrophages [17].

The laboratory results display cytopenia (at least bilineage in peripheral blood), hyperferritinemia, hypertriglyceridemia (especially in secondary HLH), hypofibrinogenemia, elevated transaminase level, hyperbilirubinemia, coagulation disorders, hyponatremia and hypoproteinemia [9]. Lactate dehydrogenase increases in almost 100 % of patients with secondary HLH and usually exceeds 500 U/L [10]. Ferritin level > 500 ng/ml should cause suspicion of hemophagocyte syndrome, while its increase $> 10\,000$ ng/ml has 90 % sensitivity and 96 % specificity in regards of establishing HLH

diagnosis [9]. Leukocytosis is not a typical finding but may occur in patients with macrophage activation syndrome [16]. Coagulation disorders are observed in 60 % of patients; the laboratory results show prolongation of prothrombin time, elevated D-dimer (approximately in 50 % of patients) [38].

Determination of sCD25 (sIL-2R) level is one of the diagnostic criteria that characterizes the level of T cell activation and is used for diagnosing and monitoring of the syndrome. Recently, one more indicator was identified for use in evaluation of HLH activity – sCD163 [18].

An obligatory step in establishing the diagnosis is a bone marrow biopsy. It is used not only for verification of hemophagocytosis, but also for exclusion of such a factor of HLH development as leukemia [23]. However, it should be taken into account that in the early stages of the syndrome, bone marrow biopsy may show a normal picture or nonspecific changes [10].

Experts of the Histiocyte Society emphasize that such a known trigger of HLH as lymphoma may be hidden, and therefore difficult to diagnose. In such cases, computed tomography with the positron emission tomography is recommended followed by further biopsy of suspicious lesions (repeated if necessary). However, it should be kept in mind that reactive lymphocytes that infiltrate the organs may camouflage histopathological picture of lymphoma. Therefore, for establishing the diagnosis, a close cooperation between clinicians, pathologists (ideally – a pathologist specialized in lymphoma diagnostics) and immunologists is needed. For the patients with HLH of unknown etiology and splenomegaly, a possibility of splenectomy can be considered, with the purpose to detect splenic lymphomas [19].

Other published studies also demonstrate the difficulty of diagnosing and the severity of the HLH prognosis on the background of lymphoma. According to a study by M. Verma et al., which included 9 patients with HLH and lymphoma, 3 patients did not receive chemotherapy and died within three weeks of the onset of symptoms, 6 patients who received chemotherapy achieved remission, but 2 patients had early relapse [39].

In case of our patient, the presence of immunosuppressive status with *Pneumocystis jirovecii* infection in line with exclusion of probability of HIV and other viral (including herpes and hepatitis viruses) and bacterial infections, significantly enlarged spleen conditioned us to thoroughly search for oncohematological malignant neoplasms as a cause of HLH development. Given the results of the trephine biopsy, the next step in the management of this patient would have been splenectomy.

The HLH diagnostic criteria, which are currently in use, were proposed in 2004 and included updated recommendations of the Histiocyte Society (Table 2) [12]. However, they are often criticized for their insufficient specificity when used for severely ill patients [32].

Strict adherence to HLH criteria can sometimes be an obstacle in establishing this diagnosis [31]. Diagnostic criteria of HLH-2004 were developed for children and are not formally validated for adults. For this reason, to evaluate the probability of HLH, the HScore indicator is also applied, developed retrospectively for adult patients and available online as a calculator for general use: <http://saintantoine.aphp.fr/score/> [19,35]. The patient, whose clinical case was described above, had 7 out of 5 required diagnostic

criteria. When checked on HScore, as mentioned above, the probability of HLH for his case made almost 100 %.

The key determinants for the successful HLH therapy are timely diagnosis, elimination of the triggering factor and prompt initiation of treatment [12]. Since the development of HLH is associated with the hyperactivation of the immune system, the basis of therapy is immunosuppressive and myelosuppressive drugs. Primary HLH is almost always fatal without treatment; secondary (approximately) – in 50–75 % cases [1]. Therefore, for most patients, an early aggressive treatment with dexamethasone and etoposide is justified [16].

Treatment protocol HLH-94, developed for pediatric patients, includes therapy with glucocorticoids (dexamethasone with an initial dose of 10 mg/m², halved every two weeks), etoposide (150 mg/m² per dose, twice weekly for 1–2 weeks with the further tapering of administration frequency), cyclosporin A and intrathecal methotrexate. It should be noted that strict adherence to the pediatric protocol in adults may lead to overtreatment with the development of toxicity. Therefore, an individualized approach should be considered with the tailoring of an adequate dose and duration of treatment, considering the presence of comorbidity. A reduced mode of etoposide administration can be applied: once per week with/without dose reduction to 50–100 mg/m² [19]. The presence of cytopenia and/or liver dysfunction are not contraindications to the prescription of etoposide, since these manifestations are secondary to the underlying disease. Etoposide is eliminated by kidneys; thus, the reduction of dosage should be performed when creatinine levels are increased [7].

Besides, an intravenous immunoglobulin therapy can be considered (up to 1.6 g/kg in divided doses over 2–3 days). The latest has an anti-inflammatory effect due to its ability to inhibit complement activation, neutralize cytokines and block Fc regions of antibodies and macrophages Fc receptors. However, in some cases, the use of this method of therapy is controversial (especially for AOSD) [19]. Potential new treatment strategies include the use of emapalumab (an interferon gamma blocking monoclonal antibody), ruxolitinib (a JAK inhibitor reducing production of proinflammatory cytokines and T-cell proliferation), alemtuzumab (monoclonal antibody targeting CD52 antigen, expressed on lymphocytes, macrophages, dendritic cells), rituximab (monoclonal antibody targeting CD20) [24,25]. For the patient described above, we implemented such components of treatment recommendations for HLH as the use of glucocorticoids and administration of intravenous immunoglobulin.

Macrophage activation syndrome has somewhat different treatment approaches. As initial treatment, it is recommended to prescribe methylprednisolone pulse therapy (1 g/day for 3–5 days) for such patients. In case of insufficient response to this therapy, it is recommended to add cyclosporine A (2–7 mg/kg per day) or anakinra (IL-1 inhibitor) [19].

In adult patients with refractory/recurrent HLH in the absence of treatment for the condition that caused HLH, as well as in patients with certain types of malignant neoplasms, the hematopoietic stem cell transplantation should be considered [7].

At the same time, a specific therapy of HLH is prescribed, targeted on elimination of the triggering factor of immunological hyperactivation: treatment of malignant neoplasms, acute infections or rheumatic diseases [40].

The next strategic step after establishing the diagnosis and prescription of treatment is evaluation of therapeutic response. Since etoposide is a myelosuppressive agent, monitoring solely of peripheral blood indicators does not allow to reliably determine the effectiveness of treatment. It is necessary to monitor immune activation by performing repeated measurements of the sCD25 level for evaluation of treatment effectiveness. The ferritin normalization is often slower than that of sCD25, for it can return to normal over many months after the resolution of HLH [16].

Conclusions

1. A rare case of HLH due to splenic marginal zone lymphoma has been described.
2. Nonspecific nature of the clinical presentation of HLH in our case hampered its diagnostics and delayed the start of treatment. This syndrome should be suspected in patients with high and persistent fever, cytopenia (especially three-lineage), elevated transaminase levels, elevated ferritin and coagulopathy.
3. HLH in adults is a syndrome that emerges due to certain triggering factors (malignant neoplasm, infection or rheumatic disease). Therefore, it is always necessary to search actively for the processes which might provoke the evolving of HLH, particularly, for malignant neoplasms.
4. Treatment of this syndrome is focused on reduction of the cytokine storm and elimination of the triggering factor.

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

Надійшла до редакції / Received: 27.07.2022
Після доопрацювання / Revised: 09.12.2022
Прийнято до друку / Accepted: 13.12.2022

Information about the authors:

Yaremenko O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-2095-5819](https://orcid.org/0000-0003-2095-5819)

Sydorova A. O., MD, Assistant of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University; Rheumatologist, General Practitioner, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-9451-4114](https://orcid.org/0000-0001-9451-4114)

Antoniuk O. Ya., MD, Assistant of the Department of Social Medicine and Public Health, Bogomolets National Medical University; Endocrinologist, General Practitioner, Medical Center "Universal Clinic "Oberig", Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-3411-196X](https://orcid.org/0000-0002-3411-196X)

Відомості про авторів:

Яременко О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Сидорова А. О., асистент каф. внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця; лікар-ревматолог, лікар-терапевт медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

Антонюк О. Я., асистент каф. соціальної медицини та громадського здоров'я, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця; лікар-ендокринолог, лікар загальної практики Медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг», м. Київ, Україна.

References

- [1] Al-Samkari, H., & Berliner, N. (2018). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annual review of pathology*, 13, 27-49. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043625>
- [2] Bhatt, N. S., Oshrine, B., & An Talano, J. (2019). Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Leukemia & lymphoma*, 60(1), 19-28. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1482543>
- [3] Campo, M., & Berliner, N. (2015). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 29(5), 915-925. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.009>
- [4] Carter, S. J., Tattersall, R. S., & Ramanan, A. V. (2019). Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology*, 58(1), 5-17. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key006>
- [5] Daver, N., McClain, K., Allen, C. E., Parikh, S. A., Otrick, Z., Rojas-Hernandez, C., Blechacz, B., Wang, S., Minkov, M., Jordan, M. B., La Rosée, P., & Kantarjian, H. M. (2017). A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer*, 123(17), 3229-3240. <https://doi.org/10.1002/ncr.30826>
- [6] De Saint Basile, G., Moshous, D., & Fischer, A. (2017). Genetics and pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. In *Histiocytic Disorders* (pp. 197-214). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59632-7_11
- [7] Ehl, S., Astigarraga, I., von Bahr Greenwood, T., Hines, M., Horne, A., Ishii, E., Janka, G., Jordan, M. B., La Rosée, P., Lehmborg, K., Machowicz, R., Nichols, K. E., Sieni, E., Wang, Z., & Henter, J. I. (2018). Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 6(5), 1508-1517. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.031>
- [8] Emile, J. F., Abia, O., Fraitag, S., Horne, A., Haroche, J., Donadieu, J., Requena-Caballero, L., Jordan, M. B., Abdel-Wahab, O., Allen, C. E., Charlotte, F., Diamond, E. L., Egeler, R. M., Fischer, A., Herrera, J. G., Henter, J. I., Janku, F., Merad, M., Picarsic, J., Rodriguez-Galindo, C., ... Histiocyte Society (2016). Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*, 127(22), 2672-2681. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690636>
- [9] Esteban, Y. M., de Jong, J., & Teshler, M. S. (2017). An Overview of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatric annals*, 46(8), e309-e313. <https://doi.org/10.3928/19382359-20170717-01>
- [10] George, M. R. (2014). Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *Journal of blood medicine*, 5, 69-86. <https://doi.org/10.2147/JBM.S46255>
- [11] Griffin, G., Shenoi, S., & Hughes, G. C. (2020). Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, 34(4), 1015-15. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101515>
- [12] Henderson, L. A., & Cron, R. Q. (2020). Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatric drugs*, 22(1), 29-44. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00367-1>
- [13] Henter, J. I., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R. M., Filipovich, A. H., Imshuk, S., Ladisch, S., McClain, K., Webb, D., Winiarski, J., & Janka, G. (2007). HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 48(2), 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- [14] Hutchinson, M., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2019). Haemophagocytic lymphohistiocytosis-an underrecognized hyperinflammatory syndrome. *Rheumatology*, 58(Suppl 6), vi23-vi30. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez379>
- [15] Janka, G. E., & Lehmborg, K. (2013). Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2013, 605-611. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.605>
- [16] Jordan, M. B., Allen, C. E., Greenberg, J., Henry, M., Hermiston, M. L., Kumar, A., Hines, M., Eckstein, O., Ladisch, S., Nichols, K. E., Rodriguez-Galindo, C., Wistinghausen, B., & McClain, K. L. (2019). Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatric blood & cancer*, 66(11), e27929. <https://doi.org/10.1002/pbc.27929>
- [17] Jordan, M. B., Allen, C. E., Weitzman, S., Filipovich, A. H., & McClain, K. L. (2011). How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 118(15), 4041-4052. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-278127>
- [18] Kleynberg, R. L., & Schiller, G. J. (2012). Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: an update on diagnosis and therapy. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*, 10(11), 726-732.
- [19] La Rosée, P., Horne, A., Hines, M., von Bahr Greenwood, T., Machowicz, R., Berliner, N., Birndt, S., Gil-Herrera, J., Girschikofsky, M., Jordan, M. B., Kumar, A., van Laar, J., Lachmann, G., Nichols, K. E., Ramanan, A. V., Wang, Y., Wang, Z., Janka, G., & Henter, J. I. (2019). Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*, 133(23), 2465-2477. <https://doi.org/10.1182/blood.2018894618>
- [20] Larroche, C. (2012). Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: diagnosis and treatment. *Joint bone spine*, 79(4), 356-361. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.10.015>
- [21] Lerkvaleekul, B., & Vilaiyuk, S. (2018). Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open access rheumatology : research and reviews*, 10, 117128. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S151013>
- [22] Machowicz, R., Janka, G., & Wiktor-Jedrzejszak, W. (2017). Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Critical reviews in oncology/hematology*, 114, 112. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.023>
- [23] Madkaikar, M., Shabrish, S., & Desai, M. (2016). Current Updates on Classification, Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH). *Indian journal of pediatrics*, 83(5), 434-443. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2037-y>
- [24] Marsh, R. A., Allen, C. E., McClain, K. L., Weinstein, J. L., Kanter, J., Skiles, J., Lee, N. D., Khan, S. P., Lawrence, J., Mo, J. Q., Blessing, J. J., Filipovich, A. H., & Jordan, M. B. (2013). Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatric blood & cancer*, 60(1), 101-109. <https://doi.org/10.1002/pbc.24188>
- [25] McClain, K. L. (2020). Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in the era of new biologics. *Pediatric blood & cancer*, 67(10), e28631. <https://doi.org/10.1002/pbc.28631>
- [26] Morimoto, A., Nakazawa, Y., & Ishii, E. (2016). Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatrics international*, 58(9), 817-825. <https://doi.org/10.1111/ped.13064>
- [27] Okamoto, M., Yamaguchi, H., Isobe, Y., Yokose, N., Mizuki, T., Tajika, K., Gomi, S., Hamaguchi, H., Inokuchi, K., Oshimi, K., & Dan, K. (2009). Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. *Internal medicine*, 48(10), 775-781. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1677>
- [28] Osińska, I., Popko, K., & Demkow, U. (2014). Perforin: an important player in immune response. *Central-European journal of immunology*, 39(1), 109-115. <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.42135>
- [29] Otrick, Z. K., Daver, N., Kantarjian, H. M., & Eby, C. S. (2017). Diagnostic Challenges of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 17S, S105-S110. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.02.017>
- [30] Parikh, S. A., Kapoor, P., Letendre, L., Kumar, S., & Wolanskyj, A. P. (2014). Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clinic proceedings*, 89(4), 484-492. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.12.012>
- [31] Risma, K. A., & Marsh, R. A. (2019). Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Clinical Presentations and Diagnosis. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 7(3), 824-832. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.050>
- [32] Rosado, F. G., & Kim, A. S. (2013). Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *American journal of clinical pathology*, 139(6), 713-727. <https://doi.org/10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT>
- [33] Sen, E. S., Clarke, S. L., & Ramanan, A. V. (2016). Macrophage Activation Syndrome. *Indian journal of pediatrics*, 83(3), 248-253. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1877-1>
- [34] Sen, E. S., Steward, C. G., & Ramanan, A. V. (2017). Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Archives of disease in childhood*, 102(3), 279-284. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310772>
- [35] Soy, M., Atagündüz, P., Atagündüz, I., & Sıcak, G. T. (2021). Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatology international*, 41(1), 7-18. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04636-y>
- [36] Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., Tabak, F., Atagündüz, I., & Kayhan, S. (2020). Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clinical rheumatology*, 39(7), 2085-2094. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>
- [37] Thomas, W., Veer, M. V., & Besser, M. (2016). Haemophagocytic lymphohistiocytosis: an elusive syndrome. *Clinical medicine*, 16(5), 432-436. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-432>
- [38] Valade, S., Mariotte, E., & Azoulay, E. (2020). Coagulation Disorders in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome. *Critical care clinics*, 36(2), 415-426. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.004>
- [39] Verma, M., Gupta, N., Dass, J., Kotwal, J., & Sharma, A. (2020). HLH Masquerading Lymphoma: Diagnostic Dilemma and Treatment Outcomes. *Indian journal of hematology & blood transfusion*, 36(4), 635-639. <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01250-2>
- [40] Zhou, M., Li, L., Zhang, Q., Ma, S., Sun, J., Zhu, L., Lu, D., Zhu, J., Zhou, D., Zheng, Y., Yang, X., Xie, M., Zhu, M., Ye, X., & Xie, W. (2018). Clinical features and outcomes in secondary adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 111(1), 23-31. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx183>

Bedaquiline resistance in *Mycobacterium tuberculosis* during antimycobacterial therapy and its impact on clinical outcomes (clinical cases)

O. M. Raznatovska ^{ID}*, A, C, D, F, R. M. Yasinskyi ^{ID} C, D, O. S. Shalmin ^{ID} E, F,
A. V. Fedorets ^{ID} A, B, O. A. Svitlytska ^{ID} B, E

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 nature of Bedaquiline (Bdq) resistance in *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) during antimycobacterial therapy (AMBT) in patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), its impact on clinical outcomes and to detect risk factors for the Bdq drug resistance development on the example of own observed clinical cases.

Materials and methods. 2 clinical cases of own observations of the Bdq resistance development in MBT during AMBT in patients with MDR-TB who were treated at the clinical base of the Department of Phthysiology and Pulmonology of Zaporizhzhia State Medical University – Pulmonary Tuberculosis Department No. 2 of the Communal Non-profit Organization “Zaporizhzhia Regional Phthisio-Pulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center” are presented.

Results. The presented clinical cases confirm the literature data that the treatment effectiveness in patients with Rifampicin-resistant TB (RR-TB) and MDR-TB is associated with Bdq drug resistance. Regarding the reasons for the development of acquired Bdq drug resistance, the second clinical case, like the examples of other authors, demonstrates low adherence to treatment. There is no data in the literature about the lack of controlled treatment at the outpatient stage as a risk factor for Bdq drug resistance and negative clinical outcomes in patients with MDR-TB, which would complement the scientific experience in this problem.

Conclusions. In both clinical cases, Bdq drug resistance was acquired (secondary), and had an impact on the clinical outcomes of tuberculosis treatment. The risk factors for Bdq drug resistance and negative clinical outcomes were lack of controlled treatment at the outpatient stage in the first case and low adherence to treatment in the second one.

Key words:

multidrug-resistant tuberculosis, bedaquiline, results.

Zaporozhye
medical journal
2023; 25 (1), 87-96

*E-mail:

raxnatovskaya@gmail.com

Резистентність мікобактерій туберкульозу до бедаквіліну під час антимікобактеріальної терапії та її вплив на клінічні наслідки (клінічні випадки)

O. M. Разнатовська, Р. М. Ясінський, О. С. Шальмін, А. В. Федорець, О. А. Світлицька

Мета роботи – на прикладі клінічних випадків власного спостереження у хворих на туберкульоз з множинною лікарською стійкістю (MDR-TB) проаналізувати характер резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до бедаквіліну (Bdq) під час антимікобактеріальної терапії (АМБТ), її вплив на клінічні наслідки та встановити фактори ризику виникнення лікарської стійкості до Bdq.

Матеріали та методи. Наведено 2 клінічні випадки власного спостереження виникнення резистентності МБТ до Bdq під час АМБТ у хворих на MDR-TB, які перебували на лікуванні у відділенні легеневого туберкульозу № 2 Комунального некомерційного підприємства «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр» Запорізької обласної ради – клінічній базі кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету.

Результати. Наведені клінічні випадки підтверджують відомості фахової літератури про те, що ефективність лікування хворих на MDR-TB пов'язана з лікарською стійкістю до Bdq. Щодо причин виникнення набутої лікарської стійкості до Bdq, то у другому клінічному випадку показано низьку прихильність до лікування, і на це вказують багато авторів. Про відсутність контрольованого лікування на амбулаторному етапі як фактор ризику лікарської стійкості до Bdq і негативних клінічних наслідків у хворих на MDR-TB даних у науковій літературі немає, а отже це доповнить науковий досвід із цієї проблеми.

Висновки. В обох клінічних випадках лікарська стійкість до Bdq була набутою (вторинною) та впливала на клінічні наслідки лікування туберкульозу. Фактор ризику лікарської стійкості до Bdq та негативних клінічних наслідків у першому випадку – відсутність контрольованого лікування на амбулаторному етапі, у другому – низька прихильність до лікування.

Ключові слова:

туберкульоз з множинною лікарською стійкістю, бедаквілін, результат.

Запорізький
медичний журнал.
2023. Т. 25, № 1(136).
С. 87-96

Increasing rate of drug-resistant tuberculosis (DR-TB) is a global health problem worldwide. 10 million people fell ill with tuberculosis in the world and 1,5 million died from it in 2020 according to the World Health Organization (WHO) [1, 19]. Therefore, an important task of health care remains to search for ways of problem solving of improving effectiveness of DR-TB patient treatment. New regimens for the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)

have now been approved, including new anti-tuberculosis drugs, one of them is Bedaquiline (Bdq), which belongs to the antimycobacterial drugs from group A (the most highly effective drugs) [1, 4, 6, 7, 13, 18]. Bdq-containing regimens of antimycobacterial therapy (AMBT) are associated with better outcomes and treatment safety [8, 9, 10, 16, 21, 23].

Mishra G. P, Mulani J. [15] identified a mutation in the Rv0678 gene associated with resistance to Bdq and

possible cross-resistance to Bdq and clofazimine. Therefore, the authors recommend whole genome sequencing for the rapid diagnosis of resistance to Bdq for all patients with confirmed tuberculosis for the timely diagnosis of mutations in the Rv0678 gene.

The mutation in the Rv0678 gene in patients with MDR-TB who had not previously received Bdq, with cross-resistance to Bdq and clofazimine, was also indicated by W. He et al. [15] and J. Xu et al. [16]. Liu A. Y. et al. [22] detected, that patients with MDR-TB after Bdq-containing regimen treatment without this mutation had a high level of Clofazimine resistance.

Nguyen T. V. A. et al. [5] indicated the necessity of a standardized drug susceptibility test (DST) to Bdq developing, considering the identified mutations in the *atpE*, Rv0678, and *pepQ* genes.

Ismail N. et al. [12,14] performing in vitro whole genome sequencing of the stepwise mutations acquisition in the Rv0678, *atpE*, *pepQ*, and Rv1979c genes, hypothesized, that resistance to Bdq was first manifested by a mutation in the Rv0678 gene, mutation in the *atpE* gene followed later. Similar results were obtained by G. Degiacomi et al. [13].

Study results of Q. Guo et al. also evidenced the fact that mutations in the Rv0678 gene provided the primary mechanism of resistance to Bdq [23]. At the same time, the authors also identified a new gene, involved in Bdq resistance – *glpK*.

A study on resistance to Bdq in MBT isolates from Rifampicin-resistant (RR-TB) and MDR-TB patients who had not previously received Bdq was conducted by S. H. Wu et al. [17]. Sequencing with the determination of mutations in the *atpE*, Rv0678 and *pepQ* genes was performed according to Sanger. The authors identified 28 isolates with minimum inhibitory concentration (MIC) of Bdq <0.25 µg/mL and MIC ≥0.25 µg/mL among 65 randomly selected isolates. MBT isolates with MIC Bdq = 0.25 µg/ml were found to be resistant or sensitive to Bdq. At the same time, Bdq-resistant isolates also had mutations in the Rv0678 gene.

Liu Y. et al. [3], studying the dynamics of Bdq sensitivity in MBT isolates during AMBT obtained, that patients with MDR-TB and acquired Bdq resistance had a mutation in the Rv0678 gene. These patients were at greater risk of AMBT failure compared to initially Bdq resistant MDR-TB cases.

Saeed D. K. et al. [22] studied mutations in the Rv0678, *pepQ*, *atpE*, Rv1979c, *mmpLS*, and *mmpL5* genes in whole genome sequencing to determine the sensitivity of MBT isolates to Bdq. The researchers found, that mutations in the RAV and Rv0678 genes were associated with Bdq resistance.

Gao J. et al. [11] have revealed the appearance of new populations of nontuberculous mycobacteria in 9 patients (3.1 %): *M. abscessus* (5 isolates), *M. fortuitum* (2 isolates), *M. avium* (1 isolate) and *M. intracellulare* (1 isolate) in a study on the effects of AMBT regimens that included Bdq in patients with MDR-TB. In the meantime, 3 out of 9 patients initially had resistance to Bdq, and 7 out of 9 patients achieved sputum conversion after 1 month.

We see that the frequency of Bdq resistance in MBT is growing rapidly throughout the world, and patients are at greater risk of AMBT failure, considering the literature data. At the same time, in patients with MDR-TB, both primary and acquired MBT resistance to Bdq is associated with mutations in the *atpE*, Rv0678, RAV, *pepQ*, and *glpK* genes, especially in the Rv0678 gene [5,12,14,15,17,20,22,23].

Aim

The aim was to analyze the nature of Bdq resistance in MBT during AMBT in patients with MDR-TB, its impact on clinical outcomes and to detect risk factors for the Bdq drug resistance development on the example of own observed clinical cases.

Materials and methods

Two clinical cases of own observations of the Bdq resistance development in MBT during AMBT in patients with MDR-TB who were treated in the clinical base of the Department of Phthisiology and Pulmonology of Zaporizhzhia State Medical University – Pulmonary Tuberculosis Department No. 2 of the Communal Non-profit Organization “Zaporizhzhia Regional Phthisio-Pulmonology Clinical Treatment and Diagnostic Center” of Zaporizhzhia Regional Council (CNO “ZRPCTDC” ZRC) are presented.

Results

Clinical case 1

A patient O., female, 44 years old.

She was examined, when she came to her family doctor in March 2020 with complaints of a prolonged cough and subfebrile fever. MBT were detected in the sputum by both Ziehl–Neelsen staining (acid fast bacilli (AFB)) and molecular genetic (MG) methods, which were resistant to rifampicin (Rif): MBT+ AFB+ MG+ Rif+. Changes were detected on an X-ray examination of the chest cavity organs (chest X-ray) dated from March 24, 2020 (Fig. 1).

Diagnosis was made: RR-TB infiltrative of the left lung with contamination. Destruction+ MBT+ AFB+ MG+ Rif+. Histology 0 (a new case). Cohort 2 (2020).

On 07.04.2020, the growth of MBT culture (C) on a liquid medium and the result of the phenotypic drug sensitivity test (phDST) were obtained. The presence of MBT drug resistance (Resistance+) to isoniazid (H), rifampicin (R) and ethambutol (E) was detected. The susceptibility (Resistance-) of MBT to kanamycin (Km), capreomycin (Cm), levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx) and protonamide (Pt) was remained.

Considering DST, the diagnosis was changed: MDR-TB infiltrative of the left lung with contamination. Destruction+ MBT+ AFB+ MG+ Rif+ C+ phDST (HRE). Resistance- (Km Cm Lfx Mfx Pt) Histology 0 (a new case). Cohort 2 (2020).

The patient refused an inpatient treatment, therefore AMBT of MDR-TB, considering DST, was started on 21.04.2020 on an outpatient basis by a family doctor. The AMBT regimen was as follows: Lfx Bdq linezolid (Lzd) clofazimine (Cfz) Cm.

On May 20, 2020, due to a decrease in hemoglobin (Hb) and erythrocyte (Er) blood levels, Lzd was temporarily discontinued with a correction of the AMBT regimen: Lfx Bdq Cfz cycloserine (Cs) Cm.

During 3 months of treatment, the patient's condition progressively worsened. Radiologically, sharply negative dynamics was determined due to increased infiltration in the upper part of the left lung, increased size of the destruction and the appearance of new foci in S₆ of the right lung (Fig. 2).

In addition, bacterial smear and culture remained positive and the drug resistance profile of MBT was changed.

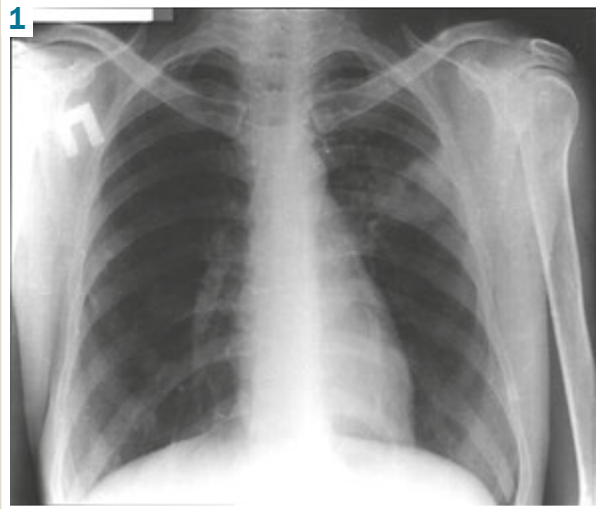


Fig. 1. Chest X-ray from 24.03.2020: There are an area of infiltration of a heterogeneous structure due to destructions from 1.5 cm to 2.0 cm in diameter and foci around it in S_{1+2} of the left lung. A wide path to the hilum. There are single foci in S_6 of the right lung.



Fig. 2. Chest X-ray from 30.07.2020: There are focal and infiltrative shadows with destruction up to 3.0 cm in diameter in the upper lobe of the left lung. Foci of contamination in S_6 of the right lung.

Sputum analysis from 05.08.2020: AFB+ C+ phDST (Lfx Mfx) Resistance- (Km Cm Pt).

Blood analysis from 10.08.2020: Hb – 76 g/l, Er – $2.71 \times 10^{12}/l$, leukocytes (WBC) – $5.86 \times 10^9/l$, platelets (pl) – $408 \times 10^9/l$, eosinophils (Ef) – 4 %, band neutrophils (b/n) – 4 %, segmented neutrophils (s/n) – 61 %, lymphocytes (Lf) – 20 %, monocytes (m) – 11 %, erythrocyte sedimentation rate (ESR) – 22 mm/h.

On August 10, 2020, the patient was hospitalized in a critical condition to CNO "ZRPPCTDC" ZRC.

The patient was examined by a therapist and concomitant diseases were diagnosed: Gastric ulcer disease. Postgastroresection syndrome (in 1998, she was operated on for gastric ulcer disease – a 2/3 resection of the stomach). Anemia of chronic disease (B12 and folate deficiency). Chronic toxic hepatitis, minimal activity.

Comprehensive treatment was prescribed, including the one recommended by the therapist for anemia. AMBT continued according to the scheme: Lfx Bdq Cfz Cs Cm.

Spirography from 11.08.2020: respiratory failure was not detected.

Electrocardiogram (ECG) from 11.08.2020: voltage was sufficient, sinus rhythm, heart rate – 74/min, heart electrical axis (HEA) was not deviated, early ventricular repolarization syndrome, QTcF = 404 msec.

Biochemical blood analysis from 12.08.2020: thymol test (ThT) – 14.17 units, alanine aminotransferase (AlAt) – 0.5 mmol/l/h, aspartate aminotransferase (AsAt) – 0.55 mmol/l/h, total protein (TP) – 69.3 g/l, glucose – 6.0 mmol/l, β -lipoproteins (BLP) – 23 units, creatinine – 97.1 μ mol/l, urea – 3.61 mmol/l, residual urea nitrogen – 1.69 mmol/l, α -amylase – 6.8 g/l \times h.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for HIV from 19.08.2020: negative.

Fibrobronchoscopy from 31.08.2020: infiltrative tuberculosis of B_{1+2} on the left side with stenosis of the 1st degree was detected.

After a month of inpatient treatment, the patient's condition was stably moderate-to-severe, bacterial smear and culture remained positive, and anemia persisted.

Sputum analyzes from 04.09.2020: AFB+ C+.

Blood analysis from 04.09.2020: Hb – 82 g/l, Er – $2.64 \times 10^{12}/l$, WBC – $8.4 \times 10^9/l$, pl – $438 \times 10^9/l$, Ef – 0 %, b/n – 1 %, s/n – 58 %, Lf – 25 %, m – 16 %, ESR – 21 mm/h.

Biochemical blood analysis from 12.09.2020: bilirubin – 10.7 mmol/l, ThT – 4.58 units, AlAt – 0.13 mmol/l/h, AsAt – 0.38 mmol/l/h, TP – 82.2 g/l, glucose – 5.61 mmol/l, BLP – 15.2 units, α -amylase – 7.15 g/l \times h.

Sputum analyzes from 07.10.2020: AFB+ C-.

After 2 months of inpatient treatment (October 8, 2020), the AMBT scheme was corrected (Bdq Lzd Cfz Cs delamanid (Dlm)) because of an increase in the Hb level and obtaining updated data on DST with drug resistance to fluoroquinolones. A case of the disease was re-registered: tuberculosis with pre-extensively drug resistance (pre-XDR) infiltrative of the left lung with contamination. Destruction+ MBT+ AFB+ MG+ Rif+ C+ phDST (HRE), phDST II (Km Lfx Mfx). Resistance- (amikacin (Am) Cm Pt Bdq Lzd Cfz Dlm). Extra-pulmonary tuberculosis (EPTB), infiltrative tuberculosis of B_{1+2} on the left side with stenosis of the 1st degree. Histology 0 (a new case). Cohort 4 (2020).

After 3 months, bacterial smear and culture positivity persisted but susceptibility to Bdq remained on the background of positive X-ray dynamics (Fig. 3). Sputum test from 06.11.2020: AFB+ C+ phDST II (Km). Resistance- (Am Cm Pt Bdq Lzd Cfz Dlm).

Blood analysis from 16.11.2020: Hb – 91 g/l, Er – $2.96 \times 10^{12}/l$, WBC – $11.3 \times 10^9/l$, pl – $284 \times 10^9/l$, Ef – 2 %, b/n – 10 %, s/n – 72 %, Lf – 10 %, m – 6 %, ESR – 8 mm/h.

A thoracic surgeon recommended a surgical treatment, the patient did not consent.

After 4 months of the treatment, smear and culture conversion to negative was not documented, and the indicators of laboratory analyzes remained practically unchanged.

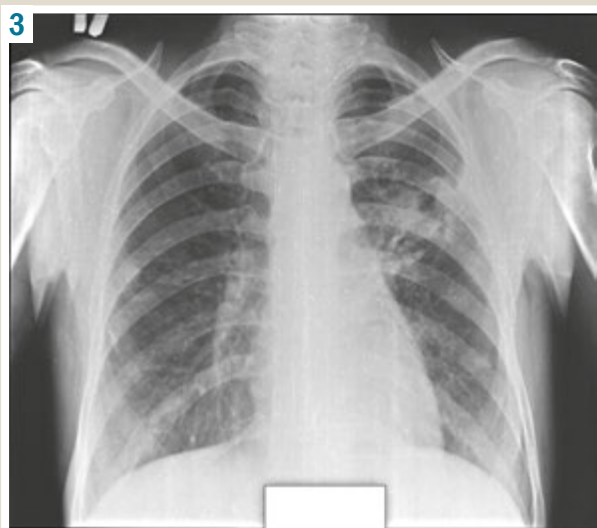


Fig. 3. Chest X-ray from 05.11.2020: in the upper lobe of the left lung, partial resorption of infiltration with the formation of a tuberculoma 5.0 × 3.5 cm in diameter with a destruction of 3.0 × 1.5 cm in diameter. All around are foci, fibrosis, a path to the root. In S₂ of the right lung – partially resolved foci of contamination. The hila are dense. The sinuses are free.



Fig. 4. Chest X-ray from 01.02.2021: in the upper lobe of the left lung, a partial resorption of the infiltration is noted, a tuberculoma up to 5.0 cm in diameter with a destruction up to 2.0 cm in diameter is formed. The path to the hilum gets narrower. There are perifocal fibrosis and polymorphic foci. The hila of both lungs are fibrosed, deformed. In S₂ of the right lung, local fibrosis, isolated condensed foci are determined. The diaphragm domes are even, clear. The sinuses are free.

So, sputum test from 11.12.2020: AFB+ C+.

Blood analysis from 11.12.2020: Hb – 90 g/l, Er – $3.03 \times 10^{12}/l$, WBC – $8.1 \times 10^9/l$, pl – $420 \times 10^9/l$, Ef – 0 %, b/n – 3 %, s/n – 74 %, Lf – 17 %, m – 6 %, ESR – 24 mm/h.

Biochemical blood analysis from 11.12.2020: bilirubin – 12.3 mmol/l, ThT – 3.98 units, AlAt – 0.15 mmol/l/h, AsAt – 0.34 mmol/l/h, TP – 61.7 g/l, glucose – 5.52 mmol/l, BLP – 15.9 units, α -amylase – 10.8 g/l × h.

After 5 months, smear and culture conversion was not achieved (sputum analysis from 11.01.2021: AFB+ C+) and laboratory test results remained the same.

Rapid HIV test from January 25, 2021: negative.

Fibrobronchoscopy from 26.01.2021: partial resorption of infiltrative tuberculosis of B₁₊₂ on the left side, left-sided partially limited purulent endobronchitis of the I–II degree.

After almost 6 months of the inpatient treatment, positive X-ray dynamics was determined (Fig. 4).

On 01.02.2021, the patient was re-examined by a thoracic surgeon with a recommendation for surgical intervention to remove the tuberculoma. That time, the patient consented to the re-proposed surgical treatment.

Diffuse changes in the liver and pancreas were detected during an ultrasound examination of the abdominal organs (US AO) from 02.02.2021.

Spirography from 02.02.2021: I degree respiratory failure, mixed type.

ECG from 02.02.2021: voltage was sufficient, sinus rhythm, heart rate – 73/min, HEA was not deviated, moderate diffuse changes in the myocardium of the ventricles, QTcF = 448 msec.

Blood analysis from 03.02.2021: Hb – 115 g/l, Er – $3.63 \times 10^{12}/l$, WBC – $11.7 \times 10^9/l$, pl – $597 \times 10^9/l$, Ef – 1 %, b/n – 5 %, s/n – 64 %, Lf – 21 %, m – 9 %, ESR – 30 mm/h.

Biochemical blood analysis from 03.02.2021: bilirubin – 11.6 mmol/l, ThT – 3.03 units, AlAt – 0.23 mmol/l/h, AsAt – 0.39 mmol/l/h, TP – 61.7 g/l, glucose – 4.24 mmol/l, BLP –

20.0 units, α -amylase – 5.32 g/l × h, creatinine – 110.6 μ mol/l, urea – 4.12 mmol/l, residual urea nitrogen – 1.92 mmol/l.

Taking into account the planned surgical treatment on February 4, 2021, the AMBT scheme was corrected: Bdq Lzd Cfz Cs Dlm meropenem (Mpn) amoxicillin / clavulanic acid (Amx/Clv).

Repeated consultation by a therapist on February 5, 2021: Gastric ulcer disease, inactive phase. Postgastroresection syndrome. Anemia of mixed genesis.

Considering the planned surgical intervention, on February 10, 2021, a computed tomography of the respiratory system (Chest CT) was performed: in S₁ of the upper lobe of the left lung, cavity formations with thick walls of an irregular shape with uneven contours, 26 × 15 mm and 13 × 8 mm in diameter were determined. There were multiple dense foci from 2 to 9 mm in diameter, surrounded by areas of fibrosis; single dense foci of 2 to 5 mm in diameter in the S₃ of the right lung parenchyma (Fig. 5.1, 5.2).

On February 18, 2021, a surgery was performed due to a formed conglomerate tuberculoma with a destruction in the upper lobe of the left lung – thoracotomy on the left side of the chest, resection of the left upper lung lobe with the Bulau drainage.

Sputum test from 19.02.2021: AFB+ C+.

Fibrobronchoscopy from 19.02.2021: the stump of the left upper lobe bronchus. Condition after surgery. I–II degree bilateral diffuse purulent endobronchitis.

Fibrobronchoscopy from 26.02.2021: the stump of the left upper lobe bronchus. Hypertrophic endobronchitis.

After 8 months, the patient was only bacterial culture-positive (sputum test from 05.03.2021: AFB- C-).

Blood analysis from 16.03.2021: Hb – 125 g/l, Er – $3.96 \times 10^{12}/l$, WBC – $9.3 \times 10^9/l$, pl – $287 \times 10^9/l$, Ef – 5 %, b/n – 4 %, s/n – 60 %, Lf – 15 %, m – 16 %, ESR – 6 mm/h.

A complete conversion to negative and a normalization of laboratory analysis indicators were determined after 9 months.

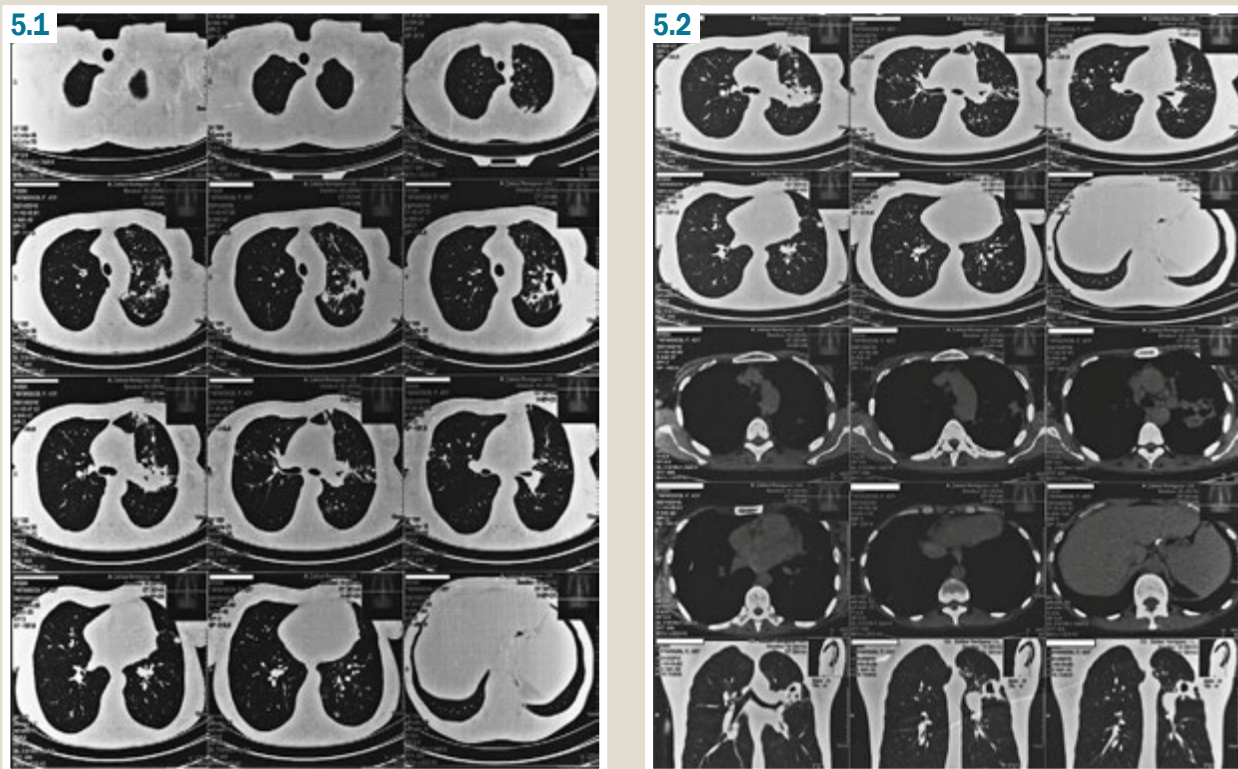


Fig. 5. Chest CT from 10.02.2021 before the surgical treatment.

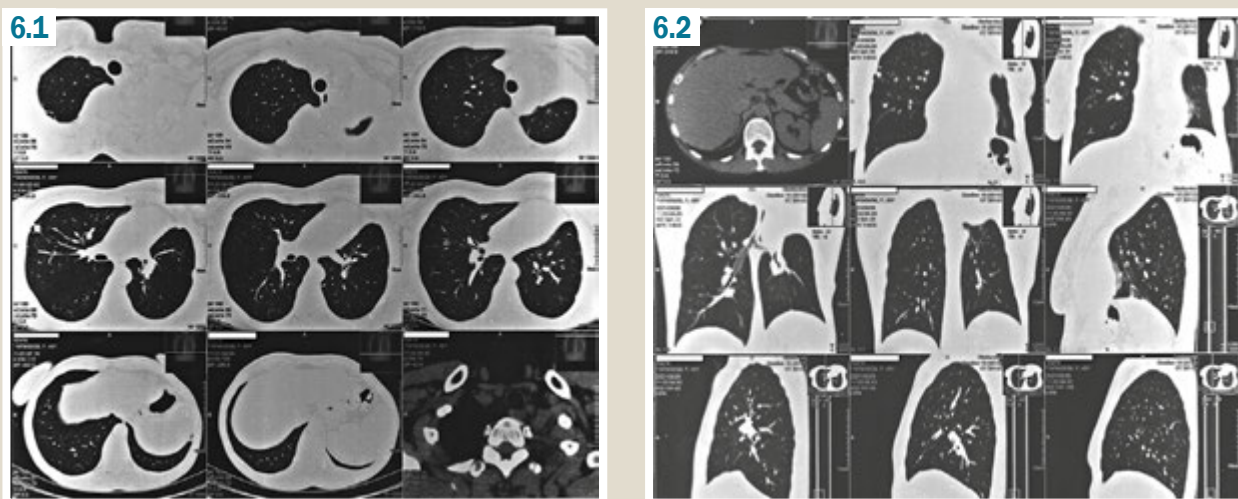


Fig. 6. Chest CT from 10.05.2021: condition after resection of the upper lobe of the left lung. There are bilateral single dense foci on the background of pneumofibrosis in the lower lung fields. The left hilum is pulled up. Pulmonary heart.

Sputum tests from 05.04.2021: AFB- C-.

Blood analysis from 05.04.2021: Hb – 132 g/l, Er – $4.16 \times 10^{12}/l$, WBC – $9.4 \times 10^9/l$, pl – $298 \times 10^9/l$, Ef – 5 %, b/n – 5 %, s/n – 67 %, Lf – 13 %, m – 7 %, ESR – 20 mm/h.

Biochemical blood analysis from 05.04.2021: bilirubin – 10.15 mmol/l, ThT – 3.36 units, AlAt – 0.97 mmol/l/h, AsAt – 1.0 mmol/l/h, TP – 66.2 g/l, glucose – 5.69 mmol/l, BLP – 15.1 units, α -amylase – 4.84 g/l \times h, creatinine – 122.5 μ mol/l, urea – 3.41 mmol/l, residual urea nitrogen – 1.59 mmol/l.

Considering the positive dynamics, the general condition normalization and the conversion to negative, on the 10th

month of treatment (06.04.2021), the patient was discharged from the hospital to continue outpatient treatment by a family doctor according to the AMBT regimen: Bdq Lzd Cfz Cs Dlm.

After 1 year of Bdq treatment, the patient had stable X-ray dynamics (Fig. 6.1, 6.2) without bacterial excretion (sputum tests from 06.05.2021: AFB- C-).

After 1 year and 1 month of Bdq treatment, positive MBT culture growth with drug resistance to all fluoroquinolones was obtained. Sputum tests from 10.06.2021: AFB- C+ pH DST II (Lfx Mfx0,25 Mfx1,0), Resistasnce- (Am Cm Lzd Cfz Dlm).



Fig. 7. Chest X-ray from 20.07.2021: condition after resection of the upper lobe of the left lung. The lung is expanded, there are fibrothorax, increased density of lung tissue, fibrosis in the upper fields. There are single dense foci on the background of bilateral pneumofibrosis in the lower fields. The left hilum is pulled up. Pulmonary heart.



Fig. 8. Chest X-ray from 08.10.2021: condition after resection of the upper lobe of the left lung. A fibrothorax is formed at the top of the left lung, the costo-diaphragmatic sinus is obliterated. There are fibrosis, dense small foci in the upper lobe of the right lung. Pulmonary heart.

After 1 year and 2 months of Bdq treatment, stable X-ray dynamics were determined (Fig. 7) without bacterial excretion (sputum analysis from 20.07.2021: AFB- C-).

During control examinations in August 2021 (after 1 year and 3 months of Bdq treatment), smear and culture reversion to positive was defined, DST was performed without Bdq (unavailability of tests). Sputum tests from 26.08.2021: AFB+ C+ Resistance- (Am Cm Lzd Cfz Dlm).

Blood analysis from 26.08.2021: Hb – 132 g/l, Er – $4.0 \times 10^{12}/l$, WBC – $7.6 \times 10^9/l$, pl – $290 \times 10^9/l$, Ef – 1 %, b/n – 14 %, s/n – 64 %, Lf – 18 %, m – 4 %, ESR – 4 mm/h.

During control examinations in October 2021 (after 1 year and 5 months of Bdq treatment), only culture reversion to positive was determined (sputum analysis from 08.10.2021: AFB- C+), X-ray – stable dynamics (Fig. 8). Fibrobronchoscopy from 08.10.2021: the stump of the left upper lobe bronchus.

During control examinations in December 2021 (after 1 year and 7 months of Bdq treatment), bacterial culture was positive and drug resistance to Bdq was diagnosed. Analysis of sputum from 01.12.2021: AFB- C+ pH DST II (Bdq) Resistance- (Am Lzd Cfz Dlm). X-ray dynamics remained stable (Fig. 9). An increase in ESR, however, was detected. Blood analysis from 01.12.2021: Hb – 140 g/l, Er – $4.37 \times 10^{12}/l$, WBC – $8.4 \times 10^9/l$, pl – $292 \times 10^9/l$, Ef – 0 %, b/n – 8 %, s/n – 64 %, Lf – 19 %, m – 9 %, ESR – 38 mm/h.

Rapid HIV test from 01.12.2021: negative.

After obtaining the Bdq test results, DST was repeated in December 2021, and a repeated result with drug resistance to Bdq was obtained in January 2022.

On 13.01.2022, a case of treatment failure with extensive drug resistance (XDR) was registered, and the patient was transferred to a palliative treatment being diagnosed with XDR infiltrative of the left lung with contamination. Destruction+ MBT+ AFB+ MG+ Rif+ C+ pH DST (HRE), pH DST II (Km Lfx Mfx Bdq). Resistance- (Am Cm Pt Lzd Cfz Dlm). Histology+ (a new case), (palliative treatment – 01.2022).

Cohort 4 (2020). Condition after surgery (18.02.2021) – upper left lobectomy.

The patient's general condition worsened dramatically 4 months after transfer to the palliative treatment (May 24, 2022). Due to further examination, negative X-ray dynamics with the appearance of a destructive process were revealed (Fig. 10), there was smear and culture reversion to positive and shortness of breaths, and an inflammatory reaction was increased:

– Sputum tests from 25.05.2022: AFB+ C+ Resistance- (Am Lzd Cfz Dlm);

– Spirometry from 26.05.2022: II degree respiratory failure;

– Blood analysis from 26.05.2022: Hb – 118 g/l, Er – $3.8 \times 10^{12}/l$, WBC – $8.4 \times 10^9/l$, pl – $357 \times 10^9/l$, Ef – 0 %, b/n – 18 %, s/n – 69 %, Lf – 6 %, m – 7 %, ESR – 58 mm/h;

– ECG from 26.05.2022: Sinus tachycardia, heart rate 112/min, HEA is not deviated, incomplete blockade of the right branch of the bundle of His, hypertrophy of the right atrium, moderate diffuse changes in the myocardium, QTcF = 389 msec;

– Biochemical blood analysis from 27.05.2022: bilirubin – 12.05 mmol/l, ThT – 4.18 units, AlAt – 0.89 mmol/l/h, AsAt – 0.76 mmol/l/h, TP – 80.5 g/l, glucose – 4.05 mmol/l, BLP – 27 units, α -amylase – 6.83 g/l \times h, creatinine – 100.4 μ mol/l, urea – 3.02 mmol/l, residual urea nitrogen – 1.41 mmol/l.

Therapist consultation from 27.05.2022: Gastric ulcer disease, inactive phase. Postgastroresection syndrome. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), clinical group B, II degree, pneumofibrosis. II degree pulmonary failure (PF). Chronic pulmonary heart. I degree heart failure (HF). Anemia of mixed genesis.

Appropriate symptomatic therapy was prescribed.

6 months after transfer to the palliative care (20.07.2022), the patient's general condition continued to worsen, smear and culture conversion to negative was not achieved.

Sputum analysis from 20.07.2022: AFB+.



Fig. 9. Chest X-ray from 01.12.2021: condition after resection of the upper lobe of the left lung. Fibrothorax is formed at the top of the left lung, the costo-diaphragmatic sinus is obliterated. There are fibrosis, dense small foci in the upper lobe of the right lung. Pulmonary heart.

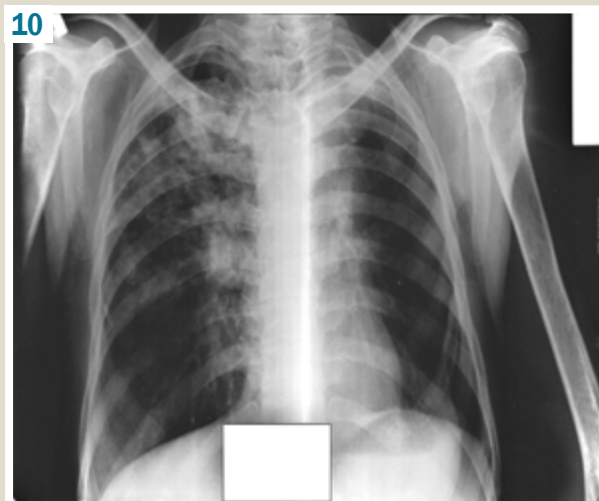


Fig. 10. Chest X-ray from 24.05.2022: Condition after resection of the upper lobe of the left lung. There are polymorphic foci and infiltrates with a decay cavity up to 3,0 cm in diameter in the upper lobe of the right lung. There are polymorphic foci and infiltrates of contamination in the upper fields of the left lung and in S_6 of the right lung. The hila are deformed, pulled up. The sinus on the left side is obliterated. Pulmonary heart.

Blood analysis from 20.07.2022: Hb – 118 g/l, Er – $3.75 \times 10^{12}/l$, WBC – $8.4 \times 10^9/l$, pl – $298 \times 10^9/l$, Ef – 3 %, b/n – 15 %, s/n – 64 %, Lf – 15 %, m – 3 %, ESR – 46 mm/h.

Spirography from 20.07.2022: Restrictive type of III degree respiratory failure. I degree obstructive disorders.

ECG from 11.07.2022: Sinus tachycardia, heart rate 102/min, HEA is not deviated, incomplete blockade of the right branch of the bundle of His, hypertrophy of the right atrium, moderate diffuse changes in the myocardium, QTcF = 391 msec.

It can be seen after the example we have demonstrated in case 1, the patient was newly diagnosed with tuberculosis on 24.03.2020, it was RR-TB and pHST with resistance to HRE. AMBT of MDR-TB was started on the outpatient basis by the family doctor, as the patient refused the inpatient treatment. AMBT regimen: Lfx Bdq Lzd Cfz Cm (21.04.2020–20.05.2020). Due to blood Hb and Er decreased levels, Lzd was temporarily discontinued with the AMBT regimen correction: Lfx Bdq Cfz Cs Cm (21.05.2020–09.08.2020). The patient's condition progressively worsened, there was persistent smear and culture positivity, and sharply negative X-ray dynamics was determined. Therefore, after 4 months of the outpatient treatment, she was hospitalized in a critical condition to CNO "ZRPPCTDC" ZRC. Complex treatment was prescribed in the hospital, including the one recommended by the therapist for anemia; AMBT continued according to the scheme: Lfx Bdq Cfz Cs Cm (10.08.2020–07.10.2020). The case was re-registered as pre-XDR after Hb increasing and receiving new DST results of resistance to fluoroquinolones and the AMBT regimen was corrected: Bdq Lzd Cfz Cs Dlm (08.10.2020–03.02.2021). The following correction of the AMBT scheme was done considering the planned surgical treatment: Bdq Lzd Cfz Cs Dlm Mpn Amx/Civ (04.02.2021–06.04.2021).

Given the positive dynamics, the general condition normalization and the smear and culture conversion, on

the 10th month of treatment (06.04.2021), the patient was discharged from the hospital to continue outpatient treatment by the family doctor according to the AMBT regimen: Bdq Lzd Cfz Cs Dlm. During the control examination in August 2021 (after 1 year and 3 months of Bdq treatment), smear and culture reversion to positive was defined again, DST was performed without Bdq (unavailability of tests). After Bdq tests became available, DST was repeated in December 2021, and the repeated result with drug resistance to Bdq was obtained in January 2022. On 13.01.2022, a case of treatment failure with XDR was registered, and the patient was transferred to the palliative treatment.

It should be noted that after 7 months of Bdq treatment, MBT were still susceptible to it. Drug resistance to Bdq was detected after 1 year and 7 months of treatment. Bdq drug resistance may have developed earlier, but it was impossible to be detected because of Bdq test unavailability in the hospital. During the entire time of AMBT, the patient continued to be smear and culture positive with the progression of tuberculosis inflammation. The patient's general condition improved only in the hospital, and stabilization of the process occurred after surgery, but it lasted for 5 months, and smears and cultures were negative for only 3 months. The patient's general condition worsened dramatically 4 months after transfer to the palliative treatment: negative X-ray dynamics with the destructive process development, bacterial excretion, shortness of breaths and increased inflammatory reaction. A risk factor for drug resistance to Bdq was the lack of controlled treatment at the ambulatory stage.

Clinical case 2

A patient A., male, 47 years.

From the anamnesis: Tuberculosis was firstly detected in 2002. He received AMBT. Relapse of tuberculosis (RTB) was in 2009, he received treatment in places of deprivation of liberty. The treatment was completed with the results – cured in both cases.

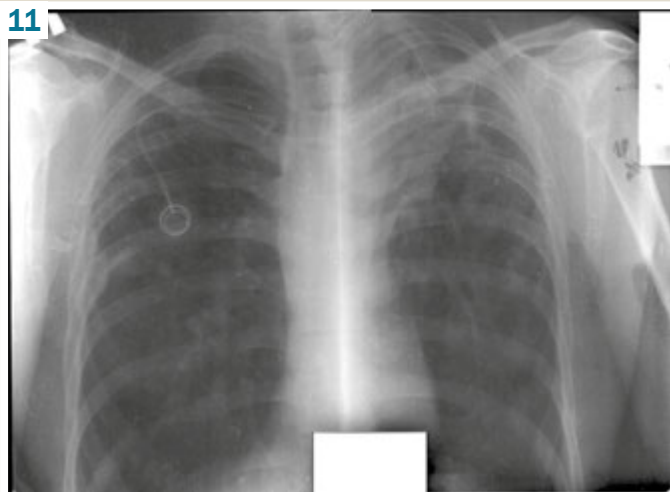


Fig. 11. Chest X-ray from 24.05.2019: there are focal-infiltrative changes from high to low intensity with destructions (up to 1.5 cm in diameter in the left lung and up to 1.0 cm in the right lung) in the upper lobes and S₆ of both lungs on the background of significant fibro-dystrophic changes. The left apex with signs of hypoventilation. The left hilum is enlarged, poorly structured and pulled up.

He came to his family doctor in May 2019 with complaints of a prolonged cough, shortness of breath, and night sweats. After additional examinations, MBT resistant to rifampicin were found in the sputum: MBT+ AFB+ MG+ Rif+. Sputum analyzes from 24.05.2019: AFB+ C+ pHST I (HR pyrazinamide (Z) E), pHST II (Km). Resistance-(Cm Pt Lfx Mfx Lzd Cfz). Chest X-ray from 24.05.2019 (Fig. 11) showed changes.

The following diagnosis was made: Pulmonary MDR-TB, disseminative. Destruction+ MBT+ AFB+ MG+ Rif+ C+ pHST I (HRZE), pHST II (Km). Histology 0 (RTB). Cohort 2 (2019).

The AMBT regimen was prescribed: Z Cm Lfx Pt Cs para-aminosalicylic acid (Pas).

ELISA for HIV from 03.06.2019: negative.

Spirography from 03.06.2019: Restrictive type of III degree respiratory failure.

ECG from 03.06.2019: voltage is sufficient, sinus rhythm, heart rate 75/min, HEA is not deviated, QTcF = 417 ms.

Blood analysis from 04.06.2019: Hb – 146 g/l, Er – $4.46 \times 10^{12}/l$, WBC – $8.1 \times 10^9/l$, pl – $470 \times 10^9/l$, Ef – 5 %, b/n – 2 %, s/n – 57 %, Lf – 28 %, m – 8 %, ESR – 40 mm/h.

Biochemical blood analysis from 05.06.2019: bilirubin – 9.44 mmol/l, ThT – 5.53 units, AlAt – 0.22 mmol/l/h, AsAt – 0.27 mmol/l/h, TP – 70.7 g/l, glucose – 4.76 mmol/l, BLP – 22.0 units, creatinine – 91.9 μ mol/l, urea – 3.94 mmol/l, residual urea nitrogen – 1.84 mmol/l.

Until December 2019, the patient was only sputum smear positive (bacterioscopically AFB+, C-). He was not treated regularly and repeatedly skipped antimycobacterial drug-taking. Control DST revealed drug resistance to fluoroquinolones in January 2020: AFB+ C+ pHST II (Km Lfx Mfx0,25) Resistance-(Cm Pt Mfx1.0 Lzd Cfz). Based on that, a case of treatment failure was registered.

Negative radiological dynamics was noted in March (chest X-ray from 10.03.2020): numerous polymorphic infiltrates and foci from high to medium intensity on the background of fibrosis in the upper lobes and S₆ of both lungs are determined. There are destructions up to 2,0 cm in diameter in S₁₊₂ of the left lung and up to 1,0 cm in diameter in S₆ of

the right lung. The hila are structural, the left one is pulled up. The sinuses are free.

Smear and culture conversion was not achieved. Analysis of sputum from 10.03.2020: AFB+ C+ pHST II (Km Lfx Mfx0,25 Mfx1.0). Resistance-(Cm Am Lzd Dlm).

On 11.03.2020, the case was re-registered: pulmonary pre-XDR-TB, disseminative. Destruction+ MBT+ AFB+ MG+ Rif+ C+ pHST I (HRZE), pHST II (Km Lfx Mfx0,25 Mfx1.0). Resistance-(Cm Am Lzd Dlm). Histology 0 (Repeated course). Cohort 1 (2020). A repeated AMBT course was prescribed according to the scheme: Bdq Lzd Cfz Dlm Mpn Amx/Clv.

The patient was defined to be sputum smear and culture negative during the one-month monitoring due to the prescribed treatment for 10 months (March – December), and positive radiological dynamics was diagnosed in August 2020. Chest X-ray from 27.08.2020: bilateral partial resorption of focal-infiltrative shadows on the background of fibrosis. The cavity in the upper field of the left lung is reduced to 1.5 cm in diameter. The left hilum is deformed and pulled up.

The patient was non-adherent to the treatment, he repeatedly skipped antimycobacterial drug-taking. Control bacterioscopic and bacteriological tests revealed sputum smear and culture reversion to positive in January 2021 (sputum analysis from 23.01.2021: AFB C+ pHST II (Lfx Mfx0,25), Resistance-(Cm Pt Mfx1.0 Lzd Cfz).

Persistent sputum smear and culture positivity was defined since January during the treatment by AMBT regimen, which included Bdq. Drug resistance to Bdq was detected for the first time in March (sputum analysis from 02.03.2021: AFB+ C+ pHST II (Mfx1,0 Bdq). Resistance-(Cm Am Lzd Cfz Dlm).

Radiologically significant dynamics were also not determined (Chest X-ray from 30.03.2021: bilateral polymorphic focal-infiltrative shadows in the upper lobes and S₆ with destructions in the left upper lobe up to 2.0 cm in diameter, in S₆ of the right lung – up to 1.0 cm in diameter. The hila are pulled up. Pulmonary heart.

The patient continued to be non-adherent to the treatment, he repeatedly skipped antimycobacterial drug-taking.

In April 2021, DST result with drug resistance to Bdq was obtained again (sputum analysis from 08.04.2021): AFB- C+ pHST II (Mfx1.0 Bdq). Resistance-(Cm Am Lzd Cfz Dlm).

The case was re-registered as XDR, a case of repeated treatment failure – the patient was transferred to a palliative treatment: pulmonary XDR-TB, disseminative. Destruction+ MBT+ AFB+ MG+ Rif+ C+ pHST I (HRZE), pHST II (Km Lfx Mfx0,25 Mfx1.0 Bdq). Resistance-(Cm Am Lzd Dlm). Histology 0 (Repeated course). Cohort 1 (2020).

Blood analysis from 08.04.2021: Hb – 144 g/l, Er – $4.51 \times 10^{12}/l$, WBC – $9.5 \times 10^9/l$, pl – $297 \times 10^9/l$, Ef – 5 %, b/n – 4 %, s/n – 53 %, Lf – 34 %, m – 3 %, ESR – 29 mm/h.

Biochemical blood analysis from 08.04.2021: bilirubin – 7.2 mmol/l, ThT – 4.34 units, AlAt – 0.54 mmol/l/h, AsAt – 0.24 mmol/l/h, TP – 83.9 g/l, glucose – 4.2 mmol/l, BLP – 20 units, creatinine – 114 μ mol/l, urea – 5.43 mmol/l, residual urea nitrogen – 2.54 mmol/l.

ECG from 08.04.2021: voltage is sufficient, sinus tachycardia, heart rate – 92/min, HEA is not deviated, signs of impaired intra-atrial conduction, moderate changes in the myocardium, QTcF = 404 ms.

It can be seen from the example which has been demonstrated in case 2, the patient had been suffering from tuberculosis since 2002: new case (2002), RTB (2009). Since May 2019, he received AMBT of MDR-TB according to the scheme: Z Cm Lfx Pt Cs Pas. He was treated irregularly and repeatedly skipped antimycobacterial drug-taking. The control sputum analysis revealed sputum smear and culture reversion to positive and DST diagnosed drug resistance to fluoroquinolones in January 2020. Due to this, the case of treatment failure was registered. In March 2020, the case was re-registered as pre-XDR and the repeat course of AMBT was prescribed according to the regimen: Bdq Lzd Cfz Dlm Mpn Amx/Clv. The patient continued to be non-adherent to the treatment and repeatedly skipped antimycobacterial drug-taking. The control bacterioscopic and bacteriological tests revealed reversion of sputum smear and culture positivity in January 2021. In April 2021, the DST result with drug resistance to Bdq was obtained. The case was re-registered as XDR, the case of repeated treatment failure – the patient was transferred to the palliative treatment. The risk factor for drug resistance to Bdq was low adherence to treatment.

Discussion

The presented clinical cases confirm the literature data that the treatment effectiveness for patients with RR-TB and MDR-TB is associated with drug resistance to Bdq. So, G. P. Mishra, J. Mulani [15], studying the low efficacy of AMBT in patients with Rifampicin-resistant TB (RR-TB), have found that it was associated with resistance to Bdq. Liu Y. et al. [3], studying the dynamics of the MBT isolates sensitivity to Bdq during AMBT, have obtained, that these patients were at greater risk of AMBT failure compared to initially resistant to Bdq MDR-TB cases. Mallick J. S. et al. in a systematic review [2] have determined that in order to prevent the development of acquired resistance in MBT isolates to Bdq during AMBT, treatment regimens should include drugs with high and early bactericidal activity.

At the same time, the number of disturbing reports on both primary and acquired MBT resistance to Bdq has been increasing for the last few years, according to the literature, which could lead to a rapid loss of this new drug. Regarding the reasons for the development of acquired drug resistance to Bdq, the second clinical case, as examples of other authors, has demonstrated low adherence to treatment. Mallick J. S. et al. [2], Liu Y. et al. [3], Guglielmetti L. et al. [4] indicate the reasons of this outcome: the prescription of Bdq to patients with initially low adherence to treatment, a high frequency of self-discontinuation of AMBT by patients.

There is no data in the literature about the lack of controlled treatment at the outpatient stage as a risk factor for Bdq drug resistance and negative clinical outcomes in patients with MDR-TB, which could complement the scientific experience in this problem.

Conclusions

In both clinical cases, drug resistance to Bdq was acquired (secondary), and had an impact on the clinical outcomes of tuberculosis treatment. The risk factors of drug re-

sistance to Bdq and negative clinical outcomes were the lack of controlled treatment at the outpatient stage in the first case, and low adherence to treatment in the second one.

Prospects for further research. Further study on MBT resistance to new antimycobacterial drugs during AMBT and its impact on clinical outcomes.

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

Надійшла до редакції / Received: 30.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 23.12.2022

Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2023

Information about the authors:

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

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

Yasynskiy R. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4132-731X](https://orcid.org/0000-0003-4132-731X)

Shalmin O. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1727-0408](https://orcid.org/0000-0002-1727-0408)

Fedorets A. V., MD, Assistant of the Department of Phthiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0994-5265](https://orcid.org/0000-0003-0994-5265)

Svitlytska O. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Phthiology and Pulmonology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-4987-8458](https://orcid.org/0000-0003-4987-8458)

Відомості про авторів:

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

Ясінський Р. М., канд. мед. наук., доцент каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шальмін О. С., д-р мед. наук, професор каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Федорець А. В., асистент каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Світлицька О. А., канд. мед. наук, асистент каф. фізіатрії і пульмонології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

References

- Patel H., Pawara R., Pawara K., Ahmed F., Shirkhedkar A., Surana S. (2019). A structural insight of bedaquiline for the cardiotoxicity and hepatotoxicity. *Tuberculosis (Edinb)*, 117, 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.06.005>
- Mallick, J. S., Nair, P., Abbew, E. T., Van Deun, A., & Decroo, T. (2022). Acquired bedaquiline resistance during the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *JAC-antimicrobial resistance*, 4(2), d1ac029. <https://doi.org/10.1093/jacamr/d1ac029>
- Liu, Y., Gao, J., Du, J., Shu, W., Wang, L., Wang, Y., Xue, Z., Li, L., Xu, S., & Pang, Y. (2021). Acquisition of clofazimine resistance following bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *International journal of infectious diseases : IJID*, 102, 392-396. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.081>
- Guglielmetti, L., Chiesi, S., Eimer, J., Dominguez, J., Masini, T., Varaine, F., Veziris, N., Ader, F., & Robert, J. (2020). Bedaquiline and delamanid for drug-resistant tuberculosis: a clinician's perspective. *Future microbiology*, 15, 779-799. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0309>
- Nguyen, T. V. A., Anthony, R. M., Bañuls, A. L., Nguyen, T. V. A., Vu, D. H., & Alffenaar, J. C. (2018). Bedaquiline Resistance: Its Emer-

- gence, Mechanism, and Prevention. *Clinical infectious diseases*, 66(10), 1625-1630. <https://doi.org/10.1093/cid/cix992>
- [6] Khoshnood, S., Goudarzi, M., Taki, E., Darbandi, A., Kouhsari, E., Heidary, M., Motahar, M., Moradi, M., & Bazayr, H. (2021). Bedaquiline: Current status and future perspectives. *Journal of global antimicrobial resistance*, 25, 48-59. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.02.017>
- [7] Chiang, C. Y., & Lin, C. J. (2020). Principles of chemotherapy for tuberculosis in national tuberculosis programmes of low- and middle-income countries. *The Indian journal of tuberculosis*, 67(4S), S16-S22. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.11.010>
- [8] Kempker, R. R., Mikiashvili, L., Zhao, Y., Benkeser, D., Barbakadze, K., Bablishvili, N., Avaliani, Z., Peloquin, C. A., Blumberg, H. M., & Kipiani, M. (2020). Clinical Outcomes Among Patients With Drug-resistant Tuberculosis Receiving Bedaquiline- or Delamanid-Containing Regimens. *Clinical infectious diseases*, 71(9), 2336-2344. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1107>
- [9] Migliori, G. B., Pontali, E., Sotgiu, G., Centis, R., D'Ambrosio, L., Tiberi, S., Tadolini, M., & Esposito, S. (2017). Combined Use of Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences*, 18(2), 341. <https://doi.org/10.3390/ijms18020341>
- [10] Franke, M. F., Khan, P., Hewison, C., Khan, U., Hueriga, H., Seung, K. J., Rich, M. L., Zarli, K., Samieva, N., Oyewusi, L., Nair, P., Mudassar, M., Melikyan, N., Lenggogeni, P., Lecca, L., Kumsa, A., Khan, M., Islam, S., Hussein, K., Docteur, W., ... Mitnick, C. D. (2021). Culture Conversion in Patients Treated with Bedaquiline and/or Delamanid. A Prospective Multicountry Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 203(1), 111-119. <https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0135OC>
- [11] Gao, J., Pei, Y., Yan, X., Shi, G., Li, T., Gao, M., Liu, Y., Wang, Y., Shu, W., Li, L., & Pang, Y. (2020). Emergence of nontuberculous mycobacteria infections during bedaquiline-containing regimens in multidrug-resistant tuberculosis patients. *International journal of infectious diseases: IJID*, 100, 196-198. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.080>
- [12] Ismail, N., Rivière, E., Limberis, J., Huo, S., Metcalfe, J. Z., Warren, R. M., & Van Rie, A. (2021). Genetic variants and their association with phenotypic resistance to bedaquiline in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and individual isolate data analysis. *The Lancet. Microbe*, 2(11), e604-e616. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(21\)00175-0](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00175-0)
- [13] Degiacomi, G., Sammartino, J. C., Sinigiani, V., Marra, P., Urbani, A., & Pasca, M. R. (2020). *In vitro* Study of Bedaquiline Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Multi-Drug Resistant Clinical Isolates. *Frontiers in microbiology*, 11, 559469. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.559469>
- [14] Ismail, N., Ismail, N. A., Omar, S. V., & Peters, R. P. H. (2019). *In Vitro* Study of Stepwise Acquisition of *rv0678* and *atpE* Mutations Conferring Bedaquiline Resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(8), e00292-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00292-19>
- [15] Mishra, G. P., & Mulani, J. (2022). Implications of bedaquiline-resistant tuberculosis. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(2), 166. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00007-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00007-X)
- [16] He, W., Liu, C., Liu, D., Ma, A., Song, Y., He, P., Bao, J., Li, Y., Zhao, B., Fan, J., Cheng, Q., & Zhao, Y. (2021). Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to bedaquiline and delamanid in China. *Journal of global antimicrobial resistance*, 26, 241-248. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.06.007>
- [17] Wu, S. H., Chan, H. H., Hsiao, H. C., & Jou, R. (2021). Primary Bedaquiline Resistance Among Cases of Drug-Resistant Tuberculosis in Taiwan. *Frontiers in microbiology*, 12, 754249. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.754249>
- [18] Xu, J., Wang, B., Hu, M., Huo, F., Guo, S., Jing, W., Nuernberger, E., & Lu, Y. (2017). Primary Clofazimine and Bedaquiline Resistance among Isolates from Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(6), e00239-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00239-17>
- [19] World Health Organization. (2022). Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. (WHO/UCN/TB/2022.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [20] Liu, Y., Gao, M., Du, J., Wang, L., Gao, J., Shu, W., Wang, Y., Xue, Z., Li, L., & Pang, Y. (2021). Reduced Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to Bedaquiline During Antituberculosis Treatment and Its Correlation With Clinical Outcomes in China. *Clinical infectious diseases*, 73(9), e3391-e3397. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1002>
- [21] Khan, U., Hueriga, H., Khan, A. J., Mitnick, C. D., Hewison, C., Varaine, F., Bastard, M., Rich, M., Franke, M. F., Atwood, S., Khan, P. Y., & Seung, K. J. (2019). The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC infectious diseases*, 19(1), 733. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4378-4>
- [22] Saeed, D. K., Shakoor, S., Razzak, S. A., Hasan, Z., Sabzwari, S. F., Azizullah, Z., Kanji, A., Nasir, A., Shafiq, S., Ghanchi, N. K., & Hasan, R. (2022). Variants associated with Bedaquiline (BDQ) resistance identified in Rv0678 and efflux pump genes in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from BDQ naïve TB patients in Pakistan. *BMC microbiology*, 22(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02475-4>
- [23] Guo, Q., Bi, J., Lin, Q., Ye, T., Wang, Z., Wang, Z., Liu, L., & Zhang, G. (2022). Whole Genome Sequencing Identifies Novel Mutations Associated With Bedaquiline Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 807095. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.807095>