

Запорізький медичний журнал



Том 26, № 4(145), липень – серпень 2024 р.

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

Науково-практичний журнал
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
ISSN (print): 2306-4145. ISSN (online): 2310-1210
Передплатний індекс – 90253

Видається з вересня 1999 р. Періодичність – 1 раз на два місяці.
Ідентифікатор медіа R30-01124, згідно з рішенням
Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення
від 27.07.2023 № 598

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

Галузь знань – охорона здоров'я (22).
Спеціальності: стоматологія – 221, медицина – 222,
фармація, промислова фармація – 226, педіатрія – 228
(наказ МОН України 25.10.2023 № 1309)

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 ЗДМФУ,
протокол від 26.06.2024 р. № 12

Редакція:

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

Адреса редакції та видавця:

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035
тел. (38061) 233 02 34

editorial@zsmu.edu.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. Бєленічев (Запоріжжя)
проф. І. М. Бондаренко (Дніпро)
проф. Марґус Війґімаа (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. Луціуш Запрутко (Познань, Польща)
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польща)
проф. А. Г. Каплаушенко (Запоріжжя)
проф. В. М. Клименко (Запоріжжя)
акад. НАМН України, проф. В. М. Коваленко (Київ)
проф. С. М. Коваль (Харків)
проф. О. А. Козьолкін (Запоріжжя)
проф. М. О. Корж (Харків)
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. Дженнаро Пагано (Базель, Швейцарія)
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 Синґх Чимні (Амрітсар, Індія)
проф. Яцек Шепетовський (Вроцлав, Польща)

В умовах війни надруковано в Центрі видавничого забезпечення ЗДМФУ (пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035)
обмеженим накладом. Свідоцтво про внесення до Державного реєстру від 05.03.2024 ДК № 8082.
Формат 60x84/8. Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 6. Наклад 100 прим. Замовлення № 9939

Zaporozhye Medical Journal

Volume 26, Number 4, July – August 2024

Scientific Medical Journal. Publisher Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University
ISSN (print): 2306-4145. ISSN (online): 2310-1210

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 original researches, reviews and clinical cases 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: editorial@zsmu.edu.ua

Editor-in-Chief

Yu. M. Kolesnyk
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Deputy Editor-in-Chief

V. A. Vizir
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Executive secretary

V. V. Syvolap
(Zaporizhzhia, Ukraine)

Editorial Board

A. V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. A. Andreichyn (Ternopil, Ukraine)
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. M. Bondarenko (Dnipro, Ukraine)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
M. M. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Yu. I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
M. L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. M. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
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. Lisovi (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 (Basel, Switzerland)
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. Zavhorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
Marek Ziętek (Wroclaw, Poland)

Оригінальні дослідження

- 269** Вплив порушення міокардіальної скоротливості на коронарний резерв і запальні процеси при хронічному коронарному синдромі
Ташук В. К., Бота Р. А.
- 275** Взаємозв'язок показників центральної гемодинаміки та компонентного складу тіла з функціональним станом нейровегетативної регуляції в чоловіків молодого віку
Крічфалушій О. П., Немеш М. І., Сливка Я. І., Савка Ю. М., Паламарчук О. С., Фекета В. П.
- 282** Якість життя, нейрогуморальний статус і фізична працездатність у підлітків із синусовою тахікардією
Іванько О. Г., Товма А. В., Соляник О. В., Дейнега В. А., Пацера М. В., Пашенко І. В., Підкова В. Я.
- 288** Ускладнення ревізійного ендопротезування колінного суглоба
Гайко Г. В., Підгаєцький В. М., Сулима О. М., Чорний В. М.
- 296** Оцінювання больового синдрому після виконання лапароскопічної трансабдомінальної преперитонеальної пластики у пацієнтів із пахвинною грижею
Клименко А. В., Кравченко Б. С., Клименко В. М., Кравченко С. М., Поліщук К. П.
- 303** Лапароскопічна кардіоміотомія за Геллером як основний метод лікування ахалазії кардії: оцінювання результатів лікування
Кіосов О. М., Клименко А. В., Данилюк М. Б., Кубрак М. А.
- 307** Пріоритетні завдання гігієни і безпеки праці медичного персоналу та стійкості лікарняних закладів в умовах надзвичайних ситуацій
Брухно Р. П., Яворовський О. П., Скалецький Ю. М., Зінченко Т. О.

Огляди

- 313** Вибір стратегії гемотрансфузії при тяжкій черепно-мозковій травмі
Оленюк Д. В., Царьов О. В.
- 318** Взаємозв'язок факторів розвитку запальних змін сечовивідних шляхів у комплексному лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу
Люлько О. О., Моргунов В. О.
- 325** Місце синдрому мальабсорбції вуглеводів у патогенезі ротавірусної діареї (огляд літератури)
Усачова О. В., Воробйова Н. В., Сіліна Є. А., Матвєєва Т. Б.
- 331** Етіологічні та імунпатогенетичні аспекти формування поліорганної недостатності при коронавірусній хворобі (COVID-19)
Ащеулова Т. В., Герасимчук Н. М., Кочубей О. А., Герасимчук У. С.

Клінічний випадок

- 346** Випадок неонатального сепсису, рання діагностика та запобігальна інтенсивна терапія
Курочкін М. Ю., Давидова А. Г., Крулінова О. М.
- 350** Складнощі діагностики гіпертрофічної кардіоміопатії за наявності артеріальної гіпертензії: клінічний випадок
Ханюков О. О., Сапожниченко Л. В., Смолянова О. В.

Original research

- 269** Effect of impaired myocardial contractility on coronary flow reserve and inflammatory processes in chronic coronary syndrome
Tashchuk V. K., Bota R. A.
- 275** Relationship between central hemodynamic parameters and body composition and the functional state of neuro-autonomic regulation in young men
Krichfalushii O. P., Nemes M. I., Slyvka Ya. I., Savka Yu. M., Palamarchuk O. S., Feketa V. P.
- 282** Quality of life, neuro-humoral status and physical performance in adolescents with sinus tachycardia
Ivanko O. H., Tovma A. V., Solianyuk O. V., Deineha V. A., Patsera M. V., Pashchenko I. V., Pidkova V. Ya.
- 288** Complications of revision knee arthroplasty
Haiko H. V., Pidhaietskyi V. M., Sulyma O. M., Chorny V. M.
- 296** Assessment of chronic pain syndrome after laparoscopic transabdominal preperitoneal plastic surgery in patients with inguinal hernia
Klymenko A. V., Kravchenko B. S., Klymenko V. M., Kravchenko S. M., Polishchuk K. P.
- 303** Laparoscopic Heller's cardiomyotomy as the main method for treatment of achalasia cardia: an evaluation of treatment results
Kiosov O. M., Klymenko A. V., Danyliuk M. B., Kubrak M. A.
- 307** Priorities of ensuring hygiene and occupational safety of medical personnel and the resilience of healthcare facilities in emergency situations
Brukhno R. P., Yavorovskiy O. P., Skaletskiy Yu. M., Zinchenko T. O.

Review

- 313** The choice of blood transfusion strategy in severe traumatic brain injury
Oleniuk D. V., Tsarov O. V.
- 318** Interrelations between factors in the development of inflammatory changes in the urinary tract in the comprehensive treatment of patients with urolithiasis
Lyulko O. O., Morhuntsov V. O.
- 325** The role of carbohydrate malabsorption syndrome in the pathogenesis of rotavirus diarrhea (a literature review)
Usachova O. V., Vorobiova N. V., Silina E. A., Matvieieva T. B.
- 331** Etiological and immunopathogenetic aspects of multiorgan failure development in coronavirus disease (COVID-19)
Ashcheulova T. V., Herasymchuk N. M., Kochubiei O. A., Herasymchuk U. S.

Case report

- 346** A case of neonatal sepsis, early diagnosis and preventive intensive care
Kurochkin M. Yu., Davydova A. H., Krupinova O. M.
- 350** The challenges in diagnosing hypertrophic cardiomyopathy in the presence of arterial hypertension: a clinical case
Khaniukov O. O., Sapozhnychenko L. V., Smolianova O. V.

Вплив порушення міокардіальної скоротливості на коронарний резерв і запальні процеси при хронічному коронарному синдромі

В. К. Ташчук^{ID}*A-F, Р. А. Бота^{ID}A,B,C,D

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

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок порушення міокардіальної скоротливості в умовах хронічного коронарного синдрому зі станом коронарного резерву, ступенем виразності системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

Матеріали і методи. Обстежили 120 хворих на стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу (ФК). Пацієнтів поділили на дві групи: до першої увійшли 65 хворих із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $\geq 55\%$; у другу – 55 осіб із ФВ ЛШ $< 55\%$. Методи дослідження включали клінічний огляд, інструментальне обстеження, аналіз ліпидограми, біомаркерів запалення, показників функціонального стану ендотелію, даних гемограми та рівнів лейкоцитарних маркерів запалення, а також анкетування.

Результати. У пацієнтів групи 2 порівняно з хворими із групи 1 виявили збільшення розмірів лівого передсердя ($p < 0,001$), правого шлуночка ($p = 0,027$) та достовірно нижчу ФВ ЛШ ($50,16 \pm 0,42\%$ проти $58,77 \pm 0,41\%$; $p < 0,001$); потовщення комплексу інтима-медіа у правій ($p = 0,003$) і лівій ($0,017$) загальній сонній артерії; вірогідно нижчі значення порогового навантаження ($p = 0,008$) і толерантності до фізичного навантаження ($p = 0,004$); достовірно нижчі показники варіабельності серцевого ритму – SDNN (стандартне відхилення величин нормальних інтервалів N–N протягом 24 год; $p = 0,046$).

Хворі групи 2 характеризувалися вираженішою активністю хронічного запалення низького ступеня, що виявили за збільшенням вмісту лейкоцитів ($p = 0,024$), нейтрофілів ($p < 0,001$) і зменшенням концентрації лімфоцитів ($p = 0,021$); більш вираженим підвищенням рівня лейкоцитарних маркерів запалення, зокрема співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів ($p < 0,001$), співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів ($p = 0,004$), індексу системного імунного запалення ($p < 0,001$), індексу системної реакції запалення ($p < 0,001$) та сукупного індексу системного запалення ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів групи 1.

У пацієнтів із ФВ ЛШ $< 55\%$ визначили вищий рівень фібриногену ($p < 0,001$), сечової кислоти ($p = 0,002$), високочутливого С-реактивного білка ($p = 0,007$) та ендотеліну-1 ($p < 0,001$) порівняно з відповідними показниками у пацієнтів із ФВ ЛШ $\geq 55\%$.

Висновки. Пацієнти із ФВ ЛШ $< 55\%$ потребують ретельного моніторингу та інтенсивнішого лікування, що спрямоване на зниження запального процесу.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, запалення, хронічний коронарний синдром, стабільна стенокардія, біомаркери запалення, ендотеліальна дисфункція, лейкоцитарні маркери запалення, фракція викиду лівого шлуночка, серцева недостатність, ожиріння.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 4(145). С. 269-274

*E-mail: vtashchuk@ukr.net

Effect of impaired myocardial contractility on coronary flow reserve and inflammatory processes in chronic coronary syndrome

V. K. Tashchuk, R. A. Bota

Aim. To study the relationship between myocardial contractility impairment in chronic coronary syndrome and the state of coronary flow reserve, the degree of systemic inflammation and endothelial dysfunction.

Materials and methods. We examined 120 patients with stable angina pectoris (SAP) of functional class (FC) II–III, who were assigned into two groups: group 1 comprised 65 patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 55\%$, and group 2 was composed of 55 patients with LVEF $< 55\%$. Diagnostic methods included clinical and instrumental examination data, analyses of lipid profile, inflammation biomarkers, endothelial functional state, hemogram data, leukocyte inflammation markers, and questionnaires.

Results. Compared to group 1, group 2 patients showed an increase in the left atrium ($p < 0.001$) and right ventricle ($p = 0.027$) sizes; significantly lower LVEF ($50.16 \pm 0.42\%$ vs $58.77 \pm 0.41\%$; $p < 0.001$); thickening of the intima-media complex in the right ($p = 0.003$) and left ($p = 0.017$) common carotid arteries; significantly lower load threshold values ($p = 0.008$), exercise tolerance ($p = 0.004$) and heart rate variability indicators – SDNN (standard deviation of normal-to-normal intervals over 24 hours; $p = 0.046$).

Group 2 patients were characterized by more active low-grade chronic inflammation, as indicated by increased levels of leukocytes ($p = 0.024$), neutrophils ($p < 0.001$), and decreased lymphocyte levels ($p = 0.021$); significantly higher levels of leukocyte inflammation markers, in particular, the neutrophil-to-lymphocyte ratio ($p < 0.001$), platelet-to-lymphocyte ratio ($p = 0.004$), systemic immune-inflammation index ($p < 0.001$), systemic inflammation response index ($p < 0.001$), and aggregate index of systemic inflammation ($p < 0.001$) as compared to group 1 individuals. Patients with LVEF $< 55\%$ had higher levels of fibrinogen ($p < 0.001$), uric acid ($p = 0.002$), high-sensitivity C-reactive protein ($p = 0.007$), and endothelin-1 ($p < 0.001$) compared to those with LVEF $\geq 55\%$.

Conclusions. Group 2 patients need a more thorough monitoring and a more intensive treatment aimed at reducing the inflammatory process.

Keywords:

ischemic heart disease, inflammation, chronic coronary syndrome, stable angina, inflammation biomarkers, endothelial dysfunction, leukocyte inflammation markers, left ventricular ejection fraction, heart failure, obesity.

Запорізьке медичне журналі. 2024;26(4):269-274

Ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається актуальною проблемою кардіології і в XXI столітті. Це пов'язано зі зростанням захворюваності, високою летальністю та інвалідизацією населення в усьому світі, а також з багатофакторністю патологічних процесів, що лежать в основі ІХС. Поряд із загальноприйнятою дисліпідемічною теорією атерогенезу, обговорюють роль факторів запалення у формуванні локальних і системних клінічних проявів цього процесу [1]. Як відомо, у продукції медіаторів запалення бере участь велика кількість клітин, провідну роль серед них відіграють лейкоцити. Показано, що Т-лімфоцити та моноцити / макрофаги виявляють в інтимі судин уже на ранній стадії формування атеросклеротичного ураження, а в нестабільних бляшках вони становлять понад 40 % клітинного складу запальних інфільтратів [2,3]. Аналіз результатів експериментальних та клінічних досліджень показав, що лейкоцитоз є таким самим незалежним фактором ризику ІХС, як і рівень загального холестерину (ЗХС), гіпертонічна хвороба, куріння, цукровий діабет [4].

В останні роки лейкоцитарні маркери запалення доволі широко вивчають в аспекті оцінювання тяжкості ураження коронарних судин і стратифікації ризику серцево-судинних подій у хворих на ІХС. Дослідження гематологічних показників, що характеризують стан клітин крові, є простим і доступним у повсякденній клінічній практиці [2].

Показник фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) використовують як параметр, що дає інформацію про скоротливість шлуночків, є діагностичним критерієм і маркером ефективності лікування, прогнозу багатьох серцево-судинних захворювань. Дослідники Y. Liu et al. встановили, що пацієнти із ФВ ЛШ менше ніж 55 % мали у 3,5 раза вищий ризик смертності та серцево-судинних подій, ніж пацієнти із ФВ ЛШ понад 55 % [5].

Мета роботи

Вивчити взаємозв'язок порушення міокардіальної скоротливості в умовах хронічного коронарного синдрому зі станом коронарного резерву, ступенем виразності системного запалення та ендотеліальної дисфункції.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили відповідно до законодавчих норм України та принципів, що затверджені Гельсінською декларацією. Протокол дослідження схвалено комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол від 16.09.2021 р. № 1).

Обстежили 120 хворих на хронічний коронарний синдром, у яких верифікована стабільна стенокардія (СтСт) напруження II–III функціонального класу (ФК). Середній вік пацієнтів – 54,70 ± 1,13 року; з-поміж обстежених 63,33 % чоловіків. Дослідження здійснили на базі ОКНП «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр».

Критерії залучення до дослідження – хронічний коронарний синдром, діагностований відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів (ESC 2019) та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 02.03.2016 року № 152, зі змінами від 23.09.2016 року № 994; підписана добровільна письмова інформована згода на участь.

Критерії виключення з дослідження – відмова пацієнта від участі; діагностовані аутоімунні й інфекційні захворювання, онкологічні та гематологічні проліферативні захворювання, тяжкі інші захворювання серцево-судинної системи, вагітність.

Залежно від розподілу ФВ ЛШ, згідно з рекомендаціями British Society of Echocardiography (2020) [6], пацієнтів поділили на дві групи. До першої увійшли 65 хворих на СтСт II–III ФК із ФВ ЛШ ≥55 %; до другої – 55 хворих на СтСт II–III ФК із ФВ ЛШ <55 %.

Обстеження осіб, залучених до дослідження передбачало клінічний огляд, визначення антропометричних показників і обрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: ІМТ = маса тіла (кг) / зріст (м²); аналіз показників гемодинаміки (офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень). Для реєстрації ЕКГ використовували 12-канальний електрокардіограф «Юкард-200» з визначенням ішемічних змін за показником сумарної депресії сегмента ST (ΣST) та наявності аритмій.

Ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження здійснили за стандартною методикою [7] на ультразвуковому сканері «Vivid T8». Визначили розміри лівого передсердя (ЛП) та правого шлуночка (ПШ), вимірювали кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцево-систолический розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ). Розраховували ФВ ЛШ, кінцево-систолический об'єм (КСО) і кінцево-діастолічний об'єм (КДО).

Здійснили кольорове дуплексне сканування екстракраніального відділу брахіоцефальних судин шиї в доплерівському режимі системою «EnVisorHD» (Philips, USA) з оцінюванням товщини комплексу інтима-медіа загальних, внутрішніх і зовнішніх сонних артерій (СА).

Добове моніторування ЕКГ за Холтером (ХМЕКГ) здійснили продовж 24 годин, застосували триканальний апарат DiaCard («Solvaig», Україна). Проаналізували часові показники варіабельності ритму серця: SDNN – стандартне відхилення величин нормальних інтервалів N–N протягом 24 год; rMSSD – стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів N–N; pNN50 – відсоток послідовних інтервалів N–N, різниця між якими перевищує 50 м/с.

Велоергометричну пробу для оцінювання функціонального стану пацієнтів здійснили на велоергометрі Kettler, комплексі Кардіо+ з визначенням порогового навантаження, толерантності до фізичного навантаження, індексу хронотропного резерву та сумарної тест-індукованої ішемії (ΣST) на ЕКГ-навантаження.

Коронаровентрикулографію виконали хворим за допомогою біпланової рентгенохірургічної ангиографічної системи Infinix (Toshiba Corporation Medical Systems Company, Японія) з визначенням уражень коронарних артерій.

Під час надходження до стаціонара у крові пацієнтів за допомогою аналізатора «Mindray BS240» (Японія) визначили параметри ліпідного спектра крові: вміст загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) та коефіцієнта атерогенності (КА).

Встановили також показники маркерів запалення: рівень високочутливого С-реактивного білка (hs-CRP) – з використанням апарата «ACCENT220S» та «ACCENT MC240»; фібриноген за допомогою апарата «BioKsel Coag Chrom 3003» та вміст сечової кислоти – з використанням аналізатора «Mindray BS240» (Японія). Функціональний стан ендотелію вивчали за допомогою маркера ендотеліну-1 (ET-1) (імуноферментним аналізом ELISA) за допомогою реактивів «Elabscience Biotechnology» (США).

Гемограму дослідили за стандартною методикою, використавши автоматизований аналізатор «Diagon D-Cell-60» (Угорщина). На підставі даних, що одержали, обрахували значення лейкоцитарних маркерів запалення: співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (Neutrophil-to-Lymphocyte ratio, NLR); співвідношення тромбоцитів і лімфоцитів (Platelet-to-Lymphocyte ratio, PLR); індекс системного імунного запалення (Systemic Immune Inflammation Index, SII: neutrophil \times platelet / lymphocyte); індекс системної реакції запалення (System Inflammation Response Index, SIRI: neutrophil \times monocyte / lymphocyte); сукупний індекс системного запалення (Aggregate Index of Systemic Inflammation, AISI: neutrophils \times platelets \times monocytes / lymphocytes).

Якість життя оцінювали за Мінесотським опитувальником (MLHFQ), що містить 21 запитання, які охоплюють фізичні, емоційні та соціальні аспекти життя. Вищий бал відповідає гіршій якості життя. Дослідження психоемоційного стану пацієнтів здійснили шляхом анкетування за допомогою Госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS).

Статистичний аналіз виконали, застосувавши програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2019. Нормальність розподілу даних оцінили за допомогою тесту Шапіро–Вілка. Використали параметричні та непараметричні методи математичної статистики. Достовірність відмінностей середніх і кількісних ознак із нормальним розподілом визначали за критерієм Стюдента (t); дані наведено як середнє арифметичне (M) та похибка середнього арифметичного (m). Якщо розподіл даних не відповідав закону нормальності, застосували критерій Манна–Вітні (U); дані наведено як медіана (Me) та інтерквартильний розмах ($Q25$; $Q75$). Відносні показники порівняли, використавши критерій χ^2 Пірсона. Рівень значущості відмінностей – $p < 0,05$, тенденцію визначали, коли $p < 0,1$.

Результати

Результати порівняльного оцінювання показали: пацієнти групи 2 достовірно старші за осіб групи 1 ($57,45 \pm 1,59$ року проти $52,35 \pm 1,55$ року; $p = 0,023$). У пацієнтів із ФВ ЛШ $< 55\%$ в анамнезі переважала СтСт III ФК (72,72 % випадків), хронічна серцева недостатність (СН) ІІА (100,00 %) і гіпертонічна хвороба ІІІ (49,09 %) порівняно з хворими із ФВ ЛШ $\geq 55\%$ (20,00 %, 55,38 % та 13,84 % відповідно; $p < 0,001$). Порівнявши показники ІМТ за групами, визначили статистично значущу різницю ($p = 0,001$). Середній рівень систолічного АТ у пацієнтів із ФВ ЛШ $< 55\%$ перевищував на $\Delta + 8,92\%$ відповідний показник хворих із ФВ ЛШ $\geq 55\%$ ($p = 0,005$), а рівень діастолічного АТ – на $\Delta + 5,52\%$ ($p = 0,024$) відповідно за групами обстежених (табл. 1).

Таблиця 1. Клінічна характеристика та показники гемодинаміки у хворих на хронічний коронарний синдром із ФВ ЛШ понад 55 % (група 1) та менше за 55 % (група 2)

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, n = 65	Група 2, n = 55
Клініко-антропометричні показники		
Вік, роки ($M \pm m$)	$52,35 \pm 1,55$	$57,45 \pm 1,59^*$
СтСт III ФК, абс. (%)	13 (20,00 %)	40 (72,72 %)*
Хронічна серцева недостатність ІІА, абс. (%)	36 (55,38 %)	55 (100 %)*
Гіпертонічна хвороба ІІІ, абс. (%)	9 (13,84 %)	27 (49,09 %)*
ІМТ, $кг/м^2$ ($M \pm m$)	$28,08 \pm 0,58$	$30,86 \pm 0,54^*$
Показники гемодинаміки		
Частота серцевих скорочень, за 1 хв ($M \pm m$)	$76,74 \pm 1,44$	$78,91 \pm 1,81$
САТ, мм рт. ст. ($M \pm m$)	$156,45 \pm 2,62$	$170,4 \pm 4,09^*$
ДАТ, мм рт. ст. ($M \pm m$)	$90,15 \pm 1,16$	$95,13 \pm 1,84^*$

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Аналіз показників ехокардіографії у хворих на хронічний коронарний синдром із ФВ ЛШ понад 55 % (група 1) і менше ніж 55 % (група 2), $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, n = 65	Група 2, n = 55
ЛП, см	$4,27 \pm 0,07$	$4,58 \pm 0,05^*$
ПШ, см	$2,44 \pm 0,04$	$2,59 \pm 0,05^*$
ТМШП, см	$1,17 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,02^*$
КДР ЛШ, см	$5,06 \pm 0,06$	$5,43 \pm 0,07^*$
КСР ЛШ, см	$3,47 \pm 0,04$	$3,92 \pm 0,07^*$
КДО, мл	$124,02 \pm 2,96$	$138,76 \pm 4,07^*$
КСО, мл	$53,0 \pm 1,3$	$64,13 \pm 2,43^*$
ФВ ЛШ, %	$58,77 \pm 0,41$	$50,16 \pm 0,42^*$
ТЗСЛШ, см	$1,15 \pm 0,02$	$1,21 \pm 0,01^*$

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

За даними ЕКГ, у пацієнтів групи 2 порівняно з хворими групи 1 встановлено статистично значуще переважання фібриляції передсердь (21,81 % проти 7,69 %; $\chi^2 = 4,88$; $p = 0,027$), гіпертрофії лівого шлуночка (60,00 % проти 26,16 %; $\chi^2 = 14,04$; $p = 0,002$) та більш виражені ознаки ішемії за показником ΣST ($3,23 \pm 0,11$ мм проти $1,51 \pm 0,04$ мм; $p < 0,001$) відповідно.

Аналіз ЕхоКГ показав (табл. 2): у пацієнтів групи 2 порівняно з пацієнтами групи 1 збільшені розміри ЛП ($p < 0,001$), ПШ ($p = 0,027$), КСР ЛШ ($p < 0,001$), КДР ЛШ ($p < 0,001$). Крім того, у них виявили збільшення показників ТМШП ($p = 0,013$) і ТЗСЛШ ($p = 0,003$). Значення КСО ($p < 0,001$) та КДО ($p = 0,004$) у хворих групи 2 перевищувало відповідні показники пацієнтів із групи 1. Разом із тим, у хворих групи 2 визначена достовірно нижча ФВ ЛШ ($50,16 \pm 0,42\%$ проти $58,77 \pm 0,41\%$; $p < 0,001$).

Під час оцінювання кольорового дуплексного сканування екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин у хворих на СтСт ІІ–ІІІ ФК із ФВ ЛШ $< 55\%$ порівняно з пацієнтами зі СтСт ІІ–ІІІ ФК і ФВ ЛШ $\geq 55\%$ зафіксовано більш виражені зміни товщини комплексу інтима-медіа правої загальної СА ($0,160 \pm 0,020$ см проти $0,090 \pm 0,003$ см; $p = 0,003$) та лівої загальної СА ($0,120 \pm 0,020$ см проти $0,080 \pm 0,002$ см; $p = 0,017$).

У результаті аналізу показників, що одержали під час ХМЕКГ, у 20 пацієнтів групи 2 порівняно з 11 хворими групи 1 визначили нижчі рівні SDNN ($75,06 \pm 4,27$ мс проти $105,41 \pm 12,98$ мс; $p = 0,046$), встановили тенденцію до зниження рNN50 ($6,45 \pm 0,80\%$ проти $11,86 \pm 2,87\%$; $p = 0,095$). Це свідчить про порушення варіабельності серцевого ритму. Не виявили статистич-

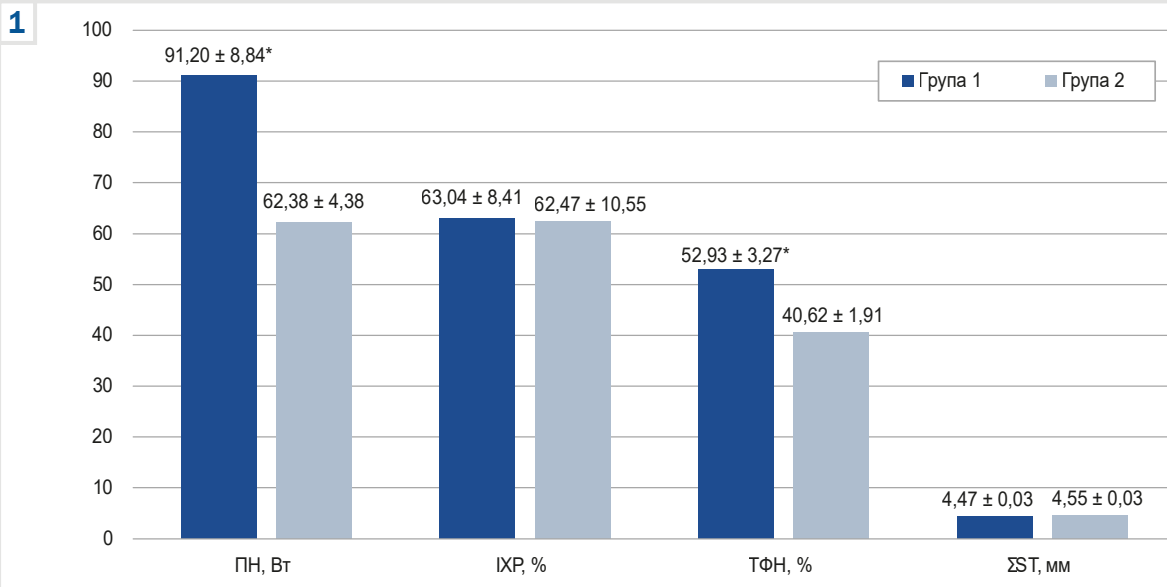


Рис. 1. Дані велоергометрії у хворих на хронічний коронарний синдром із ФВ ЛШ понад 55 % (група 1) та менше ніж 55 % (група 2), М ± m. *: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Аналіз показників ліпідограми у хворих на хронічний коронарний синдром із ФВ ЛШ понад 55 % (група 1) та менше ніж 55 % (група 2), Me [Q25; Q75]

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, n = 65	Група 2, n = 55
ЗХС, ммоль/л	5,90 [4,50; 6,70]	6,69 [6,21; 7,40]
ТГ, ммоль/л	1,97 [1,34; 2,87]	2,27 [1,31; 3,70]
ЛПВЩ, ммоль/л	1,15 [0,99; 1,34]	1,11 [0,94; 1,28]
ЛПНЩ, ммоль/л	3,84 [3,06; 4,41]	3,91 [3,04; 4,86]
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71 [0,53; 1,18]	1,24 [0,64; 1,64]
КА, од.	4,20 [3,18; 4,91]	4,76 [4,10; 5,66]

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

Таблиця 4. Рівні маркерів запалення й ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний коронарний синдром із ФВ ЛШ понад 55 % (група 1) і менше ніж 55 % (група 2), Me [Q25; Q75]

Показник, одиниці вимірювання	Група 1, n = 65	Група 2, n = 55
Біомаркери запалення		
Фібриноген, г/л	2,93 [2,40; 3,55]	4,25 [3,42; 4,74]*
Сечова кислота, мкмоль/л	345,00 [297,00; 398,00] (n = 57)	412,00 [334,00; 484,25]* (n = 43)
hs-СРБ, мг/дл	0,32 [0,25; 0,40] (n = 21)	0,53 [0,29; 0,67]* (n = 25)
Маркер ендотеліальної дисфункції		
ЕТ-1, пг/мл	6,70 [6,20; 8,10] (n = 21)	9,73 [7,51; 11,07]* (n = 25)
Показники гемограми		
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	6,80 [5,50; 8,32]	7,67 [6,45; 9,14]*
Нейтрофіли, $\times 10^9$ /л	4,32 [3,68; 5,64]	6,20 [5,27; 7,75]*
Лімфоцити, $\times 10^9$ /л	1,74 [1,27; 2,10]	1,49 [1,16; 1,80]*
Моноцити, $\times 10^9$ /л	0,48 [0,42; 0,61]	0,59 [0,46; 0,70]
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	236,00 [199,00; 274,00]	241,50 [215,25; 287,50]
Лейкоцитарні маркери запалення		
NLR, $\times 10^9$ /л	2,75 [2,28; 3,46]	4,26 [3,39; 5,29]*
PLR, $\times 10^9$ /л	140,29 [112,06; 171,25]	168,21 [132,96; 210,36]*
SII, $\times 10^9$ /л	666,21 [511,57; 804,87]	1100,24 [834,95; 1374,99]*
SIRI, $\times 10^9$ /л	1,35 [1,04; 1,78]	2,33 [1,66; 3,27]*
AISI, $\times 10^9$ /л	313,43 [234,15; 466,35]	585,57 [396,46; 835,83]*

*: різниця вірогідна, $p < 0,05$.

но значущої різниці за rMSSD між групами дослідження ($p = 0,694$).

За даними велоергометрії, що здійснена 15 хворим із ФВ ЛШ $<55\%$ і 13 пацієнтам із ФВ ЛШ $\geq 55\%$, виявлено вірогідно нижчі показники порогового навантаження ($p = 0,008$) і толерантності до фізичного навантаження ($p = 0,004$) у пацієнтів групи 2. Не встановили статистично значущої різниці за індексом хронотропного резерву ($p = 0,967$) і сумарної тест-індукованої ішемії ΣST ($p = 0,07$). Дані наведено на рис. 1.

Результати коронарентрикулографії вивчили у 14 пацієнтів із ФВ ЛШ $<55\%$ і 4 хворих із ФВ ЛШ $\geq 55\%$. Хоча не виявили достовірної різниці, у групі пацієнтів із ФВ ЛШ $<55\%$ визначили вдвічі більше випадків дво- та трисудинного ураження коронарних артерій порівняно з групою осіб із ФВ ЛШ $\geq 55\%$ (6 (42,86 %) проти 1 (25,00 %) випадку; $p = 0,518$).

Аналіз показників ліпідограми (табл. 3) дав змогу встановити, що рівень ЗХС у пацієнтів групи 2 вищий, ніж у групі 1 ($p < 0,001$). Рівень ЛПДНЩ у пацієнтів із ФВ ЛШ $<55\%$ перевищував відповідне значення у хворих групи з ФВ ЛШ $\geq 55\%$ ($p = 0,004$). Крім того, встановили достовірно вищий показник КА у пацієнтів групи 2 ($p = 0,007$). Не виявили статистично значущої різниці за рівнями ТГ ($p = 0,375$), ЛПНЩ ($p = 0,531$) і ЛПВЩ ($p = 0,144$) у пацієнтів із груп дослідження.

Аналіз маркерів запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих із хронічним коронарним синдромом наведено в таблиці 4.

У результаті оцінювання рівнів біомаркерів запалення у хворих із групи 2 порівняно з пацієнтами групи 1 виявлено зростання вмісту фібриногену ($p < 0,001$), сечової кислоти ($p = 0,002$), hs-СРБ, а також маркера ендотеліальної дисфункції ЕТ-1 ($p < 0,001$). Під час дослідження гемограми у хворих із ФВ ЛШ $<55\%$ виявили збільшення кількості лейкоцитів ($p = 0,024$), нейтрофілів ($p < 0,001$) і зниження кількості лімфоцитів ($p = 0,021$) порівняно з даними хворих із ФВ ЛШ $\geq 55\%$.

Пацієнти зі СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 % порівняно з хворими на СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ ≥55 % мали вищі рівні лейкоцитарних маркерів запалення: NLR ($p < 0,001$), SII ($p < 0,001$), SIRI ($p < 0,001$), AISI ($p < 0,001$) та PLR ($p = 0,004$).

Під час аналізу даних, що отримали за шкалою MLHFQ, встановили: у пацієнтів групи 2 відбулося суттєве зниження якості життя порівняно з хворими із групи 1 ($43,51 \pm 2,63$ проти $17,72 \pm 1,80$; $p < 0,001$).

Оцінивши психоемоційний стан за шкалою HADS у хворих на СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 % порівняно з пацієнтами зі СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ ≥55 %, виявили статистично значущу різницю середнього значення за кількістю балів у блоці «Тривога» ($10,78 \pm 0,60$ проти $7,69 \pm 0,43$; $p < 0,001$) та «Депресія» ($7,65 \pm 0,33$ проти $5,74 \pm 0,34$; $p < 0,001$).

Обговорення

Вік пацієнтів можна вважати маркером нижчої ФВ ЛШ, оскільки хворі на СтСт II–III ФК із ФВ ЛШ <55 % вірогідно старші порівняно з пацієнтами зі СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ ≥55 %.

В обстежених хворих із ФВ ЛШ <55 % середні показники IMT вищі порівняно з даними, що одержали у пацієнтів із ФВ ЛШ ≥55 % ($p = 0,001$); це спричиняє підвищений серцево-судинний ризик. У дослідженні M. Bastien et al. показано роль ожиріння у виникненні структурних, функціональних і гемодинамічних змін, що лежать в основі розвитку серцево-судинних захворювань. Правильне оцінювання серцево-судинного ризику у хворих на ожиріння має вирішальне значення для зниження смертності та збереження якості життя цих пацієнтів [8].

Візуалізація СА є маркером загального стану судин та ідентифікує пацієнтів, які надалі мають ризик розвитку серцево-судинних подій. У результаті Kuopio Ischemic Heart Disease Study виявлено підвищений ризик кардіоваскулярних подій на 11 % на кожний 0,1 мм додаткового збільшення товщини комплексу інтима-медіа СА [9]. Метааналіз кількох рандомізованих досліджень (Atherosclerosis Risk in Communities Study, Cardiovascular Health Study і The Carotid Atherosclerosis Progression Study) підтвердив ці результати [10]. Дані, що одержали під час нашого дослідження, зіставні: визначили значно більшу товщину комплексу інтима-медіа правої та лівої загальної СА у пацієнтів із ФВ ЛШ <55 %.

Запалення низького ступеня визначили як ключовий фактор у розвитку основних несприятливих атеросклеротичних серцево-судинних подій. У дослідженні D. Kim et al. показано, як вища кількість лейкоцитів на час встановлення діагнозу пов'язана з підвищенням ризику серцевої смерті та інфарктом міокарда під час тривалого спостереження за пацієнтами із хронічним коронарним синдромом [11]. Встановлено, що більша кількість нейтрофілів підвищує ризик ІХС і СН у населення загалом [12]. У нашому дослідженні під час оцінювання гемограми у хворих на СтСт II–III ФК із ФВ ЛШ <55 % порівняно з пацієнтами зі СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ ≥55 % встановили збільшення кількості лейкоцитів ($p < 0,024$) і нейтрофілів ($p < 0,001$).

Лімфоцити – один із компонентів адаптивного імунітету, що відіграють важливу роль в атерогенезі. Низька

кількість лімфоцитів характеризує пригнічену імунну відповідь, як показано у дослідженні S. Gong et al. [13], та пов'язана з гіршими клінічними результатами при серцево-судинних захворюваннях. Крім того, попередні дослідження показали, що зменшення кількості лімфоцитів свідчить про ризик виникнення несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС [14]. Під час нашої роботи у пацієнтів із СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 % також визначили достовірно меншу кількість лімфоцитів ($p = 0,021$).

За даними наукової літератури, показник NLR має достовірну прогностичну цінність для пацієнтів із ІХС. Результати, що одержали, показали підвищення значень цього індексу зі зниженням шкочувальної здатності ЛШ. Подібну тенденцію виявили S. Delcea et al. [15]. Так, за їхніми даними, вищий рівень NLR передбачає низьку функціональну здатність міокарда (з пороговим рівнем $NLR > 2,26 / 2,74$, ВШ 3,93 (95 % ДІ 1,02–15,12) / 3,085 (95 % ДІ 1,52–6,26)) та повторну госпіталізацію ($NLR > 2,9 / 7,6$, ВШ 1,46 (95 % ДІ 1,10–1,93) / 3,46 (95 % ДІ 2,11–5,68)) пацієнтів із СН в анамнезі. У дослідженні E. Dziedzic et al. показник NLR наведено як незалежний предиктор небажаних подій при стабільній ІХС, оскільки автори виявили зв'язок між NLR і визначенням стадії СтСт [16]. У публікації Q. Li et al. показано, що $NLR > 2,83$ – незалежний предиктор кардіоваскулярних подій у пацієнтів з ІХС, яким виконали черезшкірне коронарне втручання [17].

Показник SII визначено як новий запальний індекс, що ґрунтується на кількості тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів, характеризує запальний та імунний статус організму. Під час дослідження Y. Liu et al. визначили, що SII має кращу прогностичну силу щодо прогресування ІХС та її тяжкості порівняно з NLR, PLR і СРБ [18]. Інші автори також виявили позитивний зв'язок між SII та тяжкістю ІХС, що оцінена за шкалою SYNTAX у групі з 669 пацієнтів зі стабільною ІХС [16]. Під час нашого дослідження виявили, що SII – надійний показник активності запального процесу при СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 %. Отже, вищі значення SII свідчать про ризик прогресування серцево-судинних захворювань і гірший прогноз.

SIRI – комплексний індикатор запалення, що включає кількість нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів. Це робить його більш чутливим для оцінювання активності запалення. У 10-річному дослідженні за участю 85 154 осіб Z. Jin et al. підтвердили, що підвищені значення SIRI пов'язані з вищою смертністю від усіх причин і частотою гострого інфаркту міокарда в пацієнтів віком <60 років [19]. Дослідники виявили, що показник SIRI точніше характеризує тяжкість коронарного ураження, стан серцевої функції на час госпіталізації, розмір інфаркту міокарда та ступінь запалення [2]. Це додатково підтверджує результати, що одержали під час нашого дослідження.

Значення AISI у пацієнтів з ІХС потребує ретельного дослідження та обговорення, оскільки його потенційна роль у діагностиці та прогнозуванні серцево-судинних захворювань поки що детально не вивчена й не оцінена [17].

Отже, багатомаркерна стратегія дає змогу описати зміни міокарда в процесі його хронічної ішемізації, підвищує точність діагностики та покращує стратифікацію ризику у хворих на ІХС.

Висновки

1. У пацієнтів із СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 % частіше діагностували СтСт III ФК, хронічну серцеву недостатність ІА стадії, гіпертонічну хворобу III та ожиріння. Порівняно з хворими із ФВ ЛШ ≥55 %, ці пацієнти мали нижчу якість життя за шкалою MLHFQ і порушення психоемоційного стану за опитувальником HADS. У них виявлено також збільшення розмірів лівого передсердя, правого шлуночка та зниження функціональних показників серця за даними ЕхоКГ, а також зафіксовано вищий рівень САТ і ДАТ, за низкою гемодинамічних показників. У хворих групи 2 порівняно з пацієнтами із групи 1 виявили зниження варіабельності ритму серця внаслідок зменшення SDNN, за результатами ХМЕКГ. У цих обстежених зареєстрували також збільшення середніх значень товщини комплексу інтима-медіа у правій, лівій загальній СА та зниження порогового навантаження і толерантності до фізичного навантаження, за даними аналізу велоергометрії.

2. Хворі на СтСт II–III ФК із ФВ ЛШ <55 % характеризуються вираженішою активністю хронічного запалення низького ступеня, що виявили за збільшенням вмісту лейкоцитів, нейтрофілів і зменшенням кількості лімфоцитів; істотнішим підвищенням рівня лейкоцитарних маркерів запалення, зокрема NLR, SII, SIRI, PLR та AISI, ніж у пацієнтів із групи 1. У хворих із ФВ ЛШ <55 % зафіксовано підвищення рівня фібриногену, сечової кислоти, hs-CRP та ET-1 порівняно з відповідними показниками, що одержані в обстежених із ФВ ЛШ ≥55 %.

3. Пацієнти зі СтСт II–III ФК і ФВ ЛШ <55 % потребують ретельного моніторингу й інтенсивнішого лікування, що спрямоване на зниження запального процесу для покращення прогнозу захворювання, психоемоційного стану та підвищення якості життя.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні закономірностей змін показників лейкоцитарних маркерів запалення у хворих на хронічний коронарний синдром під впливом лікарських засобів із протизапальними властивостями у комплексі з оптимальною медикаментозною терапією.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 17.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 04.06.2024

Схвалено до друку / Accepted: 11.06.2024

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

Бота Р. А., аспірант каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7404-0708

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.

Bota R. A., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

References

- Waksman R, Merdler I, Case BC, Waksman O, Porto I. Targeting inflammation in atherosclerosis: overview, strategy and directions. *EuroIntervention*. 2024;20(1):32-44. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00606
- Marchi F, Pylypiv N, Parlanti A, Storti S, Gaggini M, Paradossi U, et al. Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammatory Response Index as Predictors of Mortality in ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2024;13(5):1256. doi: 10.3390/jcm13051256
- Attiq A, Afzal S, Ahmad W, Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur J Pharmacol*. 2024;966:176338. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176338
- Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401(10384):1293-301. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00215-5
- Liu Y, Song J, Wang W, Zhang K, Qi Y, Yang J, et al. Association of ejection fraction with mortality and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *ESC Heart Fail*. 2022;9(5):3461-8. doi: 10.1002/ehf2.14063
- Harkness A, Ring L, Augustine DX, Oxborough D, Robinson S, Sharma V. Education Committee of the British Society of Echocardiography. Normal reference intervals for cardiac dimensions and function for use in echocardiographic practice: a guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2020;7(1):G1-G18. doi: 10.1530/ERP-19-0050
- Kovalenko V, Dolzhenko M, Potashev S. Nastanovy z klinichnoi ekhokardiohrafii [Guidelines for clinical echocardiography]. Kyiv: Naukova dumka; 2018. Ukrainian.
- Preda A, Carbone F, Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(5):901-19. doi: 10.1007/s11154-023-09813-5
- Albricker AC, Freire CM, Santos SN, Alcantara ML, Cantisano AL, Porto CL, et al. Recommendation Update for Vascular Ultrasound Evaluation of Carotid and Vertebral Artery Disease: DIC, CBR and SABCV – 2023. *Arq Bras Cardiol*. 2023;120(10):e20230695. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20230695
- Poredos P, Jezovnik MK. Preclinical carotid atherosclerosis as an indicator of polyvascular disease: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1204. doi: 10.21037/atm-20-5570
- Kim DY, Kim SE, Park TK, Choi KH, Lee JM, Yang JH, et al. Elevated white blood cell count and long-term clinical outcomes of patients with vasospastic angina. *Coron Artery Dis*. 2024;35(5):382-8. doi: 10.1097/MCA.0000000000001359
- Zhao Q, Liu R, Chen H, Yang X, Dong J, Bai M. White blood cells and coronary heart disease: A mendelian randomization study. *Front Genet*. 2023;14:1127820. doi: 10.3389/fgene.2023.1127820
- Gong S, Gao X, Xu F, Shang Z, Li S, Chen W, et al. Association of lymphocyte to monocyte ratio with severity of coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(43):e12813. doi: 10.1097/MD.00000000000012813
- Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106(4):470-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062
- Delcea C, Buzea CA, Dan GA. The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Rom J Intern Med*. 2019;57(4):296-314. doi: 10.2478/rjim-2019-0018
- Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, Dąbrowski M, Jankowski P. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Not Associated with Severity of Coronary Artery Disease and Is Not Correlated with Vitamin D Level in Patients with a History of an Acute Coronary Syndrome. *Biology (Basel)*. 2022;11(7):1001. doi: 10.3390/biology11071001
- Li Q, Ma X, Shao Q, Yang Z, Wang Y, Gao F, et al. Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:811790. doi: 10.3389/fcvm.2022.811790
- Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G, Zong G. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis*. 2021;32(8):715-20. doi: 10.1097/MCA.0000000000001037
- Jin Z, Wu Q, Chen S, Gao J, Li X, Zhang X, et al. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. *J Inflamm Res*. 2021 Jan 18;14:131-140. doi: 10.2147/JIR.S283835

Взаємозв'язок показників центральної гемодинаміки та компонентного складу тіла з функціональним станом нейровегетативної регуляції в чоловіків молодого віку

О. П. Крічфалушій^{ID} *A,C,D, М. І. Немеш^{ID} B,E, Я. І. Сливка^{ID} D,E, Ю. М. Савка^{ID} D,E,
О. С. Паламарчук^{ID} B, В. П. Фекета^{ID} F

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний 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

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок між параметрами центральної гемодинаміки та компонентного складу тіла, враховуючи вихідний функціональний стан нейровегетативної регуляції за показником активності регуляторних систем (ПАРС), у чоловіків молодого віку.

Матеріали і методи. Обстежили 44 особи чоловічої статі, яких поділили на 3 групи за показником активності регуляторних систем (ПАРС). До першої групи залучили 26 осіб з оптимальним рівнем напруження регуляторних систем (РС); до другої та третьої – по 9 осіб із помірним і вираженим напруженням РС відповідно. За допомогою програмно-апаратного комплексу «РеоКом» (м. Харків) визначили показники серцевої діяльності. Компонентний склад тіла оцінили, застосувавши апаратно-програмний комплекс «ТАНИТА ВС-601» (Японія). Для визначення функціонального стану автономної нервової системи використали комп'ютерно-діагностичний комплекс «КАРДІОЛАБ» (м. Харків).

Результати. У результаті дослідження показники гемодинаміки встановили, що більшість із них вищі в осіб із помірним і вираженим напруженням регуляторних систем порівняно з обстеженими з оптимальним рівнем. Так, чоловіки з переважанням симпатичного домену автономної регуляції мали найвищі показники нагнітальної функції серця, а в обстежених зі збалансованою активністю ланок автономної регуляції ці параметри найнижчі. Щодо показників загального периферичного опору та питомого периферичного опору встановили іншу тенденцію: найвищі параметри – в осіб із зрівноваженим станом автономної нервової регуляції, найнижчі – з переважанням симпатичного тону. Встановлено тісні кореляційні зв'язки між наростанням рівня напруження регуляторних механізмів і показниками кардіогемодинаміки.

У результаті аналізу показників компонентного складу тіла виявили, що у групах обстежених із помірним і вираженим напруженням РС зафіксовано вірогідне збільшення індексу маси тіла, вмісту загального жиру та вмісту вісцерального жиру. Крім того, визначено кореляційні зв'язки між ПАРС і компонентним складом тіла.

Висновки. Розподіл обстежених на групи залежно від ПАРС дав змогу встановити, що при збільшенні напруження механізмів регуляції зростає навантаження на серцево-судинну систему. На це вказували вищі показники центральної гемодинаміки. В осіб з оптимальним рівнем функціонування РС діяльність серцево-судинної системи є оптимальною та менш енергозатратною.

Ключові слова:

варіабельність серцевого ритму, показник активності регуляторних систем, автономна нервова система, центральна гемодинаміка, ожиріння, компонентний склад тіла.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 4(145).
С. 275-281

*E-mail:
oksanakentesh@gmail.com

Relationship between central hemodynamic parameters and body composition and the functional state of neuro-autonomic regulation in young men

O. P. Krichfalushii, M. I. Nemesh, Ya. I. Slyvka, Yu. M. Savka, O. S. Palamarchuk, V. P. Feketa

The aim of the study is to examine the relationship between central hemodynamic parameters and body composition by considering baseline functional state of neuro-autonomic regulation according to the index of regulatory system activity (IRSA) in young men.

Material and methods. A total of 44 male participants were divided into three groups based on the IRSA level. The first group included 26 men with an optimal IRSA level. The second and third groups, each of 9 men, with moderate and high IRSA levels, respectively. The functional state of cardiovascular system was assessed using a device "REOKOM" (Kharkiv). The measurement of body composition was performed by weight-scale "TANITA BC-601" (Japan). The functional state of autonomic nervous system was assessed using a device "CARDIOLAB" (Kharkiv).

Results. Our results have demonstrated higher hemodynamic parameters in men with moderate and high level of IRSA. Men with elevated level of sympathetic activity had the highest indices of the pumping function of the heart, and those with the balance between parasympathetic and sympathetic branches had the lowest indices of the pumping heart function. As for the indicators of total peripheral resistance and specific peripheral resistance, another trend was seen, namely, individuals with a balanced state of autonomic nervous regulation had the highest parameters, and those with a predominance of sympathetic tone had the lowest ones. Close correlations have been found between increased levels of regulatory mechanism tension and cardiohemodynamic parameters.

An indicator analysis of the body component composition has revealed a significant increase in body mass index, total and visceral fat content in the examined groups with moderate and severe regulatory system tension. In addition, correlations have been found between IRSA and constituting components of body composition.

Keywords:

heart rate variability, index of regulation system activity, autonomic nervous system, hemodynamics, obesity, body composition.

Zaporozhye Medical Journal.
2024;26(4):275-281

Conclusions. The group assignment of the examined individuals according to IRSA has shown that a high tension of the regulatory mechanisms increased the load on the cardiovascular system, as indicated by higher indicators of central hemodynamics. In individuals with an optimal level of regulatory system functioning, the cardiovascular system activity is optimal and less energy consuming.

Протягом останніх років чимало досліджень присвячують ролі вегетативних дисфункцій у розвитку соматичних розладів, зокрема гемодинамічних і метаболічних порушень. Дослідники вказують на важливу роль вегетативних дисфункцій у патогенезі артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, інсулінорезистентності, ожиріння тощо [1,2]. Відомо, що і симпатична (СНС), і парасимпатична нервова система забезпечують складний гомеостатичний контроль у координації катаболічних та анаболічних процесів [3]. Автономна нервова система (АНС) відіграє центральну роль у зв'язку між центральною нервовою системою (ЦНС) і шлунково-кишковим трактом у коротко- і довгостроковій регуляції маси тіла, оскільки аферентні волокна блукаючого нерва беруть участь у передачі інформації від гормонів кишківника до ЦНС. АНС забезпечує також регуляцію енергетичного обміну. У людини енергія зберігається переважно в білій жировій тканині, звідки може бути мобілізована передусім шляхом активації з боку СНС. Крім того, СНС може збільшувати витрати енергії, впливаючи на термогенез бурої жирової тканини та на серцево-судинну систему, що модулюється лептином [4]. Проте надмірна симпатична активність не спричиняє витрати енергії, а отже й втрату маси тіла. З іншого боку, втрата маси тіла здатна повернути назад метаболічні зміни та зміни з боку АНС, пов'язані з ожирінням [5].

Відомо, що СНС забезпечує підтримання артеріального тиску через регуляцію серцевого викиду та периферичного судинного опору, проте надмірна симпатергічна активація спричиняє розгортання низки патофізіологічних механізмів, що лежать в основі розвитку та прогресування есенціальної гіпертензії, зокрема при ожирінні.

Ожиріння супроводжується підвищеною захворюваністю та смертністю, що пов'язана передусім із серцево-судинними захворюваннями та є складною проблемою для світової охорони здоров'я [6,7]. Є дані, що майже 75 % випадків артеріальної гіпертензії безпосередньо пов'язані з ожирінням [8]. Так, автори вказують на наявність кореляційних зв'язків між центральним ожирінням і гіпертонією, дисліпідемією на фоні тривалої високої активності АНС [9]. У дослідженні Т. Smoljo et al. виявлено зв'язок між вищою симпатичною активністю, систолічним артеріальним тиском і підвищеним вмістом жирової тканини за даними індексу маси тіла (ІМТ), окружностей стегон і талії у молодих здорових людей [10]. У публікації S. Hillebrand et al. повідомили, що збільшення ІМТ у здорових людей корелює з підвищенням симпатичної та зниженням парасимпатичної активності [11].

Втім окремі дослідники припускають, що надмірне накопичення енергії при ожирінні відбувається внаслідок зниження симпатичної активності паралельно зі зниженням парасимпатичної активності, що водночас захищає від надмірного збільшення маси тіла [12]. Згідно з висновками іншої групи дослідників, СНС має значний вплив на метаболізм жирів, і ожиріння може бути пов'язане і з підвищеною, і зі зниженою активністю СНС [13].

Експериментальні й епідеміологічні дослідження останніх років показали кореляцію між АНС і складом тіла [7]. Так, у дослідженні Selma Cvijetic et al. показано: учасники з більшою жировою та меншою м'язовою масою мали гіршу парасимпатичну активність [14].

Виходячи з наведених даних, модуляція АНС може індукувати втрату маси тіла та знизити ризики серцево-судинної патології у пацієнтів з ожирінням.

Стандартом діагностики функціональної активності АНС та адаптаційних можливостей організму нині вважають оцінювання показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) [15]. Втім, окремі автори пропонують використовувати показник активності регуляторних систем (ПАРС) як інтегральний критерій визначення стану і ступеня напруження регуляторних систем організму, зокрема АНС, який включає низку параметрів ВСР [16]. Так, за ПАРС розрізняють рівні напруження функціональних механізмів регуляції та адаптаційних резервів організму.

У доступній науковій літературі не виявили відомостей щодо зв'язку показників центральної гемодинаміки, компонентного складу тіла та функціонального стану нейровегетативної регуляції, враховуючи ПАРС. Це стало предметом дослідження, що здійснили, адже імовірна наявність такого зв'язку дасть змогу визначити можливі кардіометаболічні ризики, особливо в осіб зі зміненим складом тіла.

Мета роботи

Вивчити взаємозв'язок між параметрами центральної гемодинаміки та компонентного складу тіла, враховуючи вихідний функціональний стан нейровегетативної регуляції за ПАРС, у чоловіків молодого віку.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили комплексне обстеження 44 осіб чоловічої статі, їхній середній вік становив $21,64 \pm 2,39$ року. На час обстеження учасники експерименту не мали скарг на стан здоров'я, у їхньому анамнезі не зафіксовані хронічні захворювання. Дослідження здійснили на базі медичного факультету № 2 ДВНЗ «Ужгородський національний університет» з дотриманням етичних принципів медичних досліджень за участі людини в якості об'єкта дослідження.

За допомогою програмно-апаратного комплексу «РЕОКОМ» (Національний аерокосмічний університет «ХАІ», НТЦ радіоелектронних медичних приладів і технологій «ХАІ-МЕДИКА», м. Харків) вивчили показники скоротливої функції серця та гемодинаміки шляхом запису грудної реографії за методикою В. Кубічека. Для оцінювання функціонального стану серцево-судинної системи використали такі показники: частоту серцевих скорочень за одну хвилину (ЧСС, уд./хв), середній артеріальний тиск (САТ, мм рт. ст.), хвилинний об'єм крові (ХОК, л/хв), ударний індекс (УІ, мл/м²), ударний об'єм

крові (УО, мл), серцевий індекс (СІ, л/хв/м²), загальний периферичний опір судин (ЗПОС, дин·с·см⁻⁵), питомих периферичний опір (ППО, дин·с·м²·см⁻⁵), потужність лівого шлуночка (ПЛШ, Вт), роботу лівого шлуночка (РЛШ, кг/м) та індекс роботи лівого шлуночка (ІРЛШ, кг·м/м²).

Для оцінювання функціонального стану АНС застосували комп'ютерно-діагностичний комплекс «КАРДІО-ЛАБ» виробництва «ХАІ-МЕДИКА» з функцією аналізу варіабельності серцевого ритму. ВСР вивчали в кілька етапів. Так, спочатку реєстрували короткі записи електрокардіографічного сигналу в другому стандартному відведенні тривалістю 5 хвилин. Потім вимірювали інтервали між R-зубцями моніторної електрокардіограми (RR-інтервали), будували динамічний ряд кардіоінтервалів з наступним аналізом отриманої ритмограми математичними методами.

Стан автономної нервової системи та механізмів регуляції оцінювали за допомогою статистичних і спектральних показників, що рекомендовані Робочою групою Європейського кардіологічного товариства і Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [17].

Крім встановлення стандартних показників ВСР, визначали параметр активності регуляторних систем, що дає змогу встановити типологічні особливості вегетативної регуляції серцевого ритму, рівень функціональних та адаптаційних можливостей організму, а також прогнозувати та керувати динамічними процесами лікувальних процедур і профілактичних заходів (табл. 1) [18,19]. Цей показник обраховують у балах за алгоритмом, що включає 5 критеріїв:

- 1) сумарний ефект регуляції за показником частоти серцевих скорочень;
- 2) сумарна активність регуляторних механізмів за середнім квадратичним відхиленням – SD (або за сумарною потужністю спектра – TP);
- 3) вегетативний баланс за комплексом показників: ІН, МRSSD, HF, ІС;
- 4) активність вазомоторного центру, що регулює судинний тонус, за потужністю спектра повільних хвиль першого порядку (LF);
- 5) активність серцево-судинного підкіркового нервового центру або надсегментарних рівнів регуляції за потужністю спектра повільних хвиль другого порядку (VLF).

Обстежених поділили на групи залежно від ПАРС.

Усім учасникам експерименту здійснили діагностику компонентного складу тіла біоімпедансним аналізом. Це відносно новий, простий, неінвазивний і недороговартісний метод [20], що ґрунтується на вимірюванні імпедансу (Z) тканин при проходженні через тіло безпечного, маловідчутного електричного струму силою в 50 кГц. Застосували вертикальний тип біоімпедансометрів, а саме апаратно-програмний комплекс «TANITA BC-601» (Японія). За допомогою цього приладу виміряли такі показники: індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²), вміст загального жиру (ВЗЖ, %), вміст вісцерального жиру (ВВЖ, од.), вміст безжирової маси (ВБМ, кг).

Статистично результати опрацювали за допомогою програмного пакету Minitab 21.3.1 (freeware version) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінювання даних. Достовірність різниці між

Таблиця 1. Оцінювання ступеня напруження регуляторних систем за ПАРС

ПАРС, бали	Ступінь напруження регуляторних систем
1–2	Норма (оптимальний рівень напруження регуляторних систем)
3–4	Помірне функціональне напруження, коли для адаптації до умов навколишнього середовища потрібні додаткові функціональні резерви
5–6	Виражене функціональне напруження, пов'язане з активною мобілізацією захисних механізмів, зокрема з підвищеною активністю симпато-адреналової системи та системи гіпофіз – наднирники
7–8	Стан перенапруження регуляторних механізмів, для якого характерна недостатність пристосувальних і захисних механізмів, вони не можуть забезпечити адекватну реакцію організму на дію факторів довкілля
9–10	Стан виснаження регуляторних механізмів, прояви астенозації, зрив адаптації, на тлі яких активність регуляторних механізмів знижується, з'являються характерні ознаки патології

незалежними кількісними величинами визначили за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA). Показники наведено як середнє значення ± стандартна похибка середньої величини ($M \pm m$). Кореляційні зв'язки між показниками ВСР, параметрами гемодинаміки, компонентного складу тіла проаналізували, застосувавши коефіцієнт Пірсона. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати

За результатами визначення ПАРС сформували 3 групи обстежених із різним ступенем напруження регуляторних систем. Встановили, що з-поміж обстежених найбільше осіб з оптимальним рівнем напруження регуляторних систем (РС), в яких ПАРС становив 1–2 бали. Цих чоловіків залучили до першої групи – 26 обстежених (59 % від усіх учасників). Кількість осіб, які сформували другу та третю групи, однакова – по 9 (по 20,5 %). До другої групи залучили осіб із помірним напруженням РС, в яких ПАРС становив 3–4 бали; до третьої групи увійшли особи із вираженим напруженням РС, в яких ПАРС дорівнював 5–6 балів. Між сформованими групами виявлено статистично значущу різницю ($p < 0,001$).

У результаті оцінювання функціональних параметрів серцево-судинної системи встановили, що майже всі одержані значення відповідали віковим нормам. Втім в осіб із вираженим і помірним напруженням РС більшість показників були вищими, ніж в обстежених з оптимальним функціонуванням РС.

Значення систолічного артеріального тиску (САТ) в осіб з оптимальним рівнем напруження РС становило $98,88 \pm 8,47$ мм рт. ст. і було нижчим за показники чоловіків другої ($101,44 \pm 10,55$ мм рт. ст.) і третьої ($102,64 \pm 7,61$ мм рт. ст.) груп. ЧСС в обстежених першої групи становила $70,885 \pm 8,042$ уд./хв, нижча за відповідний показник в осіб другої ($79,000 \pm 7,500$ уд./хв) і третьої ($82,500 \pm 5,723$ уд./хв) груп. Показники УО та УІ мали аналогічну тенденцію. Так, в осіб з оптимальним функціональним станом РС середні значення менші ($УО = 71,06 \pm 14,11$ мл; $УІ = 41,081 \pm 8,421$ мл/м²) від показників обстежених із помірним ($УО = 80,28 \pm 11,19$ мл; $УІ = 42,644 \pm 4,996$ мл/м²) і вираженим ($УО = 89,31 \pm 12,9$ мл; $УІ = 45,522 \pm 6,645$ мл/м²) напруженням РС. Оскільки ХОК є похідною від ударного об'єму крові та ЧСС, то в осіб із першої групи він найменший, становив $4,968 \pm 0,989$ л/хв. В осіб із помірним і вираженим напруженням РС цей параметр мав вищі значення: у

Таблиця 2. Показники центральної гемодинаміки у групах із різними ступенями напруження регуляторних систем

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 26	2 група, n = 9	3 група, n = 9	Статистична значущість відмінностей
САТ, мм рт. ст.	98,88 ± 8,47	101,44 ± 10,55	102,64 ± 7,61	$p_{1,2,3} < 0,485$
ЧСС, уд./хв	70,885 ± 8,042	79,000 ± 7,500	82,500 ± 5,723	$p_{1,2,3} < 0,001$
ХОК, л/хв	4,968 ± 0,989	6,346 ± 0,983	7,352 ± 1,070	$p_{1,2,3} < 0,001$
УІ, мл/м ²	41,081 ± 8,421	42,644 ± 4,996	45,522 ± 6,645	$p_{1,2,3} < 0,319$
УО, мл	71,06 ± 14,11	80,28 ± 11,19	89,31 ± 12,90	$p_{1,2,3} < 0,003$
СІ, л/хв/м ²	2,9888 ± 0,8017	3,3733 ± 0,5031	3,6640 ± 0,5996	$p_{1,2,3} < 0,047$
ЗПОС, дин·с·см ⁻⁵	1476,2 ± 348,2	1204,8 ± 255,1	1099,2 ± 202,6	$p_{1,2,3} < 0,005$
ППО, дин·с·м ² ·см ⁻⁵	2563,8 ± 626,4	2254,4 ± 421,3	2152,2 ± 359,6	$p_{1,2,3} < 0,104$
ПЛШ, Вт	3,850 ± 1,060	4,276 ± 0,732	4,857 ± 1,147	$p_{1,2,3} < 0,046$
РЛШ, кг/м	6,567 ± 1,841	8,328 ± 1,534	9,308 ± 2,216	$p_{1,2,3} < 0,001$
ІРЛШ, кг·м/м ²	3,795 ± 1,086	4,434 ± 0,803	4,717 ± 1,147	$p_{1,2,3} < 0,054$

Таблиця 3. Компонентний склад тіла у групах із різними ступенями напруження регуляторних систем

Показник, одиниці вимірювання	1 група, n = 26	2 група, n = 9	3 група, n = 9	Статистична значущість відмінностей
ІМТ, кг/м ²	22,881 ± 2,422	27,022 ± 2,284	29,778 ± 0,880	$p_{1,2,3} < 0,001$
ВЗЖ, %	14,669 ± 4,488	19,322 ± 4,747	21,600 ± 3,921	$p_{1,2,3} < 0,001$
ВВЖ, од.	2,423 ± 1,501	4,333 ± 2,121	5,556 ± 1,810	$p_{1,2,3} < 0,001$
ВБМ, %	80,910 ± 4,970	75,782 ± 6,297	75,137 ± 4,112	$p_{1,2,3} < 0,005$

Таблиця 4. Кореляційний аналіз між показниками центральної гемодинаміки та ПАРС, параметрами компонентного складу тіла

Показник, одиниці вимірювання	ПАРС, бали	ІМТ, кг/м ²	ВЗЖ, %	ВВЖ, од.	ВБМ, %
ЧСС, уд./хв	0,5139	0,4804	0,4391	0,3923	-0,4134
	$p < 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,003$	$p = 0,008$	$p = 0,005$
САТ, мм рт. ст.	0,2262	0,2783	0,3227	0,2849	-0,3018
	$p = 0,140$	$p = 0,067$	$p = 0,033$	$p = 0,061$	$p = 0,047$
УО, мл	0,4979	0,4915	0,3287	0,3531	-0,3790
	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,029$	$p = 0,019$	$p = 0,011$
УІ мл/м ²	0,2335	0,1246	0,0387	0,0388	-0,1395
	$p = 0,127$	$p = 0,420$	$p = 0,803$	$p = 0,803$	$p = 0,366$
ХОК, л/хв	0,6975	0,6654	0,5294	0,5046	-0,5580
	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
СІ, л/хв·м ²	0,3760	0,2594	0,1663	0,1466	-0,2551
	$p = 0,012$	$p = 0,089$	$p = 0,281$	$p = 0,342$	$p = 0,095$
ЗПОС, дин·с·см ⁻⁵	-0,4409	-0,4334	-0,2632	-0,2777	0,3136
	$p = 0,003$	$p = 0,003$	$p = 0,084$	$p = 0,068$	$p = 0,038$
ППО, дин·с·м ² ·см ⁻⁵	-0,2902	-0,1776	-0,0639	-0,0560	0,1494
	$p = 0,056$	$p = 0,249$	$p = 0,680$	$p = 0,718$	$p = 0,333$
РЛШ, кг/м	0,5687	0,5449	0,4212	0,4082	-0,4665
	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,004$	$p = 0,006$	$p = 0,001$
ІРЛШ, кг·м/м ²	0,3955	0,3137	0,2422	0,2052	-0,3218
	$p = 0,008$	$p = 0,038$	$p = 0,113$	$p = 0,181$	$p = 0,033$
ПЛШ, Вт	0,4313	0,4503	0,3167	0,3383	-0,3694
	$p = 0,003$	$p = 0,002$	$p = 0,036$	$p = 0,025$	$p = 0,014$

другій групі ХОК становив $6,346 \pm 0,983$ л/хв, у третій – $7,352 \pm 1,070$ л/хв.

У зв'язку з тим, що залучені до дослідження особи відрізнялися за конституцією тіла, то для оцінювання стану гемодинаміки коректнішим є визначення серцевого індексу (СІ), який характеризує відношення серцевого викиду до площі поверхні тіла людини. СІ в осіб першої групи становив $2,9888 \pm 0,8017$ л/хв/м², у чоловіків другої групи – $3,3733 \pm 0,5031$ л/хв/м², третьої – $3,6640 \pm 0,5996$ л/хв/м².

У результаті аналізу показників ЗПОС і ППО у молодих чоловіків встановили такі відмінності: у групі

з оптимальним функціонуванням РС ЗПОС становив $1476,2 \pm 348,2$ дин·с·см⁻⁵, ППО – $2563,8 \pm 626,4$ дин·с·м²·см⁻⁵; у групі з помірним напруженням ЗПОС дорівнював $1204,8 \pm 255,1$ дин·с·см⁻⁵, ППО – $2254,4 \pm 421,3$ дин·с·м²·см⁻⁵; у групі з вираженим напруженням ЗПОС становив $1099,2 \pm 202,6$ дин·с·см⁻⁵, ППО – $2152,2 \pm 359,6$ дин·с·м²·см⁻⁵. Зауважимо, що в осіб із помірним і вираженим напруженням регуляторних систем ці показники нижчі.

Проаналізувавши параметри роботи серцевого м'язу в осіб із різними ступенями напруження регуляторних систем, встановили достовірно нижчі показники у групі

з оптимальним функціональним станом РС (РЛШ – $6,567 \pm 1,841$ кг/м, ІРЛШ – $3,795 \pm 1,086$ кг·м/м²) порівняно з особами з помірним (РЛШ – $8,328 \pm 1,534$ кг/м, ІРЛШ – $4,434 \pm 0,803$ кг·м/м²) і вираженим (РЛШ – $9,308 \pm 2,216$ кг/м, ІРЛШ – $4,717 \pm 1,147$ кг·м/м²) напруженням РС.

Показник потужності лівого шлуночка (ПЛШ) у групі обстежених з оптимальним рівнем напруження РС у середньому становив $3,850 \pm 1,060$ Вт. Це вірогідно менше, ніж у чоловіків, у котрих виявили збільшення напруження РС ($4,276 \pm 0,732$ Вт – в осіб із помірним напруженням; $4,857 \pm 1,147$ Вт – у чоловіків із вираженим напруженням) (табл. 2).

Оскільки залучені до дослідження особи відрізнялися за зростом і масою тіла, то надалі треба було визначити відмінності за їхнім компонентним складом тіла залежно від ступеня напруження РС. Зіставивши показники, одержані в групах чоловіків, визначили вірогідне збільшення ІМТ, ВЗЖ і ВВЖ у групах із помірним і вираженим напруженням РС. Найбільші значення встановили в осіб із вираженим напруженням РС (ІМТ становив $29,778 \pm 0,880$ кг/м², ВЗЖ – $21,600 \pm 3,921$ %, ВВЖ – $5,556 \pm 1,810$ од.). Дещо меншими ці показники були в обстежених із помірним напруженням РС (ІМТ дорівнював $27,022 \pm 2,284$ кг/м², ВЗЖ – $19,322 \pm 4,747$ %, ВВЖ – $4,333 \pm 2,121$ од.). У чоловіків з оптимальним станом РС ці показники найнижчі, відповідали діапазону норми: ІМТ становив $22,881 \pm 2,422$ кг/м², ВЗЖ – $14,669 \pm 4,488$ %, ВВЖ – $2,423 \pm 1,501$ од. У групах із підвищеним ступенем напруження РС встановили достовірне ($p < 0,05$) зниження ВБМ порівняно з показником осіб з оптимальним станом РС (ВБМ у третій групі дорівнював $75,137 \pm 4,112$ %, у другій – $75,782 \pm 6,297$ %, у першій – $80,910 \pm 4,970$ %) (табл. 3).

Для визначення чинників впливу на серцево-судинну систему в осіб із різною активністю РС і різним компонентним складом тіла здійснили кореляційний аналіз між показниками центральної гемодинаміки та ПАРС, а також параметрами компонентного складу тіла. Результати наведено в таблиці 4.

У результаті кореляційного аналізу встановили, що ПАРС позитивно корелював із хвилинним об'ємом крові (сильний зв'язок, $r = 0,6975$, $p < 0,001$), серцевим індексом (середній зв'язок, $r = 0,3760$, $p = 0,012$), роботою лівого шлуночка (середній зв'язок, $r = 0,5687$, $p < 0,001$), індексом роботи лівого шлуночка (середній зв'язок, $r = 0,3955$, $p = 0,008$), потужністю лівого шлуночка (середній зв'язок, $r = 0,4313$, $p = 0,003$), частотою серцевих скорочень (середній зв'язок, $r = 0,5139$, $p < 0,001$) та ударним об'ємом (середній зв'язок, $r = 0,4979$, $p = 0,001$). Встановили також негативний кореляційний зв'язок між цим показником і загальним периферичним опором судин (середньої сили зв'язок, $r = -0,4409$, $p = 0,003$). Не визначили статистично вірогідної кореляції показників компонентного складу тіла та середнього артеріального тиску ($r = 0,2262$, $p = 0,140$), ударного індексу ($r = 0,2335$, $p = 0,127$) й питомого периферичного опору ($r = -0,2902$, $p = 0,056$).

Встановили низку значущих зв'язків між показниками серцевої діяльності та параметрами компонентного складу тіла. Так, ЧСС пов'язана з показником ІМТ (середній за силою зв'язок, $r = 0,4804$, $p = 0,001$), ВЗЖ (середній зв'язок, $r = 0,4391$, $p = 0,003$), ВВЖ (середній

Таблиця 5. Кореляційний аналіз між ПАРС і показниками компонентного складу тіла

Показник, одиниці вимірювання	ІМТ, кг/м ²	ВЗЖ, %	ВВЖ, од	ВБМ, %
ПАРС, бали	$r = 0,7729$	$r = 0,5077$	$r = 0,5696$	$r = -0,4157$
	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,005$

зв'язок, $r = 0,3923$, $p = 0,008$) і ВБМ (середній зв'язок, $r = -0,4134$, $p = 0,005$). УО корелює з показниками ІМТ (середній прямиий зв'язок, $r = 0,4915$, $p = 0,001$), ВЗЖ (середній прямиий зв'язок, $r = 0,3287$, $p = 0,029$), ВВЖ (середній прямиий зв'язок, $r = 0,3531$, $p = 0,019$) та ВБМ (середній зворотній зв'язок, $r = -0,3790$, $p = 0,011$). Виявили кореляції різних сил між ХОК і ІМТ (сильний зв'язок, $r = 0,6654$, $p < 0,001$), ВЗЖ (середній зв'язок, $r = 0,5294$, $p < 0,001$), ВВЖ (середній зв'язок, $r = 0,5046$, $p < 0,001$) та ВБМ (середній зв'язок, $r = -0,5580$, $p < 0,001$). РЛШ також пов'язана з ІМТ (середній зв'язок, $r = 0,5449$, $p < 0,001$), ВЗЖ (середній зв'язок, $r = 0,4212$, $p = 0,004$), ВВЖ (середній зв'язок, $r = 0,4082$, $p = 0,006$) і ВБМ (середній зв'язок, $r = -0,4665$, $p = 0,001$). Таку саму кількість достовірних середньої сили зв'язків встановили між ПЛШ і показниками компонентного складу тіла: ІМТ ($r = 0,4503$, $p = 0,002$), ВЗЖ ($r = 0,3167$, $p = 0,036$), ВВЖ ($r = 0,3383$, $p = 0,025$) та ВБМ ($r = -0,3694$, $p = 0,014$). Визначили, що ЗПОС пов'язаний з ІМТ зворотним середньої сили зв'язком ($r = -0,4334$, $p = 0,003$), із ВБМ – прямиим середньої сили зв'язком ($r = 0,3136$, $p = 0,038$). Досягли рівня вірогідності ($p < 0,05$) зв'язки між САТ і ВЗЖ (середньої сили зв'язок, $r = 0,3227$, $p = 0,033$), ВБМ (середньої сили зв'язок, $r = -0,3018$, $p = 0,047$). Показник ІРЛШ значущо пов'язаний з ІМТ (середньої сили зв'язок, $r = 0,3137$, $p = 0,038$) і ВБМ (середній зв'язок, $r = -0,3218$, $p = 0,033$).

Оскільки стан серцево-судинної системи залежить і від активності РС, і від компонентного складу тіла, доцільно визначити зв'язок між ними (табл. 5). Встановили, що вони тісно корелюють між собою. Позитивні кореляційні зв'язки встановлені між ПАРС та ІМТ (сильний зв'язок, $r = 0,7729$, $p < 0,001$), ВЗЖ (середній зв'язок, $r = 0,5077$, $p < 0,001$) та ВВЖ (середній зв'язок, $r = 0,5696$, $p < 0,001$). Зв'язок між ПАРС і ВБМ негативний (середньої сили зв'язок, $r = -0,4157$, $p = 0,005$).

Обговорення

Проаналізувавши показники центральної гемодинаміки в осіб із різною активністю регуляторних систем, встановили, що їхні середні значення відрізнялися. В осіб із помірним і вираженим напруженням РС більшість показників вищі, ніж у чоловіків з оптимальним функціонуванням РС. Зростання напруження регуляторних систем супроводжується підвищеною активністю симпатико-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової систем [19,21]. Тривала активація цих систем спричиняє збільшення концентрації в крові нейромедіаторів (адреналін і норадреналін) та кортизолу, що впливають на структурно-функціональний стан серцево-судинної системи [22].

Роль змін нейрогенної регуляції особливо важлива на етапі становлення захворювання, коли в більшості хворих виявляють клінічні й лабораторні ознаки ще

без структурних змін з боку серця та судинної стінки. Результатом цих змін є збільшення серцевого індексу внаслідок збільшення кількості серцевих скорочень і посилення скорочувальної активності міокарда.

ЧСС – один із показників функціонування серцево-судинної системи, що вказує на продуктивність серця. Чим нижчим є значення ЧСС, тим більша ефективність серцевої роботи [23]. Отже, у людей зі збільшенням ступеня напруження РС спостерігають погіршення продуктивності серцево-судинної системи порівняно з тими, хто має оптимальний рівень функціонування РС.

Аналізуючи показники ударного індексу та ударного об'єму в молодих чоловіків, треба зазначити, що в групах осіб із помірним і вираженим напруженням РС ці параметри більші, ніж в обстежених з оптимальним функціональним станом РС. ХОК та СІ характеризують передусім стан насосної функції серця, є похідними від ударного об'єму крові та ЧСС. У здорових тренуваних молодих людей ХОК збільшується переважно внаслідок збільшення УО, а ЧСС при цьому зменшується. Це підвищує економічність роботи серця. У нетренуваних осіб зростання ХОК відбувається передусім через збільшення ЧСС.

Ударний об'єм, ударний індекс, хвилинний об'єм крові та серцевий індекс взаємопов'язані та характеризують інтенсивність роботи серця. Збільшення цих показників вказує на збільшену кількість крові, яку серце викидає під час систоли, та кількість крові, що переміщується через систему кровообігу за одну хвилину. Згідно з законом Франка–Старлінга, збільшується сила скорочення та, відповідно, робота лівого шлуночка, що досить швидко призводить до гіпертрофії його міокарда. Таку особливість виявили в обстежених із напруженими механізмами регуляції. Отже, серце у таких осіб працює в найменш економічному режимі, і його компенсаторні можливості обмежені.

Загальний периферичний опір судин визначає навантаження на міокард лівого шлуночка. В обстежених із підвищеним напруженням функціонування РС середні значення ЗПОС і ППО нижчі порівняно з особами з оптимальним функціонуванням РС. Нижчі значення цих показників можуть бути зумовлені компенсаторними механізмами на фоні більшої роботи серця або є результатом превалювання в них активності симпатичної нервової системи.

Вазодилатуючий ефект гіперактивності симпатичної нервової системи пов'язаний із модуляцією вільнорадикального окиснення та синтезом прозапальних цитокінів, як-от фактора некрозу пухлини- α (TNF), інтерлейкінів (IL-1 α IL-6, IL-17), що ініціюють розвиток ендотеліальної дисфункції. Це супроводжується змищенням системи вазоконстрикції – вазодилатації з перевагою вазодилатації [22].

Оцінювання компонентного складу тіла в осіб із різними ступенями напруження РС показало таку закономірність: в обстежених із помірним і вираженим напруженням РС середні значення ІМТ, ВЗЖ і ВВЖ вищі порівняно з показниками чоловіків з оптимальним рівнем функціонування РС. Зіставлення одержаних значень в осіб із помірним і вираженим напруженням РС та нормативних дало підстави інтерпретувати ІМТ

як наявність зайвої маси тіла, ВЗЖ – як надмірний вміст жиру в організмі; ВВЖ відповідав допустимому рівню, але перевищував оптимальний. У групі з оптимальним рівнем функціонування РС ці показники відповідали віковій нормі.

Зауважимо, що ожиріння є одним з основних кардіо-васкулярних факторів ризику [24]. Надмірний вміст жиру в організмі призводить до збільшеного ударного об'єму лівого шлуночка, а отже збільшення ХОК, порожнини лівого шлуночка та підвищеного тиску наповнення [25]. наслідком цього є збільшення маси міокарда лівого шлуночка, тобто його гіпертрофія, та формування діастолічної та/або систолічної дисфункції. Крім того, ожиріння додатково активує симпто-адреналову та ренін-ангіотензин-альдостеронову системи, що мають негативний вплив на серцево-судинну систему [26].

Цей взаємозв'язок підтверджено кореляційними зв'язками, що встановили під час нашого дослідження. Отже, зростання напруженості регуляторних систем супроводжується додатковим навантаженням на серцево-судинну систему, і це пов'язано з превалюванням активності симпатичної нервової системи та збільшенням вмісту жиру в організмі.

Висновки

1. Вивчивши стан регуляторних систем на основі ПАРС у молодих чоловіків, встановили: при збільшенні ступеня напруженості РС зростають показники центральної гемодинаміки порівняно з особами з оптимальним станом РС.
2. При помірному та вираженому напруженні РС серцево-судинна система працює інтенсивніше, а при оптимальному рівні функціонування РС її діяльність менш енергозатратна. Отже, серцево-судинна система потенційно може зазнавати істотних негативних змін, коли збільшується ступінь напруження механізмів регуляції.
3. Для більшості показників центральної гемодинаміки встановлено достовірні прямі кореляційні зв'язки з ПАРС і параметрами компонентного складу тіла. Крім того, визначено кореляційні зв'язки між ПАРС і компонентним складом тіла.
4. ПАРС може бути використаний як предиктор для раннього виявлення кардіометаболічних ризиків, особливо в осіб зі змінним складом тіла.

Перспективи подальших досліджень. Пряма залежність між ступенем напруженості РС і показниками центральної гемодинаміки обґрунтовує необхідність наступних досліджень, що присвячені вивченню можливості сповільнення розвитку серцево-судинних захворювань шляхом переходу від одного функціонального стану до іншого за допомогою індивідуальних заходів, спрямованих на корекцію нейровегетативної регуляції.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 17.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 29.05.2024

Відомості про авторів:

Крічфалушій О. П., д-р філософії, доцент каф. фізіології та патофізіології медичного факультету № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6326-5178

Немеш М. І., д-р філософії, доцент каф. фізіології та патофізіології медичного факультету № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8044-7053

Сливка Я. І., канд. мед. наук, доцент каф. фізіології та патофізіології медичного факультету № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9742-1906

Савка Ю. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізіології та патофізіології медичного факультету № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0003-0052-8537

Паламарчук О. С., д-р філософії, доцент каф. фізіології та патофізіології медичного факультету № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9742-1906

Фекета В. П., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фізіології та патофізіології медичного факультету № 2, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4951-4040

Information about the authors:

Krichfalushii O. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty No. 2, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Nemesh M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty No. 2, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Slyvka Ya. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty No. 2, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Savka Yu. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty No. 2, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Palamarchuk O. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty No. 2, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Feketa V. P., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty No. 2, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

References

- Russo B, Menduni M, Borboni P, Picconi F, Frontoni S. Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance-The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5187. doi: 10.3390/ijms22105187
- Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):170. doi: 10.1186/s12933-021-01356-w
- Messina G, Valenzano A, Moscatelli F, Salerno M, Lonigro A, Esposito T, et al. Role of Autonomic Nervous System and Orexinergic System on Adipose Tissue. *Front Physiol.* 2017;8:137. doi: 10.3389/fphys.2017.00137
- Pandit R, Beerens S, Adan RA. Role of leptin in energy expenditure: the hypothalamic perspective. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(6):R938-R947. doi: 10.1152/ajpregu.00045.2016
- Hall ME, Cohen JB, Ard JD, Egan BM, Hall JE, Lavie CJ, et al. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2021;78(5):e38-e50. doi: 10.1161/HYP.0000000000000202
- Hall ME, Hall JE. Pathogenesis of hypertension. In: *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Elsevier; 2018. p. 33-51. doi: 10.1016/B978-0-323-42973-3.00005-6
- Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinina J, George E, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol.* 2012;2(4):2393-442. doi: 10.1002/cphy.c110058
- Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res.* 2015;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
- Fidan-Yaylali G, Yaylali YT, Erdogan Ç, Can B, Senol H, Gedik-Topçu B, et al. The Association between Central Adiposity and Autonomic Dysfunction in Obesity. *Med Princ Pract.* 2016;25(5):442-8. doi: 10.1159/000446915
- Smoljo T, Stanić I, Sila S, Kovačić U, Crnošija L, Junaković A, et al. The Relationship between Autonomic Regulation of Cardiovascular Function and Body Composition. *J Obes Metab Syndr.* 2020;29(3):188-97. doi: 10.7570/jomes20041
- Hillebrand S, de Mutsert R, Christen T, Maan AC, Jukema JW, Lamb HJ, et al. Body fat, especially visceral fat, is associated with electrocardiographic measures of sympathetic activation. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(6):1553-9. doi: 10.1002/oby.20709
- Shauri A, Varghese J, Zainab U, Dawoud O, Bagchi S, Diab F. The association between obesity and the functions of the autonomic nervous system in young adults. *International Journal of Health Sciences.* 2022;6(S4):11353-76. doi: 10.53730/ijhs.v6nS4.11048
- Lambert EA, Straznicki NE, Dixon JB, Lambert GW. Should the sympathetic nervous system be a target to improve cardiometabolic risk in obesity? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(2):H244-58. doi: 10.1152/ajpheart.00096.2015
- Cvijetic S, Macan J, Boschiero D, Ilich JZ. Body fat and muscle in relation to heart rate variability in young-to-middle age men: a cross sectional study. *Ann Hum Biol.* 2023;50(1):108-16. doi: 10.1080/03014460.2023.2180089
- Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* 2018;15(3):235-45. doi: 10.30773/pi.2017.08.17
- Slyvka YI, Feketa VP, Virah MV, Nemesh MI, Kentesh OP. Comprehensive assessment of autonomic dysfunction in patients with asthma using the regulatory systems activity index. *Wiad Lek.* 2017;70(6 pt 1):1061-6. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
- Leonteva Z. [The calculation of adaptation potential, the evaluation of adaptation abilities of the body and the health level of students of Lviv National Medical University by Danylo Halytsky]. *Proc Shevchenko Sci Soc. Medical sciences.* 2017;47:64-70. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pntsh_lik_2016_47_10
- Marushko YV, Hyshchak TV. Pokaznyky variabelnosti sertshevoho rytmu v otsiniuvanni adaptatsiynykh protsesiv [Indicators of heart rate variability in assessment of adaptation processes]. *Health of Ukraine.* 2015;0(2):45-6. Ukrainian. Available from: [https://health-ua.com/article/6818-pokazniki-variabelnost-sertcevo-go-ritmu-v-otcnyuvann-adaptatsiynykh-protcesiv](https://health-ua.com/article/6818-pokazniki-variabelnost-sertsevo-go-ritmu-v-otcnyuvann-adaptatsiynykh-protcesiv)
- Ivanchykova SM. [Bioimpedance analysis component of body composition of university students in the process of fitness]. *Naukovi Chasopys Dragomanov Ukrainian State University.* 2016;0(1):13-6. Ukrainian. Available from: <http://enpuir.npu.edu.ua/handle/123456789/13981>
- Tkachyshyna NY. [Analysis of variability data of heart rhythm in the workers of locomotive brigades depending on the experience of the work]. *Actual problems of transport medicine.* 2017;0(3):83-91. Ukrainian. Available from: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/140171/11Tkachishyna.pdf?sequence=1>
- Hryniv OI. [Ways to improve the results of treatment of arterial hypertension stage I-II: substantiation of the possibilities of using magnesium drugs and psychoemotional correction] [dissertation on the Internet]. *Ivano-Frankivsk: Ivano-Frankivsk National Medical University;* 2020 [cited 2024 Jun 11]. Ukrainian. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/en/searchdoc/0420U101870/>
- Vadzyuk SN, Huk VO, Tabas PS. [Functional capabilities of the cardiovascular system and stress resistance of individuals with different heat sensitivity]. *Fiziol Zh.* 2023;69(3):25-30. Ukrainian. doi: 10.15407/fz69.03.024
- Khyts AR. ISH 2020: onovleni klinichni rekomendatsii, nova klasyfikatsiia arterialnoi hipertenzii ta sproshchena klasyfikatsiia kardiovaskularnoho ryzkyu [Updated clinical recommendations, new classification of arterial hypertension and simplified classification of cardiovascular risk]. *Ukrainian medical journal [Internet].* 2020 Jun 16:1-3. Ukrainian. Available from: www.umj.com.ua/uk/publikatsiia-180785-ish-2020-onovleni-klinichni-rekomendatsiiji-nova-klasifikatsiia-arterialnoyi-gipertenzii-ta-sproshchena-klasifikatsiia-kardiovaskulyarnogo-rizyku
- Gorbachova VV, Plegutsa OI. [Obesity and cardio-vascular disorders: review]. *Family medicine.* 2020;0(3):47-51. Ukrainian. Available from: <https://family-medicine.com.ua/2412-8708/article/download/211860/211947/477356>
- Mishchenko LA. Arterialna hipertenzia: komorbidnist i suputni zakhvoriuvannia [Arterial hypertension: comorbidity and associated diseases]. *Health of Ukraine.* 2021;0(3):43. Ukrainian. Available from: <https://health-ua.com/article/66572-arterialna-gipertenzia-komorbidnist-suputnizakhvoriuvannia>

Якість життя, нейрогуморальний статус і фізична працездатність у підлітків із синусовою тахікардією

О. Г. Іванько^{id}*^{A,C,D}, А. В. Товма^{id}^B, О. В. Соляник^{id}^C, В. А. Дейнега^{id}^B, М. В. Пацера^{id}^E,
І. В. Пашченко^{id}^F, В. Я. Підкова^{id}^F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

підлітки, синусова тахікардія, IST, Холтер ЕКГ, варіабельність кардіоритму, артеріальний тиск, гормональний статус, якість життя, фізична працездатність, фізична терапія та реабілітація.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 4(145).
С. 282-287

*E-mail:
ivanko.o.g@zsmu.edu.ua

Різноманітність причин, умов і прогнозу синусової тахікардії (СТ) обґрунтували доцільність дослідження для оцінювання якості життя, стану фізичної працездатності та нейрогуморального статусу, а також перебігу СТ у підлітків віком 17 років порівняно з однолітками без порушень серцевого ритму.

Мета роботи – дослідити особливості нейрогуморального статусу, стану здоров'я та фізичну працездатність у підлітків обох статей віком 17 років, у яких під час профілактичного обстеження за умов добової реєстрації серцевого ритму виявлена синусова тахікардія.

Матеріали і методи. До відкритого проспективного дослідження залучено 165 підлітків (74 юнаки і 91 дівчина), середній вік – $17,5 \pm 0,5$ року. У 12 юнаків і 19 дівчат, які вважали себе здоровими, під час добового моніторингу за Холтером визначили підвищення середньої частоти серцевого ритму (ЧСС) протягом доби більше ніж 90 на хвилину. Всіх дітей обстежили за програмою, що включала добовий моніторинг артеріального тиску, визначення варіабельності ЧСС, сироваткових концентрацій основних гормонів, ендотеліну та копептину. Стан здоров'я оцінювали за анкетною SF-36, а фізичну працездатність у динаміці восьмимісячної програми фізичної реабілітації (заняття на велотренажері) – за тестом PWC₁₇₀.

Результати. На тлі СТ у підлітків обох статей виявили ознаки гіперсимпатикотонії та гуморальної дисрегуляції синусового вузла, артеріальної гіпертензії 1 ступеня, збільшення вмісту естрадіолу та остеокальцину в крові зі зниженням реніну в дівчат. СТ асоційована з низькою фізичною працездатністю підлітків. Встановили, що після її відновлення СТ припинилась.

Висновки. Під час профілактичного обстеження з виконанням кардіомоніторингу за Холтером 165 підлітків (середній вік – 17,5 року), які вважали себе здоровими, у 12 (16,6 %) юнаків і 19 (22,9 %) дівчат виявлено підвищення добової ЧСС понад 90 на хвилину. За даними клінічного дослідження, їхній стан відповідав міжнародному класифікатору IST, тобто неприйнятній для здорового стану СТ. IST характеризувалась гіперсимпатикотонічним типом дисрегуляції синусового вузла, у юнаків – артеріальною гіпертензією 1 ступеня, відхиленнями становлення статевого дозрівання, у дівчат – з підвищенням сироваткового вмісту загального естрадіолу, остеокальцину та з низьким рівнем вільного реніну, а також зниженням якості життя за показниками рольового функціонування, згідно з результатами опитування за анкетною SF-36. IST в обстежених перебігала на тлі зниженої фізичної працездатності за тестом PWC₁₇₀. Виконання протягом 8 місяців програми фізичної реабілітації, зокрема занять на велотренажері, сприяло покращенню фізичної працездатності за тестом PWC₁₇₀ з початкового рівня $8,6 \pm 1,9$ кгм/хв на кг маси тіла до $12,8 \pm 2,1$ кгм/хв на кг у дівчат ($p = 0,08$) та з $13,2 \pm 1,5$ кгм/хв на кг до $15,9 \pm 1,6$ кгм/хв на кг маси тіла у юнаків ($p > 0,1$), а також припиненню тахікардії у підлітків з IST.

Keywords:

adolescents, sinus tachycardia, IST, Holter ECG, heart rate, blood pressure, hormonal status, quality of life, work capacity, physical medicine and rehabilitation.

Zaporozhye Medical Journal.
2024;26(4):282-287

Quality of life, neuro-humoral status and physical performance in adolescents with sinus tachycardia

O. H. Ivanko, A. V. Tovma, O. V. Solianyk, V. A. Deineha, M. V. Patsera, I. V. Pashchenko, V. Ya. Pidkova

The variety of causes, conditions and prognosis of sinus tachycardia (ST) had determined the study examining the quality of life, neurohumoral status as well as ST course in 17-year-old adolescents compared to their peers without heart rhythm disorders.

The aim was to study neurohumoral status, quality of life and physical performance in adolescents of both sexes, aged 17 years with diagnosed ST during preventive examination using 24-hour ECG monitoring.

Materials and methods. In the open prospective study, 165 adolescents (74 boys and 91 girls) with a mean age of 17.5 ± 0.5 years were enrolled. 24-hour ECG monitoring showed increased heart rate >90 bpm in 12 boys and 19 girls considered themselves healthy. All the children were examined according to a program including 24-hour blood pressure monitoring, heart rate variability, serum concentrations of the main hormones, endothelin and copeptin. Health-related quality of life was measured by the SF-36 questionnaire. A physical work capacity test (PWC₁₇₀) on a bicycle ergometer was evaluated in an 8-month physical rehabilitation program.

Results. Adolescents of both sexes with ST were hypersympathicotonic with humoral dysregulation of the sinoatrial node, grade I arterial hypertension, elevated blood levels of estradiol and osteocalcin and low renin in females. ST in adolescents was associated with reduced physical performance, the restoration of which was accompanied by ST termination.

Conclusions. The examination of the 165 adolescents with the mean age of 17.5 years who considered themselves healthy has revealed 12 (16.6 %) males and 19 (22.9 %) females with ST and mean 24-hour heart rate >90 bpm. The children have been clinically diagnosed with inappropriate ST based on international classification, that were inadequate to healthy state. ST was accompanied by hypersympathicotonic type of sinoatrial node humoral dysregulation, grade I arterial hypertension in boys, abnormal pubertal development in girls with elevated blood levels of total estradiol and osteocalcin and low free renin levels, lowered levels

of quality of life on role functioning of the SF-36 questionnaire. Adolescents with ST had lower performance in the PWC₁₇₀ tests. The completion of the 8-week physical rehabilitation program via stationary cycling exercises has resulted in improved physical performance based on the PWC₁₇₀ test from baseline levels of 8.6 ± 1.9 kgm/min per kg body weight to 12.8 ± 2.1 kgm/min per kg in girls ($p = 0.08$) and from 13.2 ± 1.5 kgm/min to 15.9 ± 1.6 kgm/min per kg body weight in boys ($p > 0.1$), that was accompanied by ST termination.

Синусова тахікардія (СТ) – доволі поширене явище у практичній діяльності лікарів. У багатьох випадках її можна пояснити захворюванням, що спричиняє збільшення частоти генерації імпульсів синусового вузла щодо скорочень серця. Разом із тим, виявлення тривалої СТ у спокої людини без зрозумілих фізіологічних або патологічних тригерів може становити спектр і норми, і патології. СТ має бути визначена або як синдром певного захворювання (наприклад, шоку, анемії, інфекції з лихоманкою та без неї, постковідного синдрому, гіпертиреозу, тромбоемболії легеневої артерії тощо), або має бути пов'язана з кількома остаточно не з'ясованими нейровегетативними станами (як-от синдром постуральної тахікардії) [1].

Нині СТ частіше визначають за допомогою ЕКГ як частоту серцевих скорочень (ЧСС) більше ніж 100 за 1 хвилину у стані спокою. Умова висновку саме про СТ – наявність незмінених комплексів QRS і постійна наявність звичайних за формою та тривалістю зубців Р у всіх відведеннях ЕКГ. Найточніше СТ можна визначити за допомогою тривалої реєстрації ЕКГ за принципом Холтера. Доведено, що в разі реєстрації ЧСС впродовж доби при СТ середня добова частота пульсу дорівнює або перевищує 90 на хвилину [2].

Якщо тимчасове прискорення ЧСС під час фізичних і психологічних навантажень зрозуміле, то ЧСС понад норму у стані спокою все ж є нетиповим станом для здорової людини. Відсоток дорослих людей із частотою серцевих скорочень понад 90–100 ударів на хвилину, за даними популяційних досліджень, становить від 2,1 % до 4,6 % [2,3]. Таку ЧСС визначають частіше у жінок. Втім, ці дані не остаточно, оскільки до досліджень залучали різних пацієнтів – і з симптомами, і без них.

Під час наших спостережень доволі часто виявляли СТ на ЕКГ, що здійснили з різних причин в міських дитячих лікарнях м. Запоріжжя. За результатами обстежень 1548 підлітків обох статей віком 17 років, частота СТ на час дослідження становила 13,5 % у 2020–2021 та 13,7 % у 2022–2023 році.

У переважній більшості пацієнтів СТ має безсимптомний перебіг. Цей стан умовно визначили як «прийнятну СТ» – симптомокомплекс, з яким лікарю треба «погоджуватись», якщо немає очевидних причин, а отже і показань для лікування [1]. Синдроми, коли СТ супроводжується загальними та кардіоваскулярними симптомами (насамперед відчуттям неприємного серцебиття), трапляються рідше, ніж «доброякісні» стани, коли ознак СТ немає. Як такі «симптоматичні» стани визначають синдром постуральної ортостатичної тахікардії (POTS) і так звану «неприйнятну» (inappropriate) СТ (IST) [3].

Механізми, що призводять до IST, остаточно не встановлено, але визначили кілька основних патофізіологічних станів, що можуть спричинити цей синдром: підвищений автоматизм синусового вузла, бета-адренергічну гіперчутливість, зниження парасимпатичної активності та порушення нейрогуморальної

модуляції. IST може бути спричинена і фізіологічним, і емоційним впливом, а POTS зазвичай індукована ортостатичним стресом [3].

Різноманітність причин, умов і прогнозу СТ обґрунтували доцільність дослідження для оцінювання якості життя, стану фізичної працездатності та нейрогуморального статусу, а також перебігу СТ у підлітків віком 17 років порівняно з однолітками без порушень серцевого ритму.

Мета роботи

Дослідити особливості нейрогуморального статусу, стану здоров'я та фізичну працездатність у підлітків обох статей віком 17 років, у яких під час профілактичного обстеження за умов добової реєстрації серцевого ритму виявлена синусова тахікардія.

Матеріали і методи дослідження

У відкритому проспективному дослідженні взяли участь 165 підлітків (74 юнаки і 91 дівчина), середній вік – $17,5 \pm 0,5$ року. Обстежені хотіли займатися оздоровчим фітнесом у тренінговому центрі за місцем навчання, зокрема відвідувати тренування на велотренажері. Усім підліткам здійснили медичне обстеження як спортсменам-початківцям.

Під час загальноклінічного дослідження суттєвих скарг не виявили. Спеціальне опитування передбачало пошук можливого впливу психологічно несприятливих подій і фізичного перевантаження, а також вживання кави та енергетичних напоїв у день обстеження. Фізичний розвиток дітей задовільний за показниками зросту, обводу голови та талії. Надлишкову масу тіла (індекс маси тіла $25,0\text{--}29,9$ кг/м²) мали 14 дівчат і 4 юнаки, ожиріння аліментарно-конституціонального ґенезу (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²) діагностували у 9 дівчат і 2 юнаків.

Під час дослідження рівня фізичної працездатності за класичним тестом PWC₁₇₀ Валунда–Шестранда встановили, що її середній рівень у юнаків дорівнював $13,3 \pm 1,8$ кгм/хв на кг маси тіла, у дівчат – $8,2 \pm 2,4$ кгм/хв на кг маси тіла. Ці невисокі результати обґрунтовані гіподинамією, а також тим, що обстежені не відвідували заняття фізичною культурою. Підліткам запропонували заняття медичним фітнесом шляхом використання частини часу, відведеного на університетський курс фізичного виховання. Ці заняття відвідували більшість підлітків, залучених до дослідження.

Клінічний лабораторний скринінг, що здійснили підліткам, не виявив відхилень лабораторних показників. Середній рівень гемоглобіну становив $145,8 \pm 2,4$ г/л у юнаків, $132,2 \pm 2,8$ г/л у дівчат; рівень глюкози крові – $4,8\text{--}5,4$ ммоль/л; холестерину – $3,9 \pm 0,3$ ммоль/л; β-ліпопротеїдів – $32,5 \pm 1,8$ од.; креатиніну – $102,2 \pm 4,0$ ммоль/л. Ознак порушення функції щитоподібної залози або інших ендокринних залоз підлітки не мали.

Усі обстежені мали достатній рівень інтелектуально-го розвитку й успішно навчалися в університеті.

Із залучених до дослідження юнаків і дівчат сформували групу тих, у кого випадково під час моніторингу за Холтером визначили підвищення ЧСС протягом доби більше ніж 90 на хвилину, а також групу дітей без тахікардії. Надалі їх порівнювали за програмою, що включала добовий моніторинг артеріального тиску (АТ), ЧСС із реєстрацією варіабельності показників за стандартними технологіями, які запрограмовані в електронному пристрої Cardio Tens (Meditech Ltd, Угорщина). Вивчали часові, частотні та хвильові показники кардіоритму.

Загалом за добу кожній дитині у звичайних побутових умовах виконали 56 вимірювань із розподілом на денний і нічний час. З використанням імуноферментних методів вивчили сироваткові концентрації статевих гормонів (тестостерону й естрадіолу), а також окремих біологічно активних речовин так званого кардіологічного пулу (ендотеліну та копептину), антистресорних гормонів (кортикостерону та вільного реніну). Показник, що характеризує обмін Ca^{++} , – остеокальцин. PIVKA-II (протеїн, що виникає при дефіциті вітаміну К) визначав прихований дефіцит водо- та жиророзчинних вітамінів.

Під час досліджень використали ІФА-набори контролю-вимірювальних тестів: Estradiol Test System Monobind Inc., USA; Testosterone Test System Monobind Inc., USA; Big Endothelin 1 ELISA kit, Biomedica Gruppe, USA; Human Renin (REN) ELISA Kit, CCC, USA; Copeptin Human-EIA Kit, Phoenix Pharmaceuticals Inc. Philippines. Концентрацію PIVKA II визначали за допомогою Kit ELISA 248957 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., China), остеокальцин – за тестом N-MID® Osteocalcin ELISA (U.K.).

Самооцінювання якості життя (ЯЖ) здійснили за процедурою заповнення анкети SF-36. Оцінювали такі компоненти: загальний стан здоров'я (General Health – GH) і перспективи його поліпшення; фізичне функціонування (Physical Functioning – PF); рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP); рольове функціонування, спричинене емоційним станом (Role-Emotional Functioning – RE); соціальне функціонування (Social Functioning – SF); інтенсивність болю (Bodily pain – BP); життєва активність (Vitality – VT); психічне здоров'я (Mental Health – MH).

Дизайн дослідження передбачав повторне обстеження підлітків через 8 місяців після першого, яке мало на меті встановити загальну динаміку порушень серцевого ритму.

Для статистичного опрацювання даних застосували комп'ютерну програму Statistica 13 (StatSoft Inc., USA, № JРZ8041383130ARCN10-J). Обраховували середнє значення та його середньоквадратичну похибку ($M \pm m$). Статистичні розбіжності після перевірки нормальності розподілу за методикою Шапіро–Вілка оцінювали за критерієм Стюдента для малих незалежних вибірок з обрахунком вірогідності похибки щодо відхилення від «0»-гіпотези, яка не повинна перевищувати 5 % ($p \leq 0,05$).

Результати

У результаті дослідження за Холтером середньодобову ЧСС більше ніж 90 на хвилину виявили у 12 (16,6 %)

юнаків (з-поміж 72 обстежених) і 19 (22,9 %) дівчат (із 83, які залучені). Надалі стан цих осіб порівнювали з показниками дітей із нормальним серцевим ритмом. Характеристика варіабельності серцевого ритму (BCP) наведена в *таблиці 1*.

Визначили, що тахікардія синусового ґенезу тривала переважно вдень (з 6 до 22 годин). У нічний час середня ЧСС, асоційована з денною тахікардією, менш помітна, але достовірно перевищувала показники у групах порівняння і юнаків, і дівчат. Максимальна частота серцевих скорочень впродовж доби ($170,3 \pm 6,7$ уд./хв) зареєстрована в дівчат із СТ. Мінімальні значення пульсу майже однакові в усіх групах спостереження і становили 38–47 за хвилину незалежно від статі.

Часовий аналіз BCP показав: загальна добова варіабельність кардіоритму за показниками SDANN і SDNN нижча у підлітків із СТ. Це відповідає переважанню активності симпатичного контуру регуляції синусового вузла над парасимпатичним. Низький (передусім у юнаків) частотний показник HF свідчить про певний дефіцит контролю блукаючого нерва на серцевий ритм у юнаків із СТ, що на тлі низького показника LF, який відповідає інтенсивності впливу обох (симпатичної та парасимпатичної) ланок вегетативної нервової системи, та дисбалансу співвідношення LF/HF потужностей високочастотної складової до низькочастотної підтверджують гіперсимпатикотонічний варіант роботи синусового вузла у підлітків із СТ. Відповідає це припущення і значному зменшенню показника рNN 50 %, але він залежить не тільки від вегетативного тону, але й від гуморальної регуляції функції саме пейсмейкера серцевого ритму.

Суттєві порушення з боку вегетативної системи, притаманні стану СТ у підлітків, виявлені під час дослідження показників добового моніторингу АТ (*табл. 2*). Визначили, що і в юнаків, і в дівчат із СТ середні денні значення систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) перевищували показники групи порівняння. Зазначимо, що на тлі СТ у юнаків виявлено підвищення АТ, яке досягало в денний час 95 перцентила та відповідало гіпертензії 1 ступеня. У дівчат із СТ також визначена тенденція до гіпертензії вдень із перевищенням 90 перцентила. Втім, значення САТ і ДАТ у підлітків обох статей у нічний час у жодному випадку не досягали ступеня гіпертензії ані в основній, ані в групі порівняння.

Пубертатний період у дітей дуже часто призводить до дисфункціональних порушень з боку гормональної системи регуляції гомеостазу. Тому надалі дослідили вміст гормонів й окремих біологічно активних сполук у сироватці крові підлітків для пошуку асоціацій їх порушень зі станом СТ. Порівняли рівні статевих гормонів (загального естрадіолу та тестостерону) у юнаків і дівчат, а також кортикостерону, реніну, ендотеліну та копептину як біологічно активних речовин, що відповідають за стан серцево-судинної системи, остеокальцину як універсального адаптогена та PIVKA-II як інтегративного показника забезпеченості організму вітаміном К. Результати дослідження наведено у *таблиці 3*.

Отже, в основному середні параметри, встановлені в обстежених, відповідали межах нормальних значень, що наведені виробниками тестів. Виняток – рівень вільного реніну; його сироваткові концентрації в обстежених

Таблиця 1. Показники ВСР у підлітків залежно від середньої добової ЧСС, М ± т

Показник, одиниці вимірювання	Юнаки, n = 42			Дівчата, n = 66		
	ЧСС <90 уд./хв, n = 30	ЧСС >90 уд./хв, n = 12	p	ЧСС <90 уд./хв, n = 47	ЧСС >90 уд./хв, n = 19	p
ЧСС день, уд./хв	78,4 ± 1,4	95 ± 1,4	<0,05	81,7±0,87	97,4±1,0	<0,05
ЧСС ніч, уд./хв	58,3 ± 1,5	66,5 ± 2,4	<0,05	48,0 ± 1,6	71 ± 1,2	<0,05
ЧСС середня, уд./хв	73,8 ± 1,1	89,7 ± 1,4	<0,01	81,5 ± 4,2	91,6 ± 2,2	<0,05
ЧСС max, уд./хв	161,0 ± 7,7	162,0 ± 2,6	>0,1	149,1 ± 7,6	170,3 ± 6,7	<0,05
ЧСС min, уд./хв	38,0 ± 1,5	47,3 ± 2,9	>0,1	46,4 ± 2,3	44,6 ± 2,3	<0,1
SDANN	274,5 ± 20,2	222,2 ± 28,5	>0,1	195,5 ± 16,8	188,4 ± 15,1	>0,1
SDNN	99,0 ± 6,1	76,5 ± 7,2	0,06	86,4 ± 7,3	62,5 ± 3,3	<0,02
NN загалом	77426,0 ± 69,1	119332,0 ± 298,1	<0,05	102824,0 ± 516,7	107243,0 ± 7703,0	>0,5
PNN 50 %	24,7 ± 2,2	13,3 ± 1,8	<0,05	22,3 ± 2,5	11,2 ± 1,9	<0,01
RR всього	84516,8 ± 6112,4	121921,0 ± 2002,0	<0,01	108065,0 ± 25334,0	121190,0 ± 4350,0	<0,05
RR середня	1626,0 ± 312,9	710,3 ± 11,3	<0,05	810,4 ± 26,0	817,0 ± 108,1	>0,1
ЧМSSD, мс	75,6 ± 11,2	41,8 ± 3,7	>0,1	54,6 ± 4,9	38,0 ± 3,6	<0,02
LF	2197,4 ± 188,4	1182,2 ± 317,7	<0,05	1327,6 ± 97,1	1465,5 ± 87,6	>0,5
HF	1241,9 ± 101,4	488,3 ± 120,8	<0,05	1082,0 ± 265,3	808,4 ± 80,7	>0,5
LF/HF	1,80 ± 0,09	2,30 ± 0,08	<0,05	1,60 ± 0,13	2,10 ± 0,14	>0,1

Таблиця 2. Показники добового моніторингу АТ у підлітків залежно від добової ЧСС, М ± т

Показник, одиниці вимірювання	Юнаки, n = 42			Дівчата, n = 66		
	ЧСС <90 уд./хв, n = 30	ЧСС >90 уд./хв, n = 12	p	ЧСС <90 уд./хв, n = 47	ЧСС >90 уд./хв, n = 19	p
Середній САТ, мм рт. ст., день	131,7 ± 0,7	145,0 ± 5,4	<0,001	128,9 ± 1,0	132,6 ± 2,3	<0,05
Max САТ, мм рт. ст., день	162,8 ± 1,2	171,0 ± 3,9	<0,05	163,4 ± 1,5	161,4 ± 3,2	>0,1
Min САТ, мм рт. ст., день	101,0 ± 0,8	110,6 ± 1,2	<0,001	100,8 ± 0,9	112,1 ± 2,5	<0,01
Середній ДАТ, мм рт. ст., день	72,3 ± 0,6	108,0 ± 5,2	<0,001	70,4 ± 0,6	82,8 ± 1,2	<0,01
Max ДАТ, мм рт. ст., день	97,3 ± 1,2	142,1 ± 4,2	<0,0001	101,2 ± 1,0	108,0 ± 2,2	<0,05
Min АТ, мм рт. ст., день	49,1 ± 0,6	103,4 ± 3,1	<0,01	50,0 ± 0,7	62,0 ± 1,4	<0,05
Середній САТ мм рт. ст., ніч	119,7 ± 0,9	124,6 ± 3,0	>0,1	114,7 ± 2,0	116,8 ± 2,5	>0,1
Max САТ, мм рт. ст., ніч	141,3 ± 1,4	142,1 ± 4,2	>0,1	139,0 ± 1,5	134,3 ± 2,1	>0,1
Min САТ мм рт. ст., ніч	101,2 ± 0,9	103,4 ± 3,1	>0,1	100,2 ± 1,0	102,9 ± 3,3	>0,1
Середній ДАТ, мм рт. ст., ніч	68,9 ± 1,0	62,5 ± 1,0	>0,05	63,1 ± 0,5	67,2 ± 2,9	>0,05
Max ДАТ, мм рт. ст., ніч	79,9 ± 1,0	78,9 ± 2,2	>0,1	81,1 ± 0,6	83,7 ± 1,7	>0,1
Min ДАТ, мм рт. ст., ніч	47,6 ± 0,8	43,4 ± 1,7	>0,1	48,9 ± 1,6	54,3 ± 2,3	>0,05

Таблиця 3. Порівняльна характеристика гормонального статусу підлітків із нормальним добовим серцевим ритмом і СТ

Показник	Референтні значення, за даними виробників ІФА, одиниці вимірювання	Юнаки, n = 72			Дівчата, n = 83		
		ЧСС <90 уд./хв, n = 60	ЧСС >90 уд./хв, n = 12	p	ЧСС <90 уд./хв, n = 64	ЧСС >90 уд./хв, n = 19	p
Естрадіол загальний, чоловіча стать	42–277 нг/мл	88,9 ± 5,6	91,5 ± 8,3	>0,1	–	–	–
Естрадіол загальний, жіноча стать	58–480 нг/мл	–	–	–	185,8 ± 19,4	286,6 ± 52,1	<0,05
Тестостерон, чоловіча стать	275–875 пг/мл	410,0 ± 25,0	480,0 ± 51,57	>0,1	–	–	–
Тестостерон, жіноча стать	23–75 пг/мл	–	–	–	70,0 ± 8,9	50,0 ± 4,2	>0,1
Ендотелін	0–10 нг/мл	5,3 ± 0,7	3,8 ± 1,3	>0,1	5,0 ± 0,6	5,0 ± 1,2	>0,1
Кортикостерон	6,5–31,1 нг/мл	70,7 ± 2,7	78,2 ± 4,4	>0,1	60,0 ± 2,0	61,3 ± 5,3	>0,1
Вільний ренін	7,5–42,3 нг/мл	122,5 ± 15,4	120,1 ± 14,6	>0,1	87,7 ± 4,7	58,5 ± 11,3	<0,01
Колетин	0,12–2,79 нг/мл	3,4 ± 0,3	3,4 ± 0,5	>0,9	2,1 ± 0,2	2,4 ± 0,5	>0,1
PIVKA	0,3–2,0 нг/мл	1,3 ± 0,2	1,27 ± 0,4	>0,1	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,2	>0,1
Остеокальцин	2–22 нг/мл	26,7 ± 1,2	22,4 ± 1,9	>0,1	17,6 ± 0,7	22,9 ± 2,0	<0,05

підлітків перевищували рекомендовані референтні дані, при цьому найнижчі значення зафіксовані в дівчат із СТ. Ця особливість гормонального статусу дівчат у пізньому пубертаті поєднана з вищими рівнями загального естрадіолу, як-от у групі СТ.

Під час дослідження не зафіксовано суттєві скарги підлітків на стан здоров'я та самопочуття. Однак, як показало детальніше спостереження, певні відхилення

від нормального стану все ж були. Особистісну оцінку ЯЖ підлітки надали після анкетування (табл. 4).

Згідно з результатами анкетування за SF-36, статистично значущі відмінності встановили в юнаків щодо їхнього рольового функціонування, пов'язаного із фізичним станом (RP), та інтенсивності болю (BP). Ці показники (табл. 4) нижчі в асоціації зі станом СТ. Водночас ці підлітки характеризували себе як «життєво

Таблиця 4. Особиста оцінка якості життя підлітками за анкетой SF-36

Показники, %	Юнаки, n = 72			Дівчата, n = 83		
	ЧСС <90 уд./хв, n = 60	ЧСС >90 уд./хв, n = 12	p	ЧСС <90 уд./хв, n = 64	ЧСС >90 уд./хв, n = 19	p
Загальний стан здоров'я (GH)	75,3 ± 2,1	79,2 ± 4,2	>0,1	72,4 ± 1,8	76,9 ± 3,0	>0,1
Фізичне функціонування (PF)	97,9 ± 0,4	98,3 ± 0,8	>0,1	93,0 ± 1,2	93,7 ± 1,7	>0,1
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP)	97,1 ± 1,3	83,3 ± 9,2	<0,05	85,0 ± 3,0	81,5 ± 4,9	>0,1
Рольове функціонування, спричинене емоційним станом (RE)	83,4 ± 3,6	83,3 ± 12,4	>0,1	78,0 ± 2,6	62,6 ± 7,8	<0,05
Соціальне функціонування (SF)	89,9 ± 1,7	91,7 ± 3,1	>0,1	88,3 ± 1,8	86,4 ± 4,4	>0,1
Інтенсивність болю (BP)	91,4 ± 1,3	75,8 ± 3,9	<0,01	83,6 ± 2,1	83,7 ± 4,1	>0,1
Життєва активність (VT)	66,0 ± 1,7	75,0 ± 3,9	=0,05	60,7 ± 1,6	61,1 ± 3,8	>0,1
Психічне здоров'я (MH)	72,3 ± 1,5	76,7 ± 2,6	>0,1	67,7 ± 1,5	66,1 ± 3,8	>0,1

активніших» (VT), ніж представники групи порівняння; це має певні риси психічної ажитатії. У дівчат із СТ встановлено достовірно нижчі, ніж у групі порівняння, показники анкети щодо рольового функціонування, зумовлених емоційним станом (RE), на відміну від юнаків.

Важливі дані одержали, проаналізувавши результати тесту PWC₁₇₀ під час восьмимісячного спостереження за підлітками в процесі занять у фітнес-центрі. Двічі на тиждень дівчата та юнаки відвідували велотренажерний зал, щоб під керівництвом інструктора виконати 30-хвилинні фізичні вправи. Навантаження регулювали за пульсовою цінністю 130–140 на хвилину, якої досягали на 5–10 хвилині тренування. Встановили, що тренувальний цикл призвів до певного підвищення фізичної працездатності з початкового рівня 8,6 ± 1,9 кгм/хв на кг маси тіла до 12,8 ± 2,1 кгм/хв на кг у дівчат (p = 0,08) та з 13,2 ± 1,5 кгм/хв до 15,9 ± 1,6 кгм/хв на кг маси у юнаків (p > 0,1). Крім того, за даними добового моніторингу ЧСС, СТ виявлено лише в 1 (1,4 %) юнака (на початку спостереження – 16,6 %).

Обговорення

Відомо, що синдром СТ є гетерогенним станом. У разі його розвитку слід виключати такі причини, як вплив ліків, фізіологічні та психологічні тригери, зловживання прихованими речовинами, панічні атаки. Вважають, що гіперсимпатикотонічний стан вегетативної нервової системи є однією з головних причин так званої неприйнятної СТ (IST), тобто такої, що спричиняє загальні симптоми [4,5]. Ризик цього синдрому високий насамперед у підлітків із синдромом дефіциту уваги, а також із перед- і гіпертензією [2]. Ці відомості формують нову концепцію дефектних каналозалежних тахіаритмій [6]. Автори вважають, що IST – хронічне захворювання, але питання про те, чи покращується стан пацієнтів із часом і як швидко, не досліджено [3].

Під час наших досліджень підтверджено значення порушень вегетативної регуляції синусового вузла, що призводять до пришвидшення генерації імпульсів щодо скорочень серця внаслідок переважання симпатичної нервової активності над парасимпатичною. Це виявили за низькими показниками загальної варіабельності кардіоритму (SDNN, SDANN) та переважанням активності впливу симпатичних нервів над блукаючим (низькі LF і HF разом із високим показником співвідношення LF/HF) у юнаків, меншою мірою – в дівчат. Не виключаємо також порушення гуморальної регуляції синусового вузла, що підтверджено істотним зниженням показника pNN 50 %;

це відповідає низькій функції автокореляції та створення коротких хвиль серцевого ритму.

Стан вегетативної дисфункції підтверджено розвитком артеріальної гіпертензії на фоні СТ й у хлопців, і в дівчат, котрих обстежили. Хоча впевнено стверджувати, що є первинним, а що вторинним, складно, бо тахікардія сама по собі підвищує серцевий викид і спричиняє підвищення АТ. У будь-якому разі артеріальна гіпертензія робить СТ неприйнятною, тобто такою, що відповідає класифікатору IST.

У дослідженні M. Lindgren et al. [5] встановлено, що IST у підлітків віком 17–18 років асоціюється з майбутнім високим ризиком серцевої недостатності, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, фібриляції передсердь і серцево-судинної смерті незалежно від АТ та індексу маси тіла. Це свідчить про причинно-наслідковий зв'язок між високою ЧСС і дисфункцією міокарда [7]. Ці факти зумовлюють занепокоєність щодо розвитку у підлітків прихованих порушень з боку серцево-судинної системи на рівні гуморальної регуляції гомеостазу.

Нормальні показники копептину й ендотеліну у підлітків виключили ризик міокардальних уражень на час виявлення IST. Втім, у результаті біохімічних досліджень встановили підвищений вміст загального естрадіолу в дівчат із IST, що поєднувався з високим рівнем остеокальцину і низьким рівнем вільного реніну. Ці особливості, можливо, притаманні дівчатам, у яких завершується формування дефінітивного статевого дозрівання.

Причиною IST може бути також синдром постуральної синусової тахікардії (POTS). За даними когортичних досліджень, його поширеність становить 0,2 %, виявляють переважно в жінок (співвідношення до чоловіків – 5,0 : 1,3). Більшість із таких пацієнтів – молоді особи, середній вік – від 15 до 30 років [8]. Усі випадки POTS пов'язані зі зниженням серцевого викиду, об'єму крові, що циркулює, та підвищенням системного судинного опору. У частині випадків POTS є наслідком постуральної гіпервентиляції [9]. Під час нашого дослідження в обстежених не виявили типових ознак постурального дистресу, продовження тахікардії в нічний час у стані спокою та зафіксовано відносно задовільне особистісне оцінювання ЯЖ (за даними анкети SF-36). Це дало підстави виключити постуральну СТ із кола можливих причин і умов виникнення СТ у підлітків, яких залучили до дослідження.

Дослідження, спрямоване на уточнення причин та умов виникнення у підлітків віком 17 років СТ, яка тривала понад добу, показало: низька фізична працездатність, притаманна певній частині сучасних підлітків внаслідок

гіподинамії, може створити підґрунтя, на якому виникає СТ. Це твердження підтверджено тим, що фізично нетреновані (внаслідок гіподинамії) діти з низькими показниками PWC₁₇₀ тесту становили більшість у групі з тривалою СТ. Заняття медичним фітнесом сприяли відновленню працездатності та зникненню тахікардії.

Висновки

1. Під час профілактичного обстеження з використанням кардіомоніторингу за Холтером 165 підлітків (середній вік – 17,5 років), які вважали себе здоровими, виявили 12 (16,6 %) юнаків і 19 (22,9 %) дівчат із підвищенням середньої добової ЧСС понад 90 на хвилину.

2. За даними клінічного дослідження, їхній стан відповідав міжнародному класифікатору IST, тобто неприйнятній для здорового стану людини синусовій тахікардії. IST характеризувалась гіперсимпатикотонічним типом дисрегуляції синусового вузла, у юнаків – артеріальною гіпертензією 1 ступеня, відхиленнями становлення статевого дозрівання; у дівчат – підвищенням сироваткового вмісту загального естрадіолу й остеокальцину, низьким рівнем вільного реніну, зниженням ЯЖ за показниками рольового функціонування (за даними опитування за анкету SF-36).

3. IST в обстежених дітей мала перебіг на фоні зниженої фізичної працездатності (за тестом PWC₁₇₀). Виконання протягом 8 місяців програми фізичної реабілітації, зокрема відвідування занять на велотренажері, сприяло покращенню фізичної працездатності за тестом PWC₁₇₀ з початкового рівня $8,6 \pm 1,9$ кгм/хв на кг маси тіла до $12,8 \pm 2,1$ кгм/хв на кг у дівчат ($p = 0,08$) та з $13,2 \pm 1,5$ кгм/хв на кг до $15,9 \pm 1,6$ кгм/хв на кг маси тіла у юнаків ($p > 0,1$), а також припиненню тахікардії у підлітків з IST.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 02.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 24.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 07.06.2024

Відомості про авторів:

Іванько О. Г., д-р мед. наук, професор каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7655-5529

Товма А. В., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9700-6852

Соляник О. В., канд. мед. наук, асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-2397-3898

Дейнега В. А., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-6092-0737

Пацера М. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2649-1533

Пашенко І. В., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3056-5438

Підкова В. Я., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6167-7371

Information about the authors:

Ivanko O. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Tovma A. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Soliyanik O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Deineha V. A., MD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Patsera M. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Pashchenko I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Pidkova V. Ya., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Zharinov OI, Kuts VO, Nesukai VA, Vershyhora AV, Vieriezhnikova HP, Yepanchintseva OA, et al. Osnovy elektrokardiografii [Electrocardiography basics]. 3rd ed. Lviv: Vydavnytstvo MS; 2017. Ukrainian.
- Mayuga KA, Fedorowski A, Ricci F, Gopinathannair R, Dukes JW, Gibbons C, et al. Sinus Tachycardia: a Multidisciplinary Expert Focused Review. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2022;15(9). doi: 10.1161/CIRCEP.121.007960
- Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):e41-63. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.03.029
- Baruscotti M, Bianco E, Bucchi A, DiFrancesco D. Current understanding of the pathophysiological mechanisms responsible for inappropriate sinus tachycardia: role of the If "funny" current. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;46(1):19-28. doi: 10.1007/s10840-015-0097-y
- Lindgren M, Robertson J, Adiels M, Schaufelberger M, Åberg M, Torén K, et al. Resting heart rate in late adolescence and long term risk of cardiovascular disease in Swedish men. *Int J Cardiol*. 2018;259:109-15. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.110
- Buchhorn R, Meint S, Willaschek C. The Impact of Early Life Stress on Growth and Cardiovascular Risk: A Possible Example for Autonomic Imprinting? *PLoS One*. 2016;11(11):e0166447. doi: 10.1371/journal.pone.0166447
- Oliveira I, Teles H, Seixo F, Ferrão A. Taquicardia Sinusal em Adolescentes: A Importância do Diagnóstico Diferencial [Sinus Tachycardia in the Adolescent: The Importance of Differential Diagnosis]. *Acta Med Port*. 2019;32(7-8):545-8. Portuguese. doi: 10.20344/amp.10719
- Stewart JM, Medow MS, Visintainer P, Sutton R. When Sinus Tachycardia Becomes Too Much: Negative Effects of Excessive Upright Tachycardia on Cardiac Output in Vasovagal Syncope, Postural Tachycardia Syndrome, and Inappropriate Sinus Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(2):e007744. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007744
- Stewart JM, Pianosi P, Shaban MA, Terilli C, Svistunova M, Visintainer P, et al. Postural Hyperventilation as a Cause of Postural Tachycardia Syndrome: Increased Systemic Vascular Resistance and Decreased Cardiac Output When Upright in All Postural Tachycardia Syndrome Variants. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):e008854. doi: 10.1161/JAHA.118.008854

Ускладнення ревізійного ендопротезування колінного суглоба

Г. В. Гайко^{1, A, E, F}, В. М. Підгаєцький^{1, B, C, D, E}, О. М. Сулима^{1, B, C, D, E}, В. М. Чорний^{2, B, C, D, E}

¹Державна установа «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», м. Київ,

²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

колінний суглоб,
нестабільність
компонентів
колінного
суглоба, ревізійне
ендопротезування.

Запорізький
медичний журнал.
2024. Т. 26, № 4(145).
С. 288-295

*E-mail:
pidgvm72@gmail.com

У зв'язку з поширенням ендопротезування та збільшенням спектра показань до протезування колінного суглоба особливою актуальністю набула проблема щодо термінів функціонування суглоба. Несвоєчасна діагностика та неадекватне лікування хворих із розхитуванням компонентів ендопротеза призводять до виникнення значних дефектів кісткової тканини. Ця проблема зумовлена неодноразовим втручанням на суглобі, великим об'ємом дефектів і тривалістю ревізійних втручань, що спричиняють катастрофічні наслідки для хворого – видалення ревізійного протеза та навіть ампутації кінцівки. Актуальними залишаються дослідження, спрямовані на покращення лікування хворих із нестабільністю компонентів ендопротеза колінного суглоба.

Мета роботи – вивчити та проаналізувати результати ревізійного ендопротезування колінного суглоба; визначити причини помилок та ускладнень ревізійного ендопротезування для їх профілактики у майбутньому.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективний аналіз 50 повторних ревізійних ендопротезувань колінного суглоба, які виконані в центрі ендопротезування ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2013 до 2022 року. У цих пацієнтів вивчили клінічні та рентгенологічні результати ревізії. Усі ревізійні протези, використані під час дослідження, напівобмеженого типу. Для всіх імплантатів застосували техніку цементування. Під час ревізії групи септичних ускладнень використали техніку повного цементування, призначили чутливі антибіотики; у групі асептичних ускладнень застосували техніку часткового цементування з призначенням чутливих антибіотиків.

Результати. Проаналізовано результати лікування 50 ревізійних ендопротезувань, що виконані з приводу нестабільності компонентів ендопротеза. Вивчили структуру ускладнень і визначили причини невдач ревізійного ендопротезування колінного суглоба. Ці відомості є перспективними щодо уникнення ускладнень, а також для розробки новітніх індивідуальних підходів до ревізійного ендопротезування.

Висновки. Аналіз невдач ревізійних ендопротезувань колінного суглоба показав переважання септичних ускладнень (56,0 % випадків). У разі септичного ускладнення ревізійного ендопротезування переважали ураження *Staphylococcus aureus* (57,1 %), в інших випадках збудником були грамнегативні мікроорганізми. До факторів, які призводять до асептичних ускладнень, належать ті, що пов'язані з хірургічним втручанням (81,8 %), пацієнтом (45,4 %), а також їх поєднання (72,7 %). Як достовірні причини розхитування стегового ревізійного компонента визначили залишкову вальгусну деформацію та медіальну нестабільність у фронтальній площині. Як вірогідні причини розхитування великогемілкового компонента класифіковано залишкову варусну деформацію та латеральну нестабільність у фронтальній площині.

Keywords:

knee joint, knee
joint instability,
revision
arthroplasty.

Zaporozhye
Medical Journal.
2024;26(4):288-295

Complications of revision knee arthroplasty

H. V. Haiko, V. M. Pidhaietskyi, O. M. Sulyma, V. M. Chornyi

Due to the growing scale of arthroplasty and the widening of indications for knee joint replacement, the durability of joint functioning has become a critical issue. Untimely diagnosis and inadequate treatment of patients with endoprosthesis component loosening leads to major bone defects.

This problem arises from repeated joint interventions, large bone defects and duration of revision surgeries, that is fraught with catastrophic consequences for patients – revision prosthesis removal or even limb amputation. The project aims to improve the treatment for patients with instability of components after knee joint arthroplasty.

The aim of the study is to analyze the results of revision knee arthroplasty and identify the causes of mistakes and complications of revision arthroplasty with the intention of prevention.

Materials and methods. A retrospective analysis of 50 revision knee arthroplasties performed at the Centre for Arthroplasty of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" was conducted. Clinical and radiological findings were evaluated for all patients. All revision prostheses used in this study were of the semi-constrained type. Cementation technique was used for all implants. In the revision of the septic complication group, a full cementation technique with antibiotics according to a sensitivity profile were used, while in the aseptic complication group, a surface cementation technique with antibiotics according to sensitivities were used.

Results. The authors of the project have analyzed the results of treatment of 50 revision arthroplasty procedures performed between 2013 and 2022 for instability of the endoprosthesis components. The structure of complications has been examined and the causes of failure in revision knee arthroplasty have been identified. This study has shown promise in preventing complications and developing personalized approaches to revision arthroplasty.

Conclusions. The analysis of revision knee arthroplasty failure has shown the prevalence of septic complications (56.0 %). In the case of septic complications after revision arthroplasty, *Staphylococcus aureus* prevailed (57.1 %), gram (-) microorganisms were

causative agents in other cases. Factors resulting in aseptic complications included those associated with the surgical intervention (81.8 %), the patient (45.4 %) and the combination thereof (72.7 %). Significant causes of the femoral revision component loosening were residual valgus deformity, medial instability in the frontal plane; significant causes of the tibial component loosening were residual varus deformity and lateral instability in the frontal plane.

Незважаючи на постійні зусилля хірургів протягом останніх десятиліть щодо вдосконалення дизайну колінних імплантатів, хірургічного інструментарію та методів вивчення, 20 % пацієнтів з різних причин залишаються незадоволеними після тотального ендопротезування колінного суглоба (ТЕП КС) [1,2].

Ревізійне тотальне ендопротезування колінного суглоба є дуже складною хірургічною технікою оперативного втручання, що характеризується високим рівнем ускладнень і невдач, частою втратою кісткової маси та низькою якістю кісткової тканини. Дефіцит кісткової тканини є доволі поширеним під час ревізійних операцій, що можуть бути спричинені асептичними та септичними процесами. Він призводить до прямої механічної втрати кістки, остеолізу, а також може бути ятрогенним результатом видалення імплантату.

Отже, ревізійне ендопротезування колінного суглоба завжди є складнішою операцією, що підтверджено загалом гіршими результатами порівняно з первинним ТЕП КС. В ідеалі прогнозування може допомогти визначити пацієнтів із підвищеним ризиком повторних невдач. Однак для ревізійного ендопротезування колінного суглоба досі не розроблено моделі прогнозування [3,4].

Моделі прогнозування, що розроблені для первинного ТЕП КС, можуть стати хорошою відправною точкою, але загалом мають недостатню дискримінаційну здатність і низьку зовнішню валідність [5]. Розроблення клінічно релевантних моделей прогнозування потребує даних, що всебічно характеризують і чинники, пов'язані з пацієнтом, і результати.

На результати ревізійної операції впливають кілька факторів, як-от якість індекс-процедури (ТЕП КС), аспекти, пов'язані з процедурою ревізії, в також вік, стать, фізичний стан пацієнта, його супутні захворювання та ступінь ожиріння. Дані всесвітніх реєстрів ендопротезування суглобів свідчать, що в останні роки, за умови використання сучасних протезів колінного суглоба, покращення хірургічної техніки і заходів для профілактики інфекцій, в 95 % випадків строк виживання становить не менше ніж 15 років [6,7].

Однак проблема ревізійного ендопротезування в сучасній ортопедії стоїть надзвичайно гостро, що підтверджено збільшенням частоти виконання цього втручання [8].

У 60–80 % випадків для досягнення кращих клінічних результатів ревізійне ТЕП КС виконують у строк 2–5 років після первинної операції [9]. Причинами ревізійного втручання може стати неправильне положення чи спрацьованість компонентів ендопротеза колінного суглоба, асептичне розхитування, нестабільність, перипротезні переломи та інфекція, що в останні роки стає провідним чинником. Труднощі ревізійного втручання, пов'язані з втратою кісткової маси, недостатністю м'яких тканин та іншими факторами, погіршують ефективність такого лікування порівняно з первинним ендопротезуванням колінного суглоба [3,4,5,10,11].

Мета роботи

Вивчити та проаналізувати результати ревізійного ендопротезування колінного суглоба; визначити причини помилок та ускладнень ревізійного ендопротезування для їх профілактики у майбутньому.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз 50 повторних ревізійних ендопротезувань колінного суглоба, що виконані республіканському центрі ендопротезування ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» в період з 2013 до 2022 року. У цих 50 пацієнтів вивчили клінічні та рентгенологічні результати ревізії ТЕП КС. Їхній середній вік на час ревізійної операції становив $65,6 \pm 6,3$ року (діапазон – від 52 до 77 років). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь. Дослідження схвалене Комітетом з біоетики при Державній установі «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», протокол від 21.08.2023 № 521/К-2023.

Усі ревізійні протези, використані під час дослідження, напівобмеженого типу: Nexgen LCCK (Zimmer, Індіана, США) – 32 протези; Triathlon (Stryker Orthopaedics, Mahwah, NJ, США) – 18 колінних суглобів.

Для всіх імплантатів застосували техніку цементування. Під час ревізії ТЕП КС групи септичних ускладнень використали техніку повного цементування, призначили чутливі антибіотики; у групі асептичних ускладнень застосували техніку часткового цементування з призначенням чутливих антибіотиків.

Серед чинників, які призводять до виникнення ускладнень після ТЕП КС, розрізняли ті, що пов'язані з власне оперативним втручанням, з пацієнтом, а також їх поєднання.

Під час обстеження здійснили клініко-анамнестичні, рентгенологічні, МРТ- і КТ-дослідження. У разі виявлення кісткових дефектів під час ревізійного втручання користувалися класифікацією AORI [12].

Дослідження здійснили, використовуючи загальноклінічні, загальні та спеціальні ортопедичні методи для вивчення локальних змін у колінному суглобі. Визначили індекс маси тіла, вивчили анамнез щодо травм колінного суглоба, попередніх оперативних втручань і ранніх післяопераційних проблем після первинного ендопротезування. Перед лікуванням, перед випискою хворого з клініки та під час контрольних оглядів (через 3, 6, 12 місяців, надалі – щороку) здійснили обстеження.

Септичні ускладнення, що потребують повторного ревізійного ТЕП КС, діагностовано за критеріями визначення інфекції. У пацієнтів з інфекційними симптомами (біль, припухлість і відчуття печіння в колінному суглобі) визначали наявність таких критеріїв:

- позитивний бактеріальний посів зразка або більше ніж 5 поліморфноядерних нейтрофілів у полі зору;
- кількість лейкоцитів (WBC) $\geq 15\ 000$ клітин/мм³ з гіперсегментованими нейтрофілами ≥ 90 %;

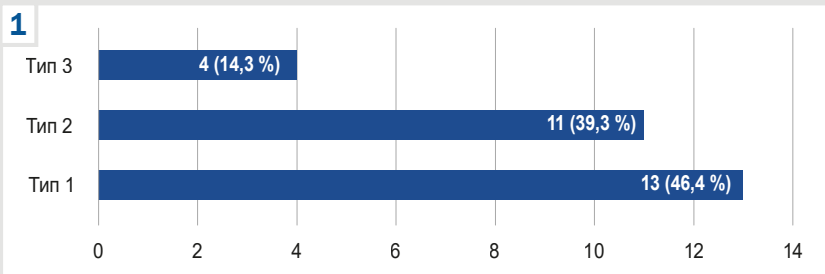


Рис. 1. Розподіл хворих залежно від типу ППІ.

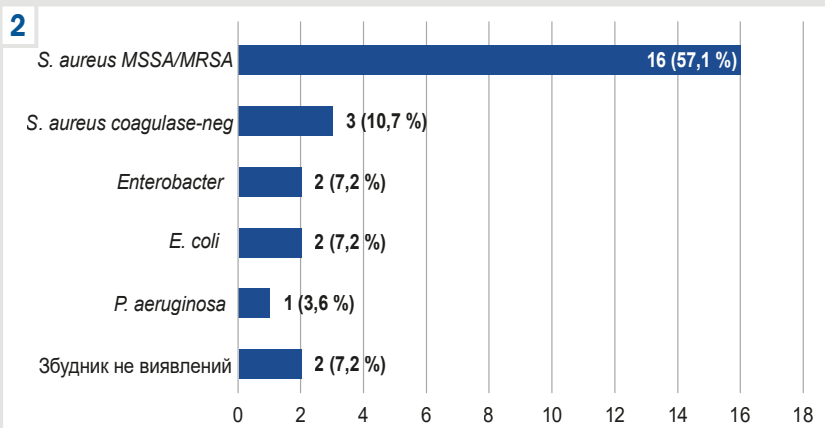


Рис. 2. Результати мікробіологічного обстеження інтраопераційного матеріалу пацієнтів із ППІ.

– швидкість зсідання еритроцитів ≥ 70 –80 мм/год або рівень С-реактивного білка $>10,0$ мг/дл;

– наявність дренажних порожнин [13].

Якщо в пацієнта виявляли будь-яку з цих ознак, діагностували перипротезну інфекцію (ППІ). В усіх хворих брали інтраопераційний матеріал для визначення збудника інфекції. Для визначення типу ППІ користувалися класифікацією за Coventry–Fitzgerald–Tsukayama [14,15].

Для клінічного оцінювання колінного суглоба хворих після ТЕП КС користувалися власною системою визначення стану колінного суглоба, яка розроблена на основі відомого функціонального індексу Лекена [16,17]. Суму балів 27–36 визначили як хороший результат, 16–26 – як задовільний, ≥ 15 – незадовільний.

Обрахунки виконали за допомогою бази даних обстеження хворих з ускладненнями після ТЕП КС, яка сформована в Microsoft Excel 2010. Результати опрацювали за допомогою відомих методів: із застосуванням критерію Краскела–Волліса, обчислення поліхоричного та тетрахоричного показника зв'язку, порівняння двох середніх. Використали програмні середовища MS Excel 2010 і Statistica 12.6 (StatSoft Inc.). Для перевірки гіпотези нормального розподілу використали моменти вищого порядку (асиметрія та ексцес).

Результати

З-поміж 50 обстежених хворих із повторними ревізіями ТЕП КС септична нестабільність колінного суглоба діагностована в 28 (56,0 %) випадках, асептична – в 22 (44,0 %) хворих.

Розподіл хворих залежно від типу ППІ наведено на рис. 1. Найбільше пацієнтів з першим (46,4 %) і другим

(39,3 %) типами ППІ; третій тип ППІ виявили лише в 14,3 % випадків; осіб із четвертим типом не було.

Збудник ППІ верифіковано в 26 (92,9 %) випадках. Результати мікробіологічного дослідження інтраопераційного матеріалу пацієнтів із ППІ наведено на рис. 2. Встановили, що в 57,1 % випадків збудниками були грампозитивні мікроорганізми, зокрема *Staphylococcus aureus*, грамнегативну мікрофлору виявили 35,7 % пацієнтів. Терміни виникнення інфекційних ускладнень – від 2 тижнів до 3,5 року після повторного ТЕП КС.

Вивчили також ускладнення, що виникали протягом перших тижнів після ревізіоних операцій у хворих із нестабільними компонентами ревізіонного ендопротеза (рис. 3). Отже, такі післяопераційні ускладнення як гематоми, синовіти становили майже 70 %; залежність достовірна – $Z = 7,25$, $p < 0,01$.

У хворих з асептичним розхитуванням ревізіонного протеза ранні ускладнення виявили у 60 % випадків, вони істотно погіршили результати ревізіонного протезування колінного суглоба. Після ранніх ускладнень значно частіше визначали тугоухомість у ревізіонному протезованому суглобі. Крім того, на результат ревізії вплинули оперативні втручання до ендопротезування ($t = 1,53$ і вище, $p < 0,05$), ранні ускладнення, як-от гематоми, синовіти ($t = 1,49$ і вище, $p < 0,05$), супутні захворювання колінного суглоба в анамнезі ($\chi^2 = 4,55$, $n = 2$, $p < 0,05$), пошкодження зв'язкового апарату ($\chi^2 = 7,55$, $n = 2$, $p < 0,05$), судин і нервів під час ендопротезування ($\chi^2 = 6,55$, $n = 2$, $p < 0,05$).

Визначили також пізні чинники, що призводять до виникнення асептичних ускладнень ревізіонного ТЕП КС. З-поміж них найбільше ускладнень, пов'язаних власне з оперативним втручанням (81,8 % від загальної кількості). Розподіл факторів, що спричиняють ускладнення та

3

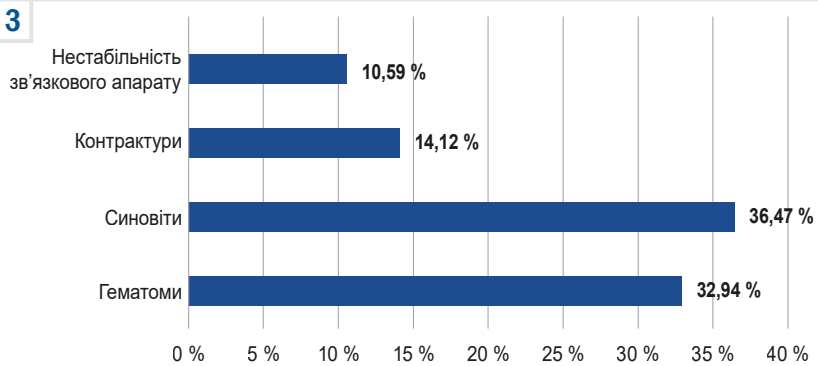


Рис. 3. Розподіл хворих із нестабільними компонентами протеза залежно від виявлених ранніх післяопераційних ускладнень.

4

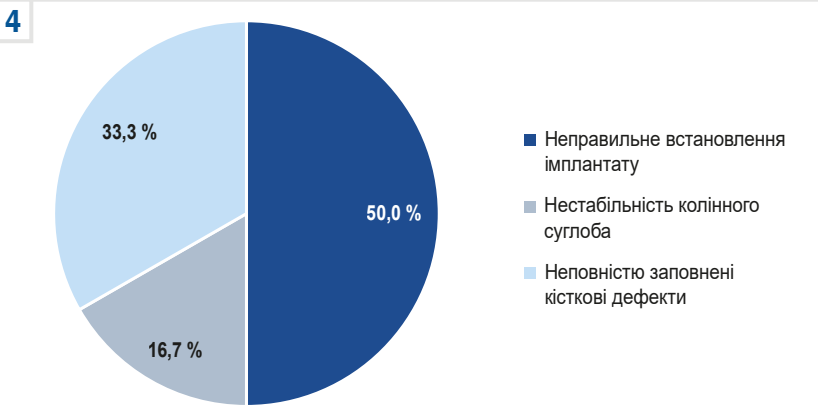


Рис. 4. Чинники, пов'язані з власне оперативним втручанням, що призводять до асептичних ускладнень після ревізійного ТЕП КС.

5

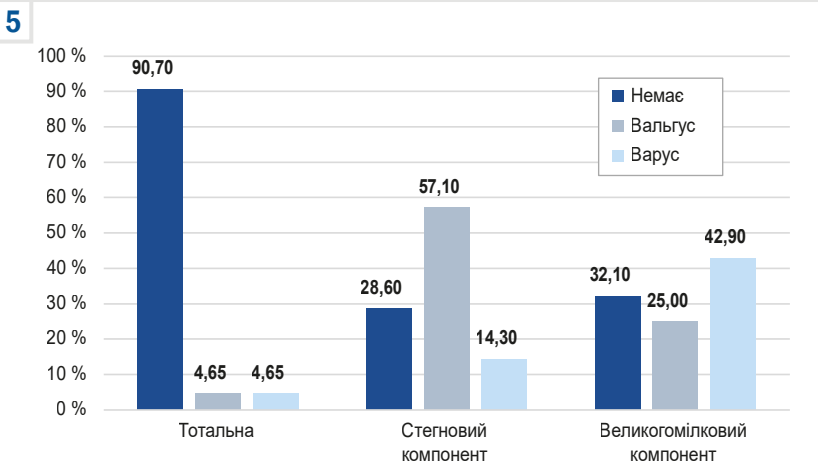


Рис. 5. Розподіл випадків нестабільності за типом залишкової деформації кінцівки.

пов'язані з власне оперативним втручанням, наведено на рис. 4.

Зауважимо, що більшість (50 %) чинників, що пов'язані з власне оперативним втручанням, становили помилки під час встановлення компонентів ендопротеза (варусне або вальгусне положення). У 6 (33,3 %) пацієнтів виявлено складні кісткові дефекти 3–4 типів за AORI [12]. Цим хворим кісткові дефекти заміщені не в повному обсязі, і це спричинило порушення біомеханічних характеристик системи «протез – кістка» та розвиток повторної асептичної нестабільності компонентів ендопротеза. У 16,7 % пацієнтів під час ревізійного оперативного втручання не вдалося досягти ідеального балансингу зв'язкового апарату. Це

підтверджено післяопераційними рентгенограмами прооперованих хворих.

За даними, що наведені на рис. 5, випадки нестабільності за типом залишкової деформації мали таку структуру: якщо не було деформації, нестабільність виникла в 61,2 % випадків; з вальгусною деформацією – 20,0 %; з варусною – 18,8 %. Серед усіх випадків нестабільності ендопротезів колінних суглобів достовірно домінувала група без залишкової деформації ($t = 5,98$ і вище, $p < 0,05$). У групі з тотальною нестабільністю компонентів також з високою достовірністю домінували випадки без залишкової деформації – 90,7 % ($t = 15,54$ і вище, $p < 0,05$). У разі ізольованої нестабільності стегового компонента (СК) встановлено достовірне

6

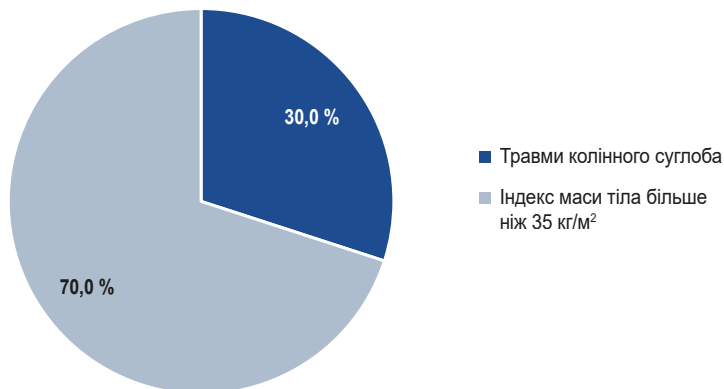


Рис. 6. Чинники, пов'язані з самим пацієнтом, що призводять до асептичних ускладнень після ревізійного ТЕП КС.

7



Рис. 7. Поєднання чинників, пов'язаних із пацієнтом та оперативним втручанням, що спричинили асептичні ускладнення після ревізійного ТЕП КС.

домінування вальгусної деформації – 57,1 % випадків ($t = 1,53$ і вище, $p < 0,05$). При ізольованій нестабільності великогомілкового компонента (ВК) встановлено вірогідне домінування варусної деформації – 12 (57,1 %) випадків ($t = 1,41$ і вище, $p < 0,05$). Крім того, виявили достовірну кореляцію за χ^2 між нестабільністю та залишковою деформацією ($\chi^2 = 4,55$, $n = 2$, $p < 0,05$). Отже, порушення осі кінцівки, а саме залишкова деформація (варусна чи вальгусна) достовірно впливає на результат ревізійного ендопротезування. Зауважимо, що вальгусна деформація є причиною розхитування стегнового компонента, а варусна – великогомілкового.

Ускладнення, пов'язані з пацієнтом, становили 45,4 % випадків від загальної кількості. Розподіл чинників, що призводять до виникнення ускладнень, пов'язаних із пацієнтом, наведено на рис. 6. У результаті аналізу даних виявили, що серед чинників, пов'язаних із пацієнтом, переважав (70,0 % випадків) індекс маси тіла понад 35 кг/м² (за рекомендаціями ВООЗ, це відповідає II та більше стадії ожиріння). У 3 (30,0 %) пацієнтів у післяопераційному періоді були травми колінного суглоба.

Поєднання наведених чинників становило 72,7 % (16 випадків) від загальної кількості ускладнень після виконання ревізійного ТЕП КС. Розподіл поєднання чинників наведено на рис. 7. У результаті аналізу даних встановили, що 37,5 % випадків ускладнень, пов'язаних із пацієнтом та оперативним втручанням, спричинені високим індексом маси тіла (понад 35 кг/м²) і неправильним розміщенням компонента ендопротеза. Крім того, 4 (25,0 %) випадки зумовлені травмою колінного

суглоба в післяопераційному періоді та неправильним розміщенням компонента ендопротеза; 18,7 % – неповним заповненням кісткових дефектів та індексом маси тіла більше ніж 35 кг/м²; 2 (12,5 %) випадки – неповним заповненням кісткових дефектів і травмою колінного суглоба; 6,3 % – нестабільністю зв'язкового апарату й індексом маси тіла більше ніж 35 кг/м².

Для визначення передопераційного планування (великі кісткові дефекти, вибір ревізійного імплантату) використовували 3D-сканування та розробку імітаційних моделей. Ця методика застосована у 30 % (15 випадків).

У разі септичної нестабільності ТЕП КС виконали двоетапне ревізійне ендопротезування зі встановленням спейсера, насиченого чутливим антибіотиком, на строк 3–6 місяців і ревізійним ендопротезуванням після ретельної перевірки серологічних і мікробіологічних даних [18].

Обговорення

За післяопераційними рентгенограмами визначили якість цементування ревізійного ендопротеза. Виміряли площу контакту цементної мантії та кістки стегна, гомілки у відсотках. Визначили пряму залежність результату ревізійного ендопротезування та відсотка контакту кістки з цементною мантією (88,8 % – 90 % – 100 %). Залежність достовірна з $Z = 7,25$, $p < 0,01$.

Дослідили також вплив розмірів резорбції кістки різної локалізації на результати ревізійного ендопротезування.

Таблиця 1. Вплив розмірів дефектів стегнової та великомілкової кістки на результати ревізійного ендопротезування колінного суглоба

Види дефектів за AORI	Обстежені компоненти, n	Середній об'єм дефектів кісткової тканини, см ³	Середній бал ендопротеза	
			До ревізії	Після ревізії
F1	11	17,20 ± 0,51	2,10 ± 0,29	2,80 ± 0,51
F2	20	34,80 ± 0,71	1,80 ± 0,41	2,70 ± 0,21
F3	12	70,30 ± 0,10	1,20 ± 0,29	2,10 ± 0,33
T-1	23	16,90 ± 0,21	1,90 ± 0,18	2,70 ± 0,24
T-2	12	32,40 ± 0,42	1,70 ± 0,31	2,80 ± 0,26
T-3	8	75,90 ± 0,28	1,10 ± 0,40	2,20 ± 0,36
Загалом	80	–	–	–

n: кількість обстежених колінних суглобів.

Таблиця 2. Вплив ушкоджень зв'язкового апарату колінного суглоба на результати ревізійного протезування, бали

Пошкодження зв'язкового апарату	Кількість хворих, n (%)	Оцінка стану протезованого суглоба до ревізійного протезування, середній бал	Оцінка стану протезованого суглоба після ревізійного протезування, середній бал
Без ушкоджень зв'язкового апарату	22 (51)	1,80 ± 0,36	2,80 ± 0,16
Бокової латеральної зв'язки	8 (20)	1,40 ± 0,60	2,40 ± 0,30
Бокової медіальної зв'язки	7 (14)	1,60 ± 0,48	2,40 ± 0,68
Розгинального апарату	13 (15)	1,50 ± 0,18	2,40 ± 0,68

Об'єм дефекту кістки обрахували за формулою:

$$V = \frac{\pi (D^2 - d^2)}{4} h, \quad (1)$$

де D – діаметр кістки на рівні дефекту, см;

d – ширина кістково-мозкового каналу стегнової кістки, см;

h – висота дефекту, см.

Для визначення об'єму кісток використали формулу $V = m / \rho$. Підставивши значення маси, яка для здорової стегнової кістки становить 400 г, для гомілкової – 300 г, та густину – 1500 кг/м³ (1,5 г/см³), одержали $V_{\text{стегн.}} = 266,6 \text{ см}^3$; $V_{\text{гомилк.}} = 200 \text{ см}^3$. Надалі обрахували об'єм дефекту та масу. Встановили, що об'єм дефекту I типу становить 17,1 см³, або 25,65 г. У відсотковому співвідношенні дефект I типу для стегнової кістки дорівнює 6,41 %, для гомілкової – 8,55 %. Об'єм дефекту II типу становить 34,35 см³, або 51,52 г. У відсотковому співвідношенні дефект II типу для стегнової кістки дорівнює 12,88 %, для гомілкової – 17,17 %. Об'єм дефекту III типу становить 70,75 см³, або 106,125 г. У відсотковому співвідношенні дефект III типу для стегнової кістки дорівнює 26,53 %.

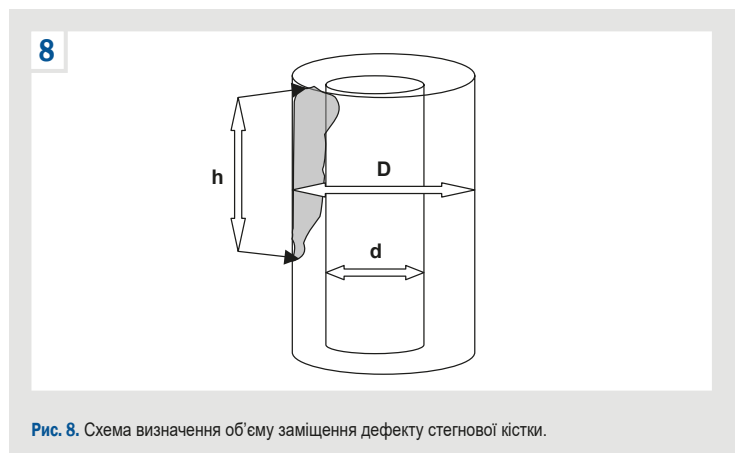
Дефект III типу для гомілки математично можна описати як параболоїд, що формує та задає форму, здійснену обертанням навколо осі ординат (OX), з визначеними обмеженнями лініями $y^2 = 4x$; $y = 0$; $x = 3,4$. Використали граничний інтеграл з межами $a = 0$; $b = 3,4$ за формулою:

$$v = \pi \int_0^{3,4} 4x \, dx = 2\pi x^2 \Big|_0^{3,4} = 23,12\pi = 72,59 \text{ см}^3.$$

Об'єм дефекту III типу становить 72,59 см³, або 108,88 г. У відсотковому співвідношенні дефект III типу для гомілкової кістки дорівнює 36,29 %.

У таблиці 1 наведено вплив втрати кісткової тканини на результати ревізійного ендопротезування.

Отже, визначили залежність результату ревізійного ендопротезування від типу та розміру дефектів. Кореляційна залежність сильна (за Пірсоном $\chi^2 = 7,27$ при

**Рис. 8.** Схема визначення об'єму заміщення дефекту стегнової кістки.

$n = 1$, $p < 0,01$), і збільшенням втрати кісткової тканини значно погіршувалась оцінка в балах (1,2 та 1,3 бала). Після ревізії у цих хворих функціональний результат залишався задовільним (стегно – $t = 4,88$, $p < 0,05$; гомілка – $t = 3,58$, $p < 0,05$), у хворих із невеликими дефектами функціональний результат істотно покращився. Різниця за оцінкою в балах також вірогідна при дефектах усіх типів ($t = 7$, $p < 0,01$). Критичним для порушення функції є розмір дефекту 20 см.

Крім того, вивчили вплив пошкодження зв'язкового апарату колінного суглоба на результати ревізійних операцій (табл. 2).

Встановили, що дані щодо пошкодження зв'язкового апарату аналогічні таким при дефектах кістки. Виявлена пряма залежність втрати функції суглоба від ушкоджень зв'язкового апарату ($t = 5,329$ та нижче, $p < 0,05$). Визначили також, що у хворих без ушкоджень зв'язкового апарату одержали кращі результати ревізійного ендопротезування колінного суглоба. Сильна кореляційна залежність виявлена між пошкодженнями зв'язкового апарату та погіршенням оцінки в балах і до ревізійного протезування, і після нього ($\chi^2 = 8,6$ при $n = 3$, $p < 0,1$). Отже, відновлення зв'язкового апарату колінного суглоба під час ревізійного ендопротезування

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів на групи за результатами оцінювання стану колінного суглоба

Термін обстеження	Оцінка стану колінного суглоба (бали)							
	Хороша (36–27 балів)		Задовільна (26–16)		Незадовільна (≥ 15)		Загалом	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До оперативного втручання	–	–	14	28,0	36	72,0**	50	100,0
Після оперативного втручання	48	96,0*	2	4,0	–	–	50	100,0
Через 3 роки після оперативного втручання	45	90,0*	5	10,0	–	–	50	100,0

*: відмінності статистично вірогідні ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками групи хворих до оперативного втручання з хорошою оцінкою стану колінного суглоба; **: відмінності статистично достовірні ($p \leq 0,01$) порівняно з показниками групи хворих через 3 роки після оперативного втручання із незадовільною оцінкою стану колінного суглоба.

необхідне незалежно від ревізійного ендопротеза, що використали.

Функціональний стан колінного суглоба оцінили в строк 3 роки після повторного оперативного втручання. Результати наведено в таблиці 3.

Проаналізувавши результати, що одержали, зауважимо: впровадження нових технологій, ретельна передопераційна підготовка хворих дала змогу досягти статистично достовірних ($p \leq 0,01$) хороших результатів лікування у 96 % хворих після повторного ревізійного втручання. Ці результати (90 % випадків) фактично зберігаються і через три роки спостереження [19,20,21].

Висновки

1. Аналіз невдач ревізійних ендопротезувань колінного суглоба показав переважання септичних ускладнень (56,0 % випадків).

2. У разі септичного ускладнення ревізійного ендопротезування переважали ураження *Staphylococcus aureus* (57,1 %), в інших випадках збудником були грамнегативні мікроорганізми.

3. До факторів, які призводять до асептичних ускладнень, належать ті, що пов'язані з хірургічним втручанням (81,8 %), пацієнтом (45,4 %), а також їх поєднання (72,7 %).

4. Як достовірні причини розхитування стегнового ревізійного компонента визначили залишкову вальгусну деформацію ($t = 1,53$ і вище, $p < 0,05$) та медіальну нестабільність у фронтальній площині ($t = 1,52$ і вище, $p < 0,05$). Як вірогідні причини розхитування великогомілкового компонента класифіковано залишкову варусну деформацію ($t = 1,41$ і вище, $p < 0,05$) та латеральну нестабільність у фронтальній площині ($t = 2,58$ і вище, $p < 0,05$).

5. Нестабільність зв'язкового апарату ревізійного ендопротеза залежала від попередніх оперативних втручань ($\chi^2 = 2,55$, $n = 2$, $p < 0,05$), неадекватного балансування зв'язкового апарату ($\chi^2 = 2,3$, $n = 2$, $p < 0,05$) й помилкового вибору конструкції ендопротеза ($\chi^2 = 3,55$, $n = 3$, $p < 0,05$).

6. Причини виникнення тугорухомості в ревізійному протезованому суглобі: оперативні втручання до ендопротезування ($t = 1,53$ і вище, $p < 0,05$), ранні ускладнення, зокрема гематоми, синовіти ($t = 1,49$ і вище, $p < 0,05$), супутні захворювання в анамнезі ($\chi^2 = 4,55$, $n = 2$, $p < 0,05$), пошкодження зв'язкового апарату ($\chi^2 = 7,55$, $n = 2$, $p < 0,05$), судин, нервів під час ендопротезування ($\chi^2 = 6,55$, $n = 2$, $p < 0,05$), залишкові деформації осі кінцівок ($\chi^2 = 4,55$, $n = 2$, $p < 0,05$).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 30.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 05.06.2024

Відомості про авторів:

Гайко Г. В., д-р мед. наук, професор, керівник відділу травматології та ортопедії дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ; академік НАМН України. ORCID ID: 0000-0002-5168-6431

Підгаєцький В. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу травматології та ортопедії дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-7304-9145

Сулима О. М., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу травматології та ортопедії дорослих, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-1314-8915

Чорний В. М., д-р мед. наук, професор каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8273-9276

Information about the authors:

Haiko H. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Pidhaietskyi V. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Sulyma O. M., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Traumatology and Orthopedics of Adults, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.






Chornyi V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Wyles CC, Tibbo ME, Yuan BJ, Trousdale RT, Berry DJ, Abdel MP. Long-Term Results of Total Knee Arthroplasty with Contemporary Distal Femoral Replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(1):45-51. doi: 10.2106/JBJS.19.00489
- Wang KY, LaVelle MJ, Gazgalis A, Bender JM, Geller JA, Neuwirth AL, et al. Bilateral Total Knee Arthroplasty: Current Concepts Review. *JBJS Rev.* 2023;11(1). doi: 10.2106/JBJS.RVV.22.00194
- Zeng W, Yu Z, Wang S, Chen A, Zeng Y, Yang Q, et al. Long-term results of synovectomy in total knee arthroplasty: a prospective, randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl).* 2023;136(1):73-81. doi: 10.1097/CM9.0000000000002205
- González-Sáenz-de-Tejada M, Quintana JM, Arenaza JC, Azcarate-Garitano JR, Esnaola-Guisasola PM, García-Sánchez I, et al. Long-term health related quality of life in total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):327. doi: 10.1186/s12891-023-06399-6

5. Carter J, Springer B, Curtin BM. Early complications of revision total knee arthroplasty in morbidly obese patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019;29(5):1101-4. doi: [10.1007/s00590-019-02403-9](https://doi.org/10.1007/s00590-019-02403-9)
6. Mak RW, Chau WW, Chung KY, Chiu KH, Ho KK. The long-term results of total knee arthroplasty in octogenarian. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2021;29(3):23094990211055226. doi: [10.1177/23094990211055226](https://doi.org/10.1177/23094990211055226)
7. Nelson SB, Pinkney JA, Chen AF, Tande AJ. Periprosthetic Joint Infection: Current Clinical Challenges. *Clin Infect Dis.* 2023;77(7):e34-e45. doi: [10.1093/cid/ciad360](https://doi.org/10.1093/cid/ciad360)
8. Wignadasan W, Chang JS, Kayani B, Kontoghiorghe C, Haddad FS. Long-term results of revision total knee arthroplasty using a rotating hinge implant. *Knee.* 2021;28:72-80. doi: [10.1016/j.knee.2020.11.009](https://doi.org/10.1016/j.knee.2020.11.009)
9. Rashed S, Lakhani S, Mann A, Best LM, Shehzad S, Saeed MZ. The impact of the largest national joint registry on current knee replacement longevity estimates: An analysis and review of knee prosthesis brand and fixation technique. *J Arthroplasty.* 2021;36(9):3168-73.e1. doi: [10.1016/j.arth.2021.05.001](https://doi.org/10.1016/j.arth.2021.05.001)
10. Lachiewicz PF, Wellman SS, Peterson JR. Antibiotic Cement Spacers for Infected Total Knee Arthroplasties. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(5):180-8. doi: [10.5435/JAAOS-D-19-00332](https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-19-00332)
11. Baek JH, Lee SC, Jin H, Kim JW, Ahn HS, Nam CH. Long-term outcomes of total knee arthroplasty in patients with windswept deformity. *J Orthop Sci.* 2023;28(5):1068-73. doi: [10.1016/j.jos.2022.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jos.2022.08.002)
12. Pitsaer E, Chergui S, Lavoie F. Long-term results of a rotationally unconstrained fixed-bearing total knee prosthesis. *Int Orthop.* 2024;48(4):965-70. doi: [10.1007/s00264-024-06097-5](https://doi.org/10.1007/s00264-024-06097-5)
13. Hakim J, Volpin G, Amashah M, Alkeesh F, Khamaisy S, Cohen M, et al. Long-term outcome of total knee arthroplasty in patients with morbid obesity. *Int Orthop.* 2020;44(1):95-104. doi: [10.1007/s00264-019-04378-y](https://doi.org/10.1007/s00264-019-04378-y)
14. Ahmed SS, Begum F, Kayani B, Haddad FS. Risk factors, diagnosis and management of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(12):1063-70. doi: [10.1080/17434440.2019.1696673](https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1696673)
15. Li K, Cuadra M, Scarola G, Odum S, Otero J, Griffin W, et al. Complications in the treatment of periprosthetic joint infection of the hip: when do they occur? *J Bone Jt Infect.* 2021;6(7):295-303. doi: [10.5194/jbji-6-295-2021](https://doi.org/10.5194/jbji-6-295-2021)
16. Baek JH, Lee SC, Choi K, Ahn HS, Nam CH. Long-term survivorship of total knee arthroplasty with a single-radius, high-flexion posterior stabilized prosthesis. *Knee.* 2021;30:275-82. doi: [10.1016/j.knee.2021.04.017](https://doi.org/10.1016/j.knee.2021.04.017)
17. Chun KC, Baik JS, Kim KR, Chun CH. Long-term Results of Partial Release Versus Nonrelease of the Posterior Cruciate Ligament at Cruciate-Retaining Total Knee Arthroplasty: Minimum 15-Year Follow-up. *Orthopedics.* 2022;45(4):233-8. doi: [10.3928/01477447-20220225-01](https://doi.org/10.3928/01477447-20220225-01)
18. Tao J, Yan Z, Pu B, Chen M, Hu X, Dong H. Comparison of dynamic and static spacers for the treatment of infections following total knee replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(1):348. doi: [10.1186/s13018-022-03238-7](https://doi.org/10.1186/s13018-022-03238-7)
19. Bourdon CE, Broberg JS, McCalden RW, Naudie DD, MacDonald SJ, Lanting BA, et al. Comparison of long-term kinematics and wear of total knee arthroplasty implant designs. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2021;124:104845. doi: [10.1016/j.jmbbm.2021.104845](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104845)
20. Bakircioglu S, Caglar O, Tokgozoglul AM, Atilla B. The influence of alignment in long-term functional outcome of total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2022;46(9):1985-90. doi: [10.1007/s00264-022-05420-2](https://doi.org/10.1007/s00264-022-05420-2)
21. Monotti IC, Preston CA, Kidd SW. Treatment Outcomes for Periprosthetic Femoral Fractures in Cementless Press-Fit Total Hip Replacement. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2020;33(5):370-376. doi: [10.1055/s-0040-1709486](https://doi.org/10.1055/s-0040-1709486)

Оцінювання больового синдрому після виконання лапароскопічної трансабдомінальної преперитонеальної пластики у пацієнтів із пахвинною грижею

А. В. Клименко *^{1,A,B}, Б. С. Кравченко ^{1,A,B,C,D}, В. М. Клименко ^{1,A,E,F},
С. М. Кравченко ^{2,A,B,C}, К. П. Поліщук ^{1,A,B,C,D}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна, ²КНП «Стебницька міська лікарня» Дрогобицької міської ради, Україна

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

Ключові слова: пахвинна грижа, хронічний біль, герніопластика, лапароскопічна хірургія.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 4(145). С. 296-302

*E-mail: klymenkoandrii@gmail.com

Мета роботи – оцінити больовий синдром у пацієнтів із пахвинною грижею після виконання лапароскопічної трансабдомінальної преперитонеальної пластики.

Матеріали і методи. У дослідженні брали участь 58 хворих на односторонню пахвинну грижу 2 і 3 типів за Nyhus. Пацієнтам виконано лапароскопічну трансабдомінальну преперитонеальну пластику з застосуванням сітчастого імпланту, який самостійно не фіксувався. Враховуючи метод фіксації трансплантату, пацієнтів поділили на дві групи. У першій групі виконали фіксацію сітки скобами – 28 (48,3 %) пацієнтів, у другій групі сітку не фіксували – 30 (51,7 %) прооперованих. До дослідження не залучали пацієнтів з оперативними втручаннями на органах черевної порожнини та малого таза в анамнезі, а також з ускладненою та рецидивною пахвинною грижею. Больовий синдром у хворих оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали та шляхом незалежного опитування під час оглядів, що відбувалися протягом двох років кожні три місяці.

Результати. У результаті оцінювання післяопераційного больового синдрому у першій групі пацієнтів визначили помірний біль за сумою балів, у другій групі біль мінімальний, $p < 0,001$. Використання опіоїдних анальгетиків було необхідне 9 (32,1 %) пацієнтам, яким виконали фіксацію сітчастого імпланту, порівнюючи з 4 (13,3 %) хворими, котрим його не фіксували, $p = 0,043$. Під час першого огляду виявили формування хронічного болю у 6 (21,4 %) хворих із першої групи та у 3 (10,0 %) пацієнтів із другої. Протягом року спостерігали поступове зникнення больового синдрому. Через 9 місяців у групі з фіксацією сітки больовий синдром визначили у 4 (14,3 %) випадках, без фіксації – в 1 (3,3 %). На шостому огляді у першій групі скарги на біль мали 2 (7,1 %) хворих; 1 (3,6 %) пацієнтові необхідна була герніопластика за Ліхтенштейном через рецидивний гострий біль, що посилювався.

Висновки. Якщо під час лапароскопічної трансабдомінальної преперитонеальної пластики трансплантат не фіксувати, надалі визначають менший ризик формування больового синдрому порівняно з втручанням, під час якого сітчастий імплант фіксували. У разі виникнення хронічного больового синдрому після застосування методики лапароскопічної трансабдомінальної преперитонеальної пластики без фіксації сітки спостерігають швидше покращення загального стану хворих.

Keywords: inguinal hernia, chronic pain, hernioplasty, laparoscopic surgery.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(4):296-302

Assessment of chronic pain syndrome after laparoscopic transabdominal preperitoneal plastic surgery in patients with inguinal hernia

A. V. Klymenko, B. S. Kravchenko, V. M. Klymenko, S. M. Kravchenko, K. P. Polishchuk

Aim. To assess pain syndrome in patients with inguinal hernia after laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) plastic surgery.

Materials and methods. The study involved 58 patients with unilateral Nyhus type 2 and 3 inguinal hernia. The patients underwent laparoscopic TAPP plastic surgery using a mesh implant that was not fixed independently. According to the method of graft fixation, the patients were divided into two groups. In the first patient group, staple fixation of the mesh was applied – 28 (48.3 %), the second group – 30 (51.7 %) patients without mesh fixation. Patients with a history of surgical interventions on the abdominal cavity and pelvis, complicated or recurrent inguinal hernia were excluded from the study. Pain syndrome was assessed using the visual analog scale and an independent survey during postoperative follow-ups of the patients every three months for two years.

Results. In the assessment of postoperative pain in the first patient group, moderate pain intensity was noted, and it was minimal in the second group, $p < 0.001$. 9 (32.1 %) patients who underwent mesh implant fixation required opioid analgesics, compared with 4 (13.3 %) patients who did not undergo fixation, $p = 0.043$. At the first examination, chronic pain was detected in 6 (21.4 %) patients of the first group and in 3 (10.0 %) patients of the second group. During a year, pain syndrome gradually disappeared. After 9 months, pain was reported by 4 (14.3 %) patients in the group with mesh fixation and by 1 (3.3 %) patient without fixation. At the 6th examination in the first group, 2 (7.1 %) patients reported pain; 1 (3.6 %) patient underwent Lichtenstein hernioplasty due to recurrent, increasing acute pain.

Conclusions. Laparoscopic TAPP plastic surgery without graft fixation shows a lower possibility of pain syndrome development than with mesh implant fixation. In the case of chronic pain syndrome development following the TAPP technique without mesh fixation, the general condition of patients improves more quickly.

Пахвинна грижа – найпоширеніший тип гриж передньої черевної стінки з частотою виникнення 75 % від усіх гриж цієї локалізації [1,2]. За статистичними даними, щороку в усьому світі виконують понад 20 млн оперативних втручань з приводу пахвинної грижі [3,4].

Нині поширені дві лапароскопічні техніки пластики пахвинної крижі: лапароскопічна трансабдомінальна преперитонеальна (TAPP) і тотальна екстраперитонеальна (TEP) пластика [5,6]. Лапароскопічні втручання стають все поширенішими порівняно з відкритим доступом, оскільки полегшують хірургічну травму пацієнтів, сприяють зменшенню випадків післяопераційного та хронічного больового синдрому, скороченню терміну госпіталізації, зниженню частоти виникнення післяопераційних ускладнень і швидшому поверненню до роботи та фізичної активності [5,6,7,8].

Лапароскопічну трансабдомінальну преперитонеальну пластику визначають як добре стандартизовану та поширену мініінвазивну хірургічну техніку лікування пахвинної грижі [1,9]. Під час TAPP виконують розтин очеревини, надалі розміщують сітчастий імплант у передочеревинному просторі [10]. Сітку до передньої черевної стінки або не фіксують, або фіксують із застосуванням титанових скоб, такерів, трансфасціальних швів (що розсмоктуються чи не розсмоктуються), фібринового клею та синтетичних герметиків [10,11,12].

Застосування методів фіксації сітки дає змогу запобігти зсуву та міграції сітчастого імпланту. Це сприяє зменшенню випадків рецидивування пахвинної грижі [13,14]. Проте нещодавно здійснені дослідження показали: якщо поліпропіленовий трансплантат не фіксувати, не відбувається збільшення частоти рецидивів пахвинної грижі [15,16].

Крім того, якщо не використовувати травматичні методи фіксації сітки, як-от металеві кріплення та накладення швів, визначають зменшення частоти виникнення хронічного больового синдрому після оперативного втручання [15]. Формування цього ускладнення здебільшого пов'язане з невральними або периневральними uszkodженнями, появою рубцевої тканини внаслідок фіксації сітки або реакції організму на наявність стороннього тіла [10,14,17]. Проте, за даними багаточентрових досліджень, значних відмінностей за частотою виникнення хронічного больового синдрому у разі застосування TAPP із фіксацією сітчастого імпланту не визначали [13,16].

Отже, через наявність доволі суперечливих даних метод вибору фіксації сітчастого імпланту в кореляції з формуванням хронічного больового синдрому є актуальним, потребує додаткових досліджень та аналізу результатів.

Мета роботи

Оцінити виникнення больового синдрому у пацієнтів із пахвинною грижею після виконання лапароскопічної трансабдомінальної преперитонеальної пластики.

Матеріали і методи дослідження

Під час дослідження, що здійснили у період з 2021 до 2023 року, виконали 58 оперативних втручань пацієн-

там із діагнозом пахвинної грижі. Під час хірургічного лікування усім пацієнтам виконали лапароскопічну трансабдомінальну преперитонеальну пластику з застосуванням сітчастого поліпропіленового трансплантату, що самостійно не фіксується.

Враховуючи метод фіксації трансплантату, пацієнтів поділили на дві групи. У першій групі виконали фіксацію сітки скобами – 28 (48,3 %) пацієнтів, у другій групі сітку не фіксували – 30 (51,7 %) прооперованих. Критерії залучення до дослідження – діагностована одностороння пахвинна грижа 2 та 3 типів за Nyhus, наявність письмової інформованої згоди на участь. Критерії виключення – виявлені ускладнені пахвинні грижі (защемлена, з ознаками кишкової непрохідності, запалення), рецидивні пахвинні грижі, оперативні втручання на органах черевної порожнини та малого таза в анамнезі (з приводу перитоніту, кишкової непрохідності, онкологічного процесу тощо).

Під час лапароскопічної трансабдомінальної преперитонеальної пластики пахвинної грижі виконали надумбілікальний доступ, через який встановили 10 мм троакари і ввели оптику після накладання карбоксиперитонеуму. Для запобігання виявленню супутньої патології надалі здійснили ретельну ревізію черевної порожнини з оглядом обох здухвинних ділянок.

Під контролем лапароскопа в черевну порожнину по правій і лівій середньоклітичних лініях вводили два троакари 5 мм і 12 мм для введення степлера (якщо сітчастий трансплантат фіксували) або 5 мм і 5 мм (якщо сітку не фіксували). Після цього робили дугоподібний розтин парієтальної очеревини на 2 см вище за пахвинну зв'язку, використовуючи лапароскопічні ножиці або монополярну коагуляцію. Дисекцію, виділення грижового мішка й елементів сім'яного канатика виконали за допомогою монополярної коагуляції та апарата LigaSure. Після цього сітчастий трансплантат вводили у черевну порожнину.

Надалі хірургічна техніка відрізнялася залежно від вибору методу фіксації ендопротеза.

Якщо застосовували методику TAPP із фіксацією сітчастого трансплантату за допомогою скоб, у черевну порожнину вводили герніостеплер ProTask 5 мм. Використовуючи спіральні скоби герніостеплером фіксували сітку до зв'язки Купера, прямих м'язів живота та передньої черевної стінки по верхньолатеральному краю трансплантату. У межах «трикутника болю» та «фатального трикутника» сітчастий протез не фіксували. Завершальний етап передбачав перитонізацію ендопротеза герніостеплером.

Якщо застосовували методику TAPP без фіксації сітчастого трансплантату, сітку встановлювали в преперитонеальний простір із наступною перитонізацією ендопротеза інтракорпоральним швом.

Троакальні рани пошарово ушивали після контрольного огляду черевної порожнини та десуфляції.

Під час оперативного втручання виконали тотальну внутрішньовенну анестезію з інгаляційним наркозом севофлураном і штучною вентиляцією легень. Перед початком втручання у ділянці майбутнього розрізу застосували місцеву анестезію. Використали мультимодальний підхід до планової післяопераційної анальгезії: неопіодні анальгетики із групи похідних піразолідину

Таблиця 1. Оцінювання фізичного стану пацієнтів за класифікацією ASA, n (%)

Тип оперативного втручання	ASA I	ASA II	ASA III
TAPP з фіксацією сітчастого імпланту, n = 28	5 (17,8 %)	19 (67,9 %)	4 (14,3 %)
TAPP без фіксації сітчастого імпланту, n = 30	6 (20,0 %)	21 (70,0 %)	3 (10,0 %)
p-значення	0,84	0,86	0,62

Таблиця 2. Структура пахвинних гриж у групах пацієнтів

Тип пахвинної грижі	Ступінь пахвинної грижі						Загалом	
	1		2		3		абс.	%
	n	%	n	%	n	%		
TAPP з фіксацією сітчастого імпланту, n = 28								
Латеральна пахвинна грижа (L)	4	14,3	7	25,0	5	17,8	16	57,1
Медіальна пахвинна грижа (M)	2	7,2	6	21,4	4	14,3	12	42,9
Загалом	6	21,5	13	46,4	9	32,1	28	100,0
TAPP без фіксації сітчастого імпланту, n = 30								
Латеральна пахвинна грижа (L)	4	13,3	10	33,4	3	10	17	56,7
Медіальна пахвинна грижа (M)	3	10,0	9	30,0	1	3,3	13	43,3
Загалом	7	23,3	19	63,4	4	13,3	30	100

500 мг/мл в ампулах по 2 мл внутрішньовенно, нестероїдні протизапальні з групи похідних пропіонової кислоти 100 мг/2 мл в ампулах по 2 мл внутрішньовенно та ненаркотичний анальгетик / антипіретик із групи анілідів 10 мг/мл по 100 мл у флаконі внутрішньовенно. Антибіотикотерапію не призначали.

Результати операцій TAPP з використанням різних варіантів фіксації сітчастого трансплантату оцінювали за виникненням і посиленням хронічного больового синдрому у прооперованих хворих.

Формування хронічного больового синдрому в обох групах пацієнтів із пахвинною грижею діагностували за рекомендаціями Міжнародної асоціації з вивчення болю, тобто при збереженні болю у здухвинній ділянці після трьох місяців від дати оперативного втручання [18]. Огляд з визначенням ступеня больового синдрому здійснювали з інтервалом кожні три місяці протягом двох років від дня оперативного втручання.

Виникнення та прогресування хронічного больового синдрому визначали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) у балах від 0 до 10 та шляхом анкетування [18]. Опитувальник складався з запитань про характер і тривалість больового синдрому, появу болю під час рухів і в стані спокою, наявність дискомфорту та химерних відчуттів у здухвинній ділянці, необхідність використання знеболювальних засобів.

Результати дослідження статистично опрацювали, застосувавши програму Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). За допомогою критерію Манна-Вітні обрахували вірогідність відмінностей показників. Для перевірки у варіаційних рядах нормальності розподілу показників застосовували критерій Шапіро-Вілка. Результати наведено або як медіана та міжквартильний інтервал (Me (Q25; Q75)), або середнє ± помилка середнього (M ± m). Рівень вірогідності $p < 0,05$ визначено як задовільний.

Результати

Не виявлено статистично значущих відмінностей за статтю та віком у групах прооперованих пацієнтів. Так, у

першій групі – 25 (89,3 %) чоловіків, у другій – 27 (90,0 %) ($p = 0,93$); медіана та міжквартильний інтервал віку – 54,0 (45,5; 62,0) року та 53,5 (43,0; 60,0) року відповідно за групами прооперованих ($p = 0,40$).

Пацієнти з обох груп, за результатами оцінювання фізичного статусу за анестезіологічною шкалою ASA, не мали протипоказань до виконання пластики пахвинної грижі за допомогою обраних методів лапароскопічної техніки. В обох групах переважали хворі з легкими системними захворюваннями (табл. 1).

Розподіл хворих на групи для вибору надалі методу оперативного втручання здійснили за типом і ступенем пахвинної грижі відповідно до класифікації пахвинних гриж Європейського герніологічного товариства (EHS) (табл. 2).

Розподіл пацієнтів за ступенем пахвинної грижі не мав статистично значущої різниці: для латеральної пахвинної грижі – $\chi^2 = 1,2$, $p = 0,55$, для медіальної – $\chi^2 = 2,8$, $p = 0,24$.

У групах обстежених переважали пацієнти з латеральною пахвинною грижею другого ступеня (L2). Пластику пахвинної грижі за методикою TAPP без фіксації сітчастого імпланту успішно здійснили у 30 (51,7 %) пацієнтів. У другій групі хворих успішна TAPP з фіксацією сітчастого імпланту виконана 24 (85,7 %) хворим. Перехід на конверсію з використанням відкритого доступу та наступною пластикою пахвинної грижі за Ліхтенштейном був необхідний 4 (14,3 %) пацієнтам через наявність масивного спайкового процесу у здухвинній ділянці. Техніки оперативних втручань, що застосували, наведені на рис. 1.

Під час оцінювання післяопераційного больового синдрому у балах за ВАШ одразу після оперативного втручання у першій групі пацієнтів визначено помірний біль – 4,0 (3,0; 4,5) бала; у другій групі хворих біль мінімальний – 2,0 (1,0; 2,0) бала, $p < 0,001$. Протягом наступного спостереження зафіксували, що у пацієнтів, у яких фіксували сітчастий імплант, через 6 годин після оперативного втручання зберігався помірний больовий синдром – 6 (5; 6) балів, а у хворих, яким сітку не фіксували, біль мінімальний – 3 (2; 3) бали, $p < 0,001$. Мак-

Таблиця 3. Оцінювання формування хронічного больового синдрому у групах пацієнтів, n (%)

Параметри опитування	Типи оперативних втручань		р-значення між групами
	TAPP з фіксацією сітчастого імпланту, n = 28	TAPP без фіксації сітчастого імпланту, n = 30	
Характер больового синдрому			
Тупий, ниючий, тягнучий	4 (14,3 %)	1 (3,3 %)	0,1356
Гострий, пекучий, стріляючий	2 (7,1 %)	–	0,1384
Тривалість больового синдрому:			
Постійний, незалежно від фізичної активності та стану спокою	1 (3,6 %)	–	0,2965
Постійний, що прогресує	1 (3,6 %)	–	0,2965
Рецидивує після фізичного навантаження	3 (10,7 %)	1 (3,3 %)	0,2656
Рецидивує у спокої	1 (3,6 %)	–	0,2965
Наявність дискомфорту або химерних відчуттів у здухвинній ділянці	4 (14,3 %)	2 (6,7 %)	0,3428
Необхідність використання знеболювальних засобів	3 (10,7 %)	1 (3,3 %)	0,2656
Усього пацієнтів, що мають больовий синдром	6 (21,4 %)	3 (10,0 %)	0,2307

симальний больовий синдром (7 балів) зареєстровано у 6 (21,4 %) пацієнтів із першої групи; у другій групі – у 6 (20,0 %) хворих, становив 4 бали. Через 12 годин після оперативного втручання та перед випискою в пацієнтів із першої групи визначили помірний больовий синдром – 4 (4; 5) бали, а у хворих із другої групи біль залишався мінімальним – 2 (1; 3) бали, $p < 0,001$. Зауважимо, що серед прооперованих за методикою TAPP із фіксацією сітчастого трансплантату скобами зафіксовано частіше застосування опіоїдних анальгетиків – 9 (32,1 %) осіб, а в групі хворих, у яких під час пластики пахвинної грижі TAPP сітку не фіксували, – 4 (13,3 %) випадки, $p = 0,043$ за однобічним критерієм Стюдента. Результати порівняння показників післяопераційного болю у групах хворих наведено на *рис. 2*.

Через 3 місяці після оперативного втручання здійснили повторний огляд пацієнтів з оцінюванням больового синдрому за ВАШ та анкетуванням. У результаті оцінювання болю за ВАШ у 6 (21,4 %) пацієнтів першої групи визначено помірний больовий синдром, у 3 (10,0 %) пацієнтів другої групи – мінімальний больовий синдром, $\chi^2 = 1,44$, $p = 0,23$, відповідно до відношення шансів OR = 2,45 CI (95 % довірчий інтервал) [0,53; 11,32]. Результати анкетування хворих наведено у *таблиці 3*.

У пацієнтів, які прооперовані за методикою TAPP з фіксацією сітчастого імпланту, виникнення хронічного больового синдрому у відсотковому відношенні переважало порівняно з другою групою хворих, яким не фіксували сітку під час TAPP. У першій групі пацієнтів здебільшого визначали виникнення дискомфорту або химерних відчуттів, а також тупий, ниючий або тягнучий біль у здухвинній ділянці. Больовий синдром мав рецидивний характер після фізичного навантаження, зумовлював необхідність застосувати знеболювальні засоби.

Хворим зі сформованим хронічним больовим синдромом призначили ненаркотичні знеболювальні засоби, блокади гілок клубово-пахового нерва під контролем УЗД і фізіотерапевтичні процедури (10-денний курс низькочастотної магнітотерапії та електрофорез на пахвинну ділянку). Під час повторних оглядів виявили покращення загального стану пацієнтів, у котрих формувалася хронічний больовий синдром (*рис. 3*).

Зменшення хронічного больового синдрому в обох групах пацієнтів під впливом призначеного лікування відбувалось поступово, впродовж першого року після

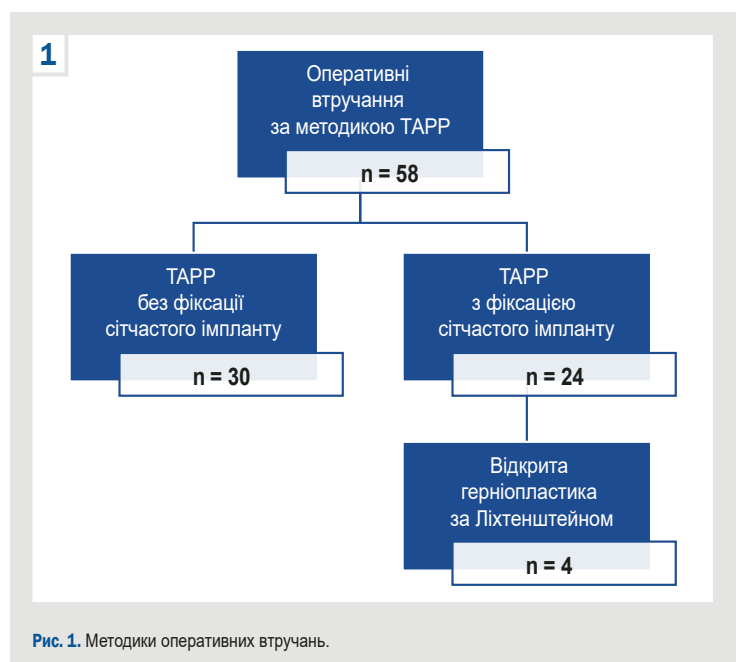


Рис. 1. Методики оперативних втручань.

хірургічного втручання. У першій групі пацієнтів, яким виконали TAPP із фіксацією сітчастого трансплантату за допомогою титанових скоб, під час третього огляду 4 (14,3 %) осіб оцінювали біль за ВАШ у 4 бали, вони потребували постійного прийому нестероїдних протизапальних препаратів. Через 18 місяців больовий синдром зафіксовано лише у 2 (7,1 %) хворих. Зазначимо, що 1 (3,6 %) пацієнтові виконали повторну відкриту герніопластику за Ліхтенштейном через виникнення періодичного рецидивного гострого больового синдрому у здухвинній ділянці, що поступово наростав. Після повторного оперативного втручання загальний стан пацієнта покращився.

У другій групі хворих на пахвинну грижу, яким здійснили лапароскопічне втручання TAPP без фіксації сітки, під час третього огляду 1 (3,3 %) пацієнт мав незначні химерні відчуття у здухвинній ділянці під час руху та фізичного навантаження. Проте після повторного курсу фізіотерапевтичних процедур загальний стан мав позитивну динаміку.

Під час останнього, восьмого огляду в обох групах хворих випадків больового синдрому не було.

2

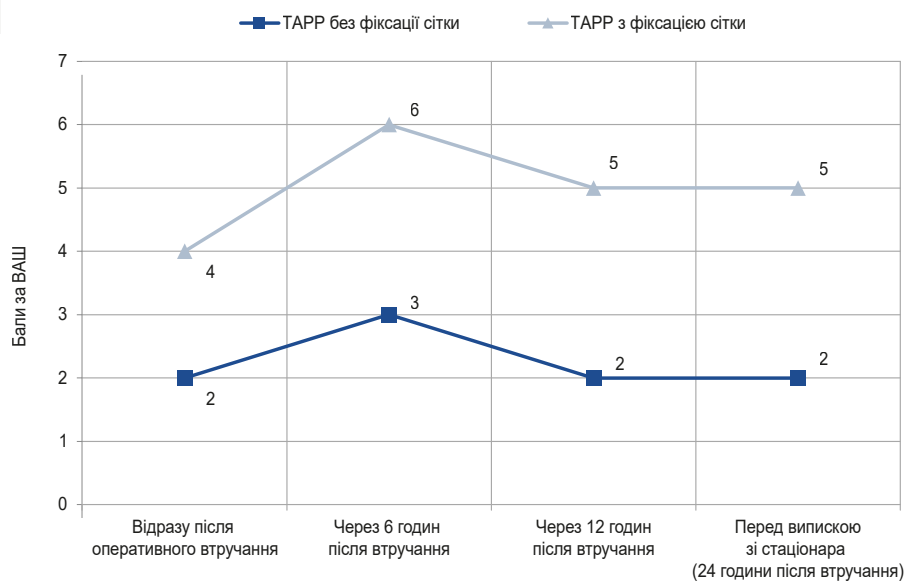
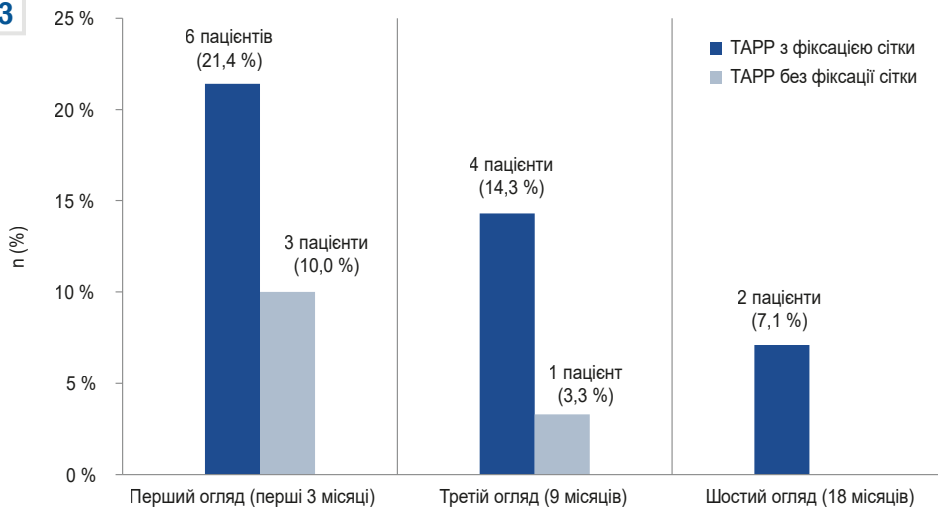


Рис. 2. Порівняння післяопераційного болювого синдрому у групах пацієнтів за ВАШ.

Рис. 3. Регресування хронічного болювого синдрому у групах пацієнтів.

3



У другій групі хворих (TAPP без фіксації сітки) зафіксовано післяопераційне ускладнення – рецидив пахвинної грижі. Це ускладнення виникло внаслідок міграції сітчастого імпланту зі здувнинної ділянки через місяць після оперативного втручання в 1 (3,3 %) пацієнта, пов'язане з ранньою фізичною активністю. Пацієнтові здійснили повторну відкриту герніопластику за Ліхтенштейном. У першій групі хворих (TAPP з фіксацією сітки) не зафіксовані рецидиви пахвинної грижі.

Отже, значні позитивні відмінності в лікуванні хворих на пахвинну грижу за лапароскопічною методикою TAPP без фіксації сітчастого імпланту полягають у зменшенні ймовірності формування хронічного болювого синдрому та його швидшому зникненні.

Обговорення

Хронічний болювий синдром – тяжке ускладнення, що впливає на якість життя і віддалений прогноз післяопераційного ведення пацієнтів [9].

Зменшення ризиків формування хронічного болювого синдрому шляхом виконання TAPP без фіксації сітчастого імпланту нині залишається дискусійним питанням. За Міжнародними рекомендаціями The Hernia Surge Group, вагомим відмінностей за розвитком хронічного болювого синдрому залежно від того, чи фіксували сітчастий імплант, немає [19]. Підтверджують це і результати систематичного огляду та метааналізу F. Kobayashi et al. та K. A. Riemenschneider et al. [13,16]. Проте якість використаних доказів, згідно з критеріями GRADE, для оцінювання виникнення хронічного болювого синдрому низька або дуже низька [13,16,19].

Враховуючи недостатність доказової бази, здійснили дослідження, у результаті якого виявили дані, що суперечать наведеним фактам. Так, у хворих після TAPP з фіксуванням сітчастого імпланту в післяопераційному періоді виникав помірний болювий синдром, а в групі хворих без фіксації сітки біль мінімальний. Крім того, спостерігали регресування болювого синдрому в післяопераційному періоді в обох групах хворих за балами, що

визначені за ВАШ. Втім у першій групі пацієнтів больовий синдром залишався помірним. Зазначимо, що потреба в застосуванні опіоїдних анальгетиків у хворих, яким фіксували сітчастий імплант, вища (32,1 % випадків).

Через 3 місяці формування хронічного болю виявили у 21,4 % пацієнтів, котрим здійснили TAPP з фіксацією сітчастого імпланту, а в групі пацієнтів, яким сітку не фіксували, таких випадків лише 10,0 %. Ці результати свідчать про меншу імовірність розвитку хронічного больового синдрому, коли сітчастий трансплантат не фіксується, порівняно з прооперованими, яким під час виконання пластики пахвинної грижі за TAPP імплант фіксували.

Крім того, у хворих, яким не фіксували поліпропіленовий трансплантат під час TAPP, визначили швидше відновлення загального стану шляхом консервативного лікування у разі незадовільного результату. Менша потреба у застосуванні опіоїдних і ненаркотичних анальгетиків під час лікування больового синдрому додатково свідчить на користь виконання TAPP без фіксації сітчастого імпланту.

Під час дослідження, що здійснили, додатково вивчали дискусійне питання щодо рецидивування пахвинної грижі в разі виконання TAPP без фіксації сітчастого імпланту. Виникнення післяопераційного ускладнення, зокрема рецидиву, зареєстрували у 3,3 % пацієнтів, яким сітку не фіксували під час втручання. Ці дані щодо низької імовірності рецидивування збігаються з даними багаточисельних досліджень і метааналізів [13, 16, 19].

Висновки

1. Лапароскопічна трансабдомінальна преперитонеальна пластика без фіксації сітчастого трансплантату у пацієнтів із пахвинною грижею характеризується нижчою імовірністю виникнення та прогресування больового синдрому порівняно з втручанням, під час якого сітчастий імплант фіксують скобами.

2. У разі виникнення хронічного больового синдрому після пластики TAPP без фіксації сітчастого імпланту спостерігають швидше та безпечніше відновлення та покращення загального стану хворих.

Перспективи подальших наукових досліджень полягають у продовженні вивчення та стандартизації лапароскопічної методики TAPP без фіксації сітчастого трансплантату в пацієнтів із пахвинною грижею і кореляції з визначенням оптимального типу поліпропіленового трансплантату та ступенем розвитку пахвинної грижі за класифікацією EHS для зменшення ризику рецидивування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 20.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 29.05.2024

Відомості про авторів:

Клименко А. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-8502-0769

Кравченко Б. С., PhD, асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-1653-7043

Клименко В. М., д-р мед. наук, професор каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4248-8895

Кравченко С. М., канд. мед. наук, лікар-хірург, КНП «Стебницька міська лікарня» Дрогобицької міської ради, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8391-0445

Поліщук К. П., студентка VI курсу, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0005-2720-8455

Information about the authors:

Klymenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kravchenko B. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Klymenko V. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kravchenko S. M., MD, PhD, Surgeon, MNPE "Stebnyk City Hospital" Droboych City Council, Ukraine.

Polishchuk K. P., 6th-year student, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Ahmad S, Aslam R, Iftikhar M, Alam M. Early Outcomes of Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal (TAPP) Repair. *Cureus*. 2023;15(2):e35567. doi: 10.7759/cureus.35567
- Jaiswal RK, Pandey NK, Tolat A, Kalwaniya DS, Gupta AK, Naga Rohith V, et al. A Prospective Comparative Study of Laparoscopic Totally Extraperitoneal (TEP) and Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal (TAPP) Inguinal Hernial Repair. *Cureus*. 2023;15(7):e42209. doi: 10.7759/cureus.42209
- Aiolfi A, Cavalli M, Del Ferraro S, Manfredini L, Lombardo F, Bonitta G, et al. Total extraperitoneal (TEP) versus laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) hernioplasty: systematic review and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Hernia*. 2021;25(5):1147-57. doi: 10.1007/s10029-021-02407-7
- Quispe MRF, Salgado Júnior W. Transabdominal preperitoneal (TAPP) versus open Lichtenstein hernia repair. Comparison of the systemic inflammatory response and the postoperative pain. *Acta Cir Bras*. 2019;34(2):e201900206. doi: 10.1590/s0102-8650201900206
- Cao C, Shi X, Jin W, Luan F. Clinical Data Analysis for Treatment of Adult Inguinal Hernia by TAPP or TEP. *Front Surg*. 2022;9:900843. doi: 10.3389/fsurg.2022.900843
- Yildiz A. Laparoscopic transabdominal preperitoneal and totally extraperitoneal in inguinal hernia surgery: comparison of intraoperative and postoperative early complications of two techniques. *J Minim Invasive Surg*. 2022;25(1):18-23. doi: 10.7602/jmis.2022.25.1.18
- Gerdes S, Burger R, Liesch G, Freitag B, Serra M, Vonlanthen R, et al. Results of robotic TAPP and conventional laparoscopic TAPP in an outpatient setting: a cohort study in Switzerland. *Langenbecks Arch Surg*. 2022;407(6):2563-7. doi: 10.1007/s00423-022-02552-2
- Hidalgo NJ, Guillaumes S, Bachero I, Butori E, Espert JJ, Ginestà C, et al. Bilateral inguinal hernia repair by laparoscopic totally extraperitoneal (TEP) vs. laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP). *BMC Surg*. 2023;23(1):270. doi: 10.1186/s12893-023-02177-2
- Hayakawa S, Hayakawa T, Watanabe K, Saito K, Miyai H, Ogawa R, et al. Evaluation of long-term chronic pain and outcomes for unilateral vs bilateral circular incision transabdominal preperitoneal inguinal hernia repair. *Ann Gastroenterol Surg*. 2022;6(4):577-86. doi: 10.1002/ags3.12556
- Aziz SS, Jan Z, Ijaz N, Zarin M, Toru HK. Comparison of Early Outcomes in Patients Undergoing Suture Fixation Versus Tack Fixation of Mesh in Laparoscopic Transabdominal Preperitoneal (TAPP) Repair of Inguinal Hernia. *Cureus*. 2022;14(7):e26821. doi: 10.7759/cureus.26821
- Feleshtinsky YY, Kohanevich AV. [Estimation of options of the mesh implant fixation in transabdominal preperitoneal alloplasty in patients with inguinal hernia]. *Medicni Perspektivi*. 2019;24(1):46-9. Ukrainian. Available from: doi: 10.26641/2307-0404.2019.1.162276
- Novik B, Sandblom G, Ansoorge C, Thorell A. Association of Mesh and Fixation Options with Reoperation Risk after Laparoscopic Groin

- Hernia Surgery: A Swedish Hernia Registry Study of 25,190 Totally Extraperitoneal and Transabdominal Preperitoneal Repairs. *J Am Coll Surg.* 2022;234(3):311-25. doi: [10.1097/XCS.0000000000000060](https://doi.org/10.1097/XCS.0000000000000060)
13. Kobayashi F, Watanabe J, Koizumi M, Sata N. Efficacy and safety of mesh non-fixation in patients undergoing laparo-endoscopic repair of groin hernia: a systematic review and meta-analysis. *Hernia.* 2023;27(6):1415-27. doi: [10.1007/s10029-023-02919-4](https://doi.org/10.1007/s10029-023-02919-4)
 14. Palmisano EM, Aguilar Ruiz MJ. Transabdominal pre-peritoneal inguinal hernioplasty (TAPP) without mesh fixation. Initial experience in the short term. *Rev Hispanoam Hernia.* 2020;8(1):19-24. doi: [10.20960/rhh.00234](https://doi.org/10.20960/rhh.00234)
 15. Nahid AK, Rahman S, Veerapatherar K, Fernandes R. Outcomes on mesh fixation vs non-fixation in laparoscopic totally extra peritoneal inguinal hernia repair: a comparative study. *Turk J Surg.* 2021;37(1):1-5. doi: [10.47717/turkjsurg.2021.4962](https://doi.org/10.47717/turkjsurg.2021.4962)
 16. Riemenschneider KA, Lund H, Pommergaard HC. No evidence for fixation of mesh in laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernia repair: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc.* 2023;37(11):8291-300. doi: [10.1007/s00464-023-10237-0](https://doi.org/10.1007/s00464-023-10237-0)
 17. Azevedo MA, Oliveira GB, Malheiros CA, Roll S. Are there differences in chronic pain after laparoscopic inguinal hernia repair using the transabdominal technique comparing with fixation of the mesh with staples, with glue or without fixation? A clinical randomized, double-blind trial. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery.* 2022;35:e1670. doi: [10.1590/0102-672020220002e1670](https://doi.org/10.1590/0102-672020220002e1670)
 18. IASP Multidisciplinary Pain Center Toolkit Advisory Group. Multidisciplinary Pain Center Development Manual [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP); 2021 [cited 2024 Jun 13]. Available from: https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2021/11/IASP-MPC_toolkit_chapt1.pdf
 19. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia.* 2018;22(1):1-165. doi: [10.1007/s10029-017-1668-x](https://doi.org/10.1007/s10029-017-1668-x)

Лапароскопічна кардіоміотомія за Геллером як основний метод лікування ахалазії кардії: оцінювання результатів лікування

О. М. Кіосов^{а*А-Ф}, А. В. Клименко^{бЕ,Ф}, М. Б. Данилюк^{бА-Ф}, М. А. Кубрак^{бА,В,С,Е,Ф}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ахалазія – порушення моторики стравоходу, що виявляють за симптомами дисфагії, відрижки неперетравленою їжею, респіраторними симптомами (нічний кашель, рецидивна аспірація, пневмонія), болем у грудях і втратою маси тіла.

Мета роботи – оцінити результати хірургічного лікування ахалазії кардії методом лапароскопічної кардіоміотомії за Геллером у поєднанні з фундоплікацією за Дором.

Матеріали і методи. Для оцінювання результатів лікування ахалазії кардії методом лапароскопічної кардіоміотомії за Геллером з фундоплікацією за Дором проаналізували 30 історій хвороб пацієнтів, які перебували на лікуванні в 2011–2022 роках. До дослідження залучали пацієнтів віком понад 18 років, у яких за допомогою інструментальних методів підтверджено діагноз ахалазії кардії II, III стадії. Не залучали до дослідження хворих на ахалазію I стадії. Середній вік пацієнтів становив $53,0 \pm 15,3$ року; жінок – 14 (46,7 %), чоловіків – 16 (53,3 %). Середня тривалість захворювання становила $5,0 \pm 1,2$ року. Для визначення ступеня ахалазії використали рентгенологічну класифікацію морфології дистального відділу стравоходу при ахалазії, за якою розрізняли чотири стадії. За цією класифікацією, II стадію ахалазії визначили у 24 (80,0 %) хворих, III – у 6 (20,0 %), $p = 0,0007$, $U = 180,0$.

Результати. Усі пацієнти планово прооперовані. Загальна тривалість передопераційної підготовки у стаціонарі становила $0,8 \pm 0,2$ дня. Основний метод лікування у цій групі – лапароскопічна кардіоміотомія за Геллером з фундоплікацією за Дором.

Висновки. Лапароскопічна кардіоміотомія за Геллером з фундоплікацією за Дором нині є одним із найефективніших методів лікування ахалазії кардії. Малоінвазивні хірургічні методи лікування ахалазії кардії ефективні в більшості пацієнтів, однак рецидив симптомів у віддалені терміни виникає у 10,0–20,0 % випадків. Це залишає відкритим питання щодо пошуку нових ефективних методів лікування цієї патології.

Ключові слова:
ахалазія кардії,
кардіоміотомія
за Геллером,
фундоплікація
за Дором.

Запорізький
медичний журнал.
2024. Т. 26, № 4(145).
С. 303-306

*E-mail:
kiosow015@gmail.com

Laparoscopic Heller's cardiomyotomy as the main method for treatment of achalasia cardia: an evaluation of treatment results

O. M. Kiosov, A. V. Klymenko, M. B. Danyliuk, M. A. Kubrak

Achalasia is an esophageal motility disorder characterized by symptoms of dysphagia, regurgitation of undigested food, respiratory symptoms (nocturnal cough, recurrent aspiration, and pneumonia), chest pain, and weight loss.

The aim: to evaluate the results of surgical treatment for achalasia cardia by the method of laparoscopic Heller's cardiomyotomy in combination with Dor fundoplication.

Materials and methods. To evaluate the treatment results of achalasia cardia by the method of laparoscopic Heller's cardiomyotomy with Dor fundoplication, we analyzed 30 case histories of patients who were treated in the period from 2011 to 2022. Inclusion criteria were age 18 years or older, diagnosis of stage II, III cardia achalasia confirmed using instrumental examinations. Exclusion criterion was stage I achalasia. The mean age of the patients was 53.0 ± 15.3 years. In terms of sex, this group was almost equal, there were 14 (46.7 %) women and 16 (53.3 %) men. The average duration of the disease was 5.0 ± 1.2 years. To determine the degree of achalasia, we used the radiological classification of the distal esophageal morphology in achalasia and distinguished 4 stages. Based on this classification, stage II achalasia was detected in 24 (80.0 %) patients, and stage III – in 6 (20.0 %), $p = 0.0007$, $U = 180.0$.

Results. All the patients were operated on as planned. The total duration of preoperative preparation in the hospital was 0.8 ± 0.2 days. The main method of treatment in this group was laparoscopic Heller's cardiomyotomy with Dor fundoplication.

Conclusions. Laparoscopic Heller's cardiomyotomy with fundoplication is currently one of the most effective methods of treatment for achalasia cardia. Minimally invasive surgical treatment methods for achalasia are effective in most patients, however, recurrence of symptoms in the long term occurs in 10.0–20.0 %, leaving open the question of finding new effective methods for the treatment of this pathology.

Keywords:
cardia, achalasia,
Heller's
cardiomyotomy,
fundoplication
by Dor.

Zaporozhye
Medical Journal.
2024;26(4):303-306

Ахалазія – порушення моторики стравоходу, що виявляють за симптомами дисфагії, відрижки неперетравленою їжею, респіраторними симптомами (нічний кашель, рецидивна аспірація, пневмонія), болем у грудях і втратою маси тіла. Цей моторний розлад стравоходу характеризується аперистальтикою тіла стравоходу, а також не відбувається розслаблення нижнього сфінк-

тера у відповідь на ковтання. Захворювання уражає і чоловіків, і жінок усіх вікових груп [1,2].

Основні завдання щодо лікування пацієнтів з ахалазією можна вивчати з погляду зменшення симптомів, а отже і поліпшення якості життя. Оскільки докази використання стандартизованих анкет у клінічних умовах обмежені, для вивчення успішності лікування слід ви-

користувати ретельне клінічне оцінювання симптомів до і після терапії [3]. Нині розроблено чимало методів лікування та стандартизованих підходів до вибору таких методик. Втім, достовірної ефективності від використання фармакотерапії та пневматичної дилатації, особливо при II–IV стадіях, не досягнуто [4,5,6,7].

Хірургічна міотомія м'язового шару дистального відділу стравоходу (також відома як міотомія за Геллером) – перевірений метод лікування ахалазії. Вперше його описав у 1913 році німецький хірург Ернст Геллер, відтоді цей метод широко використовують із невеликими технічними змінами. Двома найважливішими модифікаціями початкової процедури є перетин м'язових волокон кардії тільки на передньому боці та додавання фундоплекції для зниження ризику гастроєзофагеального рефлюксу [8,9].

Мета роботи

Оцінити результати хірургічного лікування ахалазії кардії методом лапароскопічної кардіоміотомії за Геллером у поєднанні з фундоплекцією за Дором.

Матеріали і методи дослідження

Для оцінювання результатів лікування ахалазії кардії методом лапароскопічної кардіоміотомії за Геллером з фундоплекцією за Дором проаналізували 30 історій хвороб пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділеннях ТОВ «Візу» і КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР у 2011–2022 роках.

До дослідження залучали пацієнтів віком понад 18 років, у яких за допомогою інструментальних методів дослідження підтверджено діагноз ахалазії кардії II, III стадії. Не залучали до дослідження хворих на ахалазію I стадії, враховуючи, що на цьому етапі розвитку захворювання ефективними є консервативні методи лікування.

На догоспітальному етапі обстежили усіх 30 (100,0 %) пацієнтів. Виконали відеоезофагогастро-дуоденоскопію (апарат Olympus GIF-190HQ (Японія) з використанням ендоскопічного відеопроцесора Olympus Evis Exera III) та рентгенконтрастне дослідження стравоходу (система рентгенівська діагностична General Electric Precision RXi, США).

Середній вік пацієнтів становив $53,0 \pm 15,3$ року; 14 (46,7 %) жінок, 16 (53,3 %) чоловіків. Середня тривалість захворювання становила $5,0 \pm 1,2$ року. Езофагіт виявлений у 14 (46,7 %) хворих, у 8 (26,7 %) пацієнтів діагностована грижа стравохідного отвору діафрагми. До хірургічного втручання, а саме лапароскопічної кардіоміотомії за Геллером, 12 (40,0 %) хворих отримували консервативне лікування, 5 (16,7 %) пацієнтам виконано пневматичну дилатацію за допомогою балона Rigidflex 35 мм.

Для визначення ступеня ахалазії використали рентгенологічну класифікацію морфологічних змін дистального відділу стравоходу при ахалазії. Розрізняли чотири стадії за Петровським та Федоровою (1958) [2]. Стадію ахалазії визначали за рентгенологічною картиною. При першій стадії рефлекс розкриття кардії частково збережений, розширення стравоходу – до 4,0 см, перистальтика збережена. При другій стадії не фіксують

рефлекс розкриття кардії, стравохід має розширення від 4,0 до 6,0 см. При третій стадії стравохід розширений до 6,0–8,0 см, спостерігають стійку затримку рідини та їжі, перистальтики немає. При IV стадії стравохід розширений понад 8,0 см, визначають стійку затримку їжі та рідини, перистальтику не спостерігають, часто стравохід набуває S-подібної форми.

За цією класифікацією II стадію ахалазії визначили у 24 (80,0 %) хворих, III стадію – у 6 (20,0 %) випадках, $p = 0,0007$, $U = 180,0$. Пацієнтів із IV стадією не було.

Ефективність результатів лікування оцінили за допомогою шкали симптомів Eckardt, що передбачає визначення симптомів, стадій і ефективності лікування ахалазії [10]. За цією шкалою обраховують бали (від 0 до 3 балів) за чотирма симптомами захворювання (дисфагія, відрижка, біль в грудях і втрата ваги) в інтервалі від 0 до 12 балів. Оцінка 0–1 бал відповідає клінічній стадії 0, 2–3 бали – стадії I, 4–6 – II стадії, >6 балів – III стадії [11]. Оцінювання здійснили до оперативного лікування, через один та дванадцять місяців після операції (табл. 1).

Усім хворим на другу добу післяопераційного періоду здійснили рентгенконтрастне дослідження стравоходу для визначення результатів оперативного лікування.

Статистичне оцінювання результатів дослідження виконали за допомогою програми Statistica 13.0, TIBCO Software Inc. (ліцензія № JPZ804I382130ARCN10-J) та Microsoft Excel 2013 (ліцензія № 00331-10000-00001-AA404), використали параметричні та непараметричні критерії. Достовірність відмінностей показників оцінили, застосувавши непараметричні методи статистичного аналізу – критерій Манна–Вітні (U) для непов'язаних груп. Показники наведено як $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартне відхилення) у разі нормального розподілу даних, як $Me (Q1; Q3)$ (медіана вибірки, нижній (25 %) і верхній (75 %) квантилі) – при розподілі, що відрізнявся від нормального. Статистично значущими результати вважали при $p < 0,05$.

Результати

Усі пацієнти прооперовані планово. Загальна тривалість передопераційної підготовки в стаціонарі становила $0,8 \pm 0,2$ дня. Це пояснюється тим, що більшість пацієнтів обстежені в амбулаторних умовах.

Основний метод лікування у цій групі – лапароскопічна кардіоміотомія за Геллером з фундоплекцією за Дором. Таке оперативне втручання здійснили у 22 (73,3 %) хворих. У 8 (26,7 %) осіб оперативне втручання передбачало задню крурорафію, оскільки у пацієнтів до операції виявлено грижу стравохідного отвору діафрагми. Усі оперативні втручання виконали в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень. Загальна тривалість оперативного лікування становила 180 ± 23 хвилини. Інтраопераційно всім пацієнтам стравохід і шлунок наповнили розчином діамантового зеленого для діагностики перфорації цих органів. Під час оперативного втручання ускладнень не було.

У післяопераційному періоді всі пацієнти отримували медикаментозне лікування, що включало антибіотикотерапію, знеболювання нестероїдними

протизапальними препаратами, прокінетики, інгібітори протонної помпи. Рідку їжу пацієнти починали отримувати протягом першої доби післяопераційного періоду.

Загальна тривалість лікування у стаціонарі становила $6,8 \pm 1,8$ дня. Післяопераційних ускладнень та летальних випадків не було.

Дані оцінювання ефективності результатів лікування за допомогою шкали симптомів Eckardt наведено на рис. 1.

У результаті оцінювання суми балів шкали Eckardt визначено її istotне зниження через один місяць після операції: $7,8 \pm 0,7$ бала до втручання, $2,0 \pm 0,4$ бала через місяць після нього, $p < 0,0001$, $U = 465,0$. Це достовірно підтверджує ефективність цього методу лікування. Через один рік після операції сума балів становила $3,2 \pm 0,4$ бала, $p < 0,0001$, $U = 466,0$.

Через один місяць після операції виконали рентгенконтрастне дослідження стравоходу. У результаті рецидиву захворювання не зафіксовані. Під час огляду та обстеження пацієнтів цієї групи через 12 місяців рецидив захворювання діагностували у 2 (6,7 %) хворих. Ці пацієнти повторно прооперовані за методом Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) [11].

Обговорення

Проаналізувавши результати, що одержали, встановили: у групі дослідження переважали пацієнти з II стадією ахалазії – 24 (80,0 %) випадки; III стадія захворювання діагностована у 6 (20,0 %) хворих, $p = 0,0007$, $U = 180,0$. Ці дані свідчать про ефективність своєчасної діагностики ахалазії кардії, що сприяло досягненню кращих хірургічних результатів лікування.

Лапароскопічну кардіоміотомію за Геллером із фундоплікацією за Дором нині вважають оптимальним методом хірургічного лікування. За даними багатоцентрових досліджень, ця операція дає ефективні результати лікування при мінімальній частоті післяопераційних ускладнень – 6,3 %, летальність становить 0,1 % [9, 10]. За даними систематичного огляду, середній показник успішних результатів становив 89,0 % (діапазон – 76,0–100,0 %) при середньому терміні спостереження 35 місяців (діапазон – 8–38 місяців). Однак показники успіху знижуються (залежно від методів визначення) до 65,0–85,0 % через 5 років спостереження. Імовірно, це спричинено прогресуванням захворювання [11]. Отримані під час нашого дослідження результати оцінювання ефективності лікування ахалазії кардії повністю відповідають даним провідних досліджень. Так, частота рецидиву через рік становила 6,7 %, летальні випадки за рік спостереження не зафіксовані.

Вибір методу фундоплікації під час цього оперативного лікування залишається дискусійним питанням. Протягом дослідження пацієнтам здійснили передню фундоплікацію за Дором, оскільки, за даними різних досліджень, частота післяопераційної дисфагії після фундоплікації за Ніссеном вища, ніж після часткової передньої фундоплікації (15,0 % проти 2,8 %, $p = 0,001$). За результатами багатоцентрового дослідження, і передня, і задня часткова фундоплікація забезпечують зіставний контроль рефлюксу при лапароскопічній міотомії за Геллером [12].

Таблиця 1. Шкала симптомів Eckardt

Symptom	Each meal	Daily	Weekly	None
Dysphagia	3	2	1	0
Regurgitation	3	2	1	0
Chest pain	3	2	1	0
Weight loss	>10 kg	5–10 kg	<5 kg	No weight loss
Score	3	3	1	0

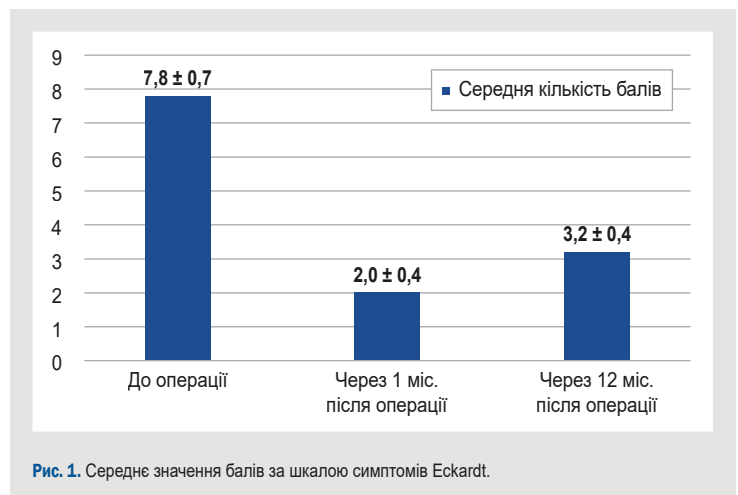


Рис. 1. Середнє значення балів за шкалою симптомів Eckardt.

У результаті оцінювання ефективності лікування за шкалою Eckardt встановили, що виконання лапароскопічної кардіоміотомії за Геллером із фундоплікацією за Дором дає позитивні результати вже через один місяць після операції: сума балів до операції становила $7,8 \pm 0,7$, через 1 місяць після оперативного лікування – $2,0 \pm 0,4$, $p < 0,0001$, $U = 465,0$. Хоча порівняння суми балів через 1 та 12 місяців після операції показало достовірну різницю ($2,0 \pm 0,4$ та $3,2 \pm 0,4$, $p = 0,0007$), що свідчить про виникнення симптомів захворювання, але це не підтверджує рецидиву патології. Зіставлення даних до лікування та через один рік після операції свідчить про ефективність втручання: сума балів дорівнювала $7,8 \pm 0,7$ та $3,2 \pm 0,4$ відповідно, $p < 0,0001$, $U = 466,0$.

Мінімально інвазивне хірургічне лікування при ахалазії ефективне в більшості пацієнтів, однак рецидив симптомів у віддалені терміни виникає у 10,0–20,0 % випадків [13]. Адекватних проспективних контрольованих досліджень щодо рецидиву захворювання після міотомії за Геллером досі не здійснили через невелику кількість пацієнтів. Варіанти лікування рецидиву операції за Геллером включають ендоскопічну дилатацію, РОЕМ або повторну операцію. Нині, якщо немає складних анатомічних аномалій, РОЕМ можна визначити як альтернативний і не менш ефективний метод лікування ахалазії [13, 14].

Висновки

1. Лапароскопічна кардіоміотомія за Геллером з фундоплікацією за Дором є одним з ефективних методів лікування ахалазії кардії.

2. Використання лапароскопічної кардіоміотомії за Геллером із фундоплікацією за Дором дає позитивні результати через один місяць після операції: сума балів

за шкалою Eckardt до операції становила $7,8 \pm 0,7$, через 1 місяць – $2,0 \pm 0,4$, $p < 0,0001$, $U = 465,0$.

3. Малоінвазивні хірургічні методи лікування ахалазії кардії ефективні в більшості пацієнтів, однак рецидив симптомів у віддалені строки визначають у 10,0–20,0 % прооперованих. Це робить актуальним питання щодо пошуку нових ефективних методів лікування цієї патології.

Перспективи подальших досліджень: покращення якості лікування ахалазії кардії шляхом пошуку та розроблення нових мінімально інвазивних ендоскопічних втручань.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 17.04.2024

Схвалено до друку / Accepted: 23.04.2024

Відомості про авторів:

Кіосов О. М., асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти; зав. багатопрофільного хірургічного відділення, Навчально-науковий медичний центр «Університетська клініка», Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-0212-1549

Клименко А. В., д-р мед. наук, професор каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-8502-0769

Данилюк М. Б., канд мед. наук, доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4515-7522

Кубрак М. А., д-р філософії (PhD), доцент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4051-9336

Information about the authors:

Kiosov O. M., MD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education; Head of the Multifunctional Surgery Department, Medical Educational and Scientific Center "University Clinic", Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Klymenko A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Danyliuk M. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kubrak M. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Ramchandani M, Nageshwar Reddy D, Nabi Z, Chavan R, Bapaye A, Bhatia S, et al. Management of achalasia cardia: Expert consensus statements. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(8):1436-44. doi: 10.1111/jgh.14097
- Kimakovych VI, Nikishaiev VI, Tumak IM, Savytskyi YM, Dzvонkovskiy TM, Koliada IO, et al. [Endoscopy gastrointestinal tract. Normal, pathology, modern classification]. Lviv: Medytsyna Svit; 2008. Ukrainian.
- Fisichella PM, Jalilvand A, Dobrowolsky A. Achalasia and epiphrenic diverticulum. *World J Surg.* 2015;39(7):1614-9. doi: 10.1007/s00268-015-2950-7
- Saleh CM, Ponds FA, Schijven MP, Smout AJ, Bredenoord AJ. Efficacy of pneumodilation in achalasia after failed Heller myotomy. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(11):1741-6. doi: 10.1111/nmo.12875
- Demeter M, Đuriček M, Vorčák M, Hyrdel R, Kunda R, Bánovčín P. S-POEM in treatment of achalasia and esophageal epiphrenic diverticula – single center experience. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(4):509-14. doi: 10.1080/00365521.2020.1745881
- Fisichella PM, Orthopoulos G, Holmstrom A, Patti MG. The surgical management of achalasia in the morbid obese patient. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(6):1139-43. doi: 10.1007/s11605-015-2790-7
- Ross D, Richter J, Velanovich V. Health-related quality of life and physiological measurements in achalasia. *Dis Esophagus.* 2017;30(2):1-5. doi: 10.1111/dote.12494
- Schlottmann F, Allaix ME, Patti MG. Laparoscopic Heller Myotomy for Achalasia Technical Aspects. *Am Surg.* 2018;84(4):477-80.
- Yano F, Masuda T, Omura N, Tsuboi K, Hoshino M, Yamamoto SR, et al. Circumferential Heller myotomy can relieve chest pain in patients with achalasia: a prospective clinical trial. *Esophagus.* 2020;17(4):468-76. doi: 10.1007/s10388-020-00738-5
- Patel DA, Naik R, Slaughter JC, Higginbotham T, Silver H, Vaezi MF. Weight loss in achalasia is determined by its phenotype. *Dis Esophagus.* 2018;31(9). doi: 10.1093/dote/doy046
- Cappell MS, Stavropoulos SN, Friedel D. Updated Systematic Review of Achalasia, with a Focus on POEM Therapy. *Dig Dis Sci.* 2020;65(1):38-65. doi: 10.1007/s10620-019-05784-3
- Fisichella PM, Patti MG. From Heller to POEM (1914-2014): a 100-year history of surgery for Achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(10):1870-5. doi: 10.1007/s11605-014-2547-8
- Weber CE, Davis CS, Kramer HJ, Gibbs JT, Robles L, Fisichella PM. Medium and long-term outcomes after pneumatic dilation or laparoscopic Heller myotomy for achalasia: a meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012;22(4):289-96. doi: 10.1097/SLE.0b013e31825a2478
- Maruyama S, Taniyama Y, Sakurai T, Hikage M, Sato C, Takaya K, et al. Per-oral endoscopic myotomy (POEM) for a sigmoid type of achalasia: short-term outcomes and changes in the esophageal angle. *Surg Endosc.* 2020;34(9):4124-30. doi: 10.1007/s00464-019-07180-4

Пріоритетні завдання гігієни і безпеки праці медичного персоналу та стійкості лікарняних закладів в умовах надзвичайних ситуацій

Р. П. Брухно  *1.A,B,C,D, О. П. Яворовський  1.A,E,F, Ю. М. Скалецький  2,E,F, Т. О. Зінченко  1,E

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзеєва Національної академії медичних наук України», м. Київ

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

Мета роботи – оцінити вплив надзвичайних ситуацій біологічного та соціально-політичного характеру на стан безпеки персоналу закладів охорони здоров'я.

Матеріали і методи. Під час дослідження використали бібліосемантичний, статистичні та математичні методи. Проаналізували офіційні статистичні дані про стан системи охорони здоров'я України.

Результати. Під час трудової діяльності в закладах охорони здоров'я медичні працівники зазнають ризику негативного впливу біологічних, психофізіологічних, хімічних, фізичних і соціальних шкідливих і небезпечних чинників. Неприятливі виробничі фактори лікарняного середовища чинять комплексну, комбіновану або поєднану дію, а інтенсивність їх впливу може різко зростати в умовах надзвичайних ситуацій різного характеру. В умовах пандемії COVID-19 зафіксовано різке зростання виробничого травматизму у вітчизняній охороні здоров'я (майже в 30 разів), зокрема через реєстрацію на робочому місці випадків гострих інфекційних хвороб у медичного персоналу. Аналогічні тенденції характерні для показників летального травматизму, професійної та виробничо зумовленої захворюваності.

В Україні при цьому відбулося нашарування надзвичайної ситуації соціально-політичного характеру, спричиненої повномасштабною агресією російської федерації, на надзвичайну ситуацію медико-біологічного характеру, що зумовлена пандемією COVID-19. Це істотно погіршило стан справ. Так, за офіційними даними, лише за перший рік повномасштабного вторгнення в Україні зазнали пошкоджень майже 1500 закладів охорони здоров'я, загинули 106 медичних працівників, з них 33 особи – на робочому місці.

Висновки. Стійкість закладів охорони здоров'я до надзвичайних ситуацій різного характеру – вкрай важлива складова для забезпечення безпеки лікарняного середовища, що, як показує практика, потребує удосконалення. Необхідне розроблення чітких алгоритмів реакції закладів охорони здоров'я на розвиток надзвичайних ситуацій, що можуть на них впливати.

Посилення культури безпеки у вітчизняній медичній галузі може стати метою та основою майбутньої стратегії формування безпечного лікарняного середовища на засадах вдосконалення і підвищення культури безпеки.

Ключові слова:

заклади охорони здоров'я, виробничий травматизм, надзвичайна ситуація, пандемія COVID-19, воєнний стан.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 4(145). С. 307-312

*E-mail: bruhnoroman@ukr.net

Priorities of ensuring hygiene and occupational safety of medical personnel and the resilience of healthcare facilities in emergency situations

R. P. Brukhno, O. P. Yavorovskiy, Yu. M. Skaletskiy, T. O. Zinchenko

Aim. To evaluate the influence of biological and socio-political emergencies on the safety of healthcare staff members.

Materials and methods. The study used bibliosemantic, statistical, and mathematical methods, analyzing official statistical data on the healthcare system state in Ukraine.

Results. While performing their functions in healthcare facilities, medical workers are exposed to the risk of negative effects from biological, psychophysiological, chemical, physical, and social harmful and hazardous factors. Adverse occupational factors in hospital environments exert a complex, combined, or concurrent effect, and its impact intensity can be enormously increased in various types of emergency situations.

During the COVID-19 pandemic, a steep increase in occupational injuries in the national healthcare (in fact, by 30 times) has been documented, including due to the registration of acute infectious diseases among medical personnel at the workplace. Similar trends are also evidenced in indicators of lethal injuries, professional and occupationally induced morbidity.

Furthermore, Ukraine has faced overlapping emergency situations of socio-political terms, caused by the full-scale aggression of the Russian Federation, and medical-biological problems caused by the COVID-19 pandemic, significantly complicating the state of affairs. According to official data, only in the first year of the full-scale invasion of Ukraine, about 1500 healthcare facilities were damaged, 106 medical workers died, including 33 at their workplace.

Conclusions. The resilience of healthcare facilities to various types of emergency situations is an extremely important component of ensuring the hospital environment safety and, as practice shows, requires improvement. There is an urgent need to develop clear response algorithms for healthcare facilities to cope with emergency situations that could influence them.

Reinforcing a safety culture in the national medical sector could become the goal and foundation for future strategies to create a safe hospital environment by improving and enhancing the safety culture.

Keywords:

healthcare facilities, occupational injuries, emergency situation, COVID-19 pandemic, state of war.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(4):307-312

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі нараховують майже 60 мільйонів медичних працівників. Так, за даними офіційної статистики, в Україні у 2021 році працювали 147 400 лікарів усіх спеціальностей і 273 526 осіб середнього та молодшого медичного персоналу. Зауважимо, що за рівнем виробничого травматизму система охорони здоров'я є однією з найнебезпечніших у світі [1,2,3,4,5,6].

Робота лікаря в сучасних закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) належить до високотехнічної діяльності, що за рівнем ризику виникнення природної (раптової) смерті на робочому місці, професійних і виробничо зумовлених захворювань внаслідок комбінованої, комплексної та поєднаної дії численних фізичних, хімічних, біологічних і психофізіологічних чинників випереджає провідні галузі промисловості, а тривалість життя медичних працівників в середньому менша, ніж інших працівників і населення загалом [3,4,5].

Тяжкість, напруженість, шкідливість і небезпечність праці різко зростають в умовах надзвичайних ситуацій різного характеру. Медичні працівники першими взяли на себе удар пандемії COVID-19 і безпосередньо мали долати наслідки воєнної агресії в Україні. За таких умов не лише страждають медичні працівники, але й різко ускладнюється надання медичної допомоги цивільному населенню. Це неминуче погіршує стан безпеки персоналу та пацієнтів [4,5,6].

Мета роботи

Оцінити вплив надзвичайних ситуацій біологічного та соціально-політичного характеру на стан безпеки персоналу закладів охорони здоров'я.

Матеріали і методи дослідження

Під час роботи проаналізували дані щорічних звітів про стан охорони здоров'я населення України, що надані ДЗ «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України». Використали дані Кабінету Міністрів України, оперативну інформацію Державної служби з питань праці, Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, а також відомості, оприлюднені в попередніх дослідженнях і статтях [5,6,7,8,9,10,11].

Під час дослідження використали бібліографічний, статистичні та математичні методи.

Результати

У ході аналізу даних офіційної статистики встановлено різке зростання частоти виробничого травматизму у сфері охорони здоров'я та надання соціальної допомоги на фоні пандемії COVID-19 (рис. 1, 2, 3).

За даними, що наведені на рис. 1, пандемія COVID-19 зумовила різке зростання виробничого травматизму у галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги України. Так, у 2020 році рівень виробничого травматизму в охороні здоров'я збільшився майже вдвідесятеро, досягнувши рівня 3228 випадків на рік, а в 2021 році цей показник вже становив 8885 випадків. Зазначимо, що в 2013–2019 роках рівні виробничого травматизму не перевищували 365 випадків на рік.

Зниження рівнів виробничого травматизму в 2022 році, на нашу думку, значною мірою зумовлене ускладненням реєстрації нещасних випадків на виробництві в умовах воєнних дій.

Для смертельного виробничого травматизму, за даними рис. 2, властива аналогічна динаміка. Максимуму летального травматизму досягнув у 2021 році (226 випадків на рік). Коефіцієнт кореляції між цими показниками дорівнює 1,0.

Згідно з даними, що наведені на рис. 3, частка загального травматизму в галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги у структурі загального виробничого травматизму в Україні загалом на фоні пандемії COVID-19 зросла в рази і досягла у 2020 році рівня 49,5 %, у 2021 – 72,1 %. Отже, в розпал пандемії COVID-19 3/4 усіх випадків виробничого травматизму в Україні фіксували в галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги. Аналогічна тенденція виявлена для летального травматизму. За даними рис. 3, майже кожен шостий випадок летального травматизму у 2020 році та майже кожен другий у 2021 році зареєстровані саме у галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги. Наведені факти підтверджують різке зростання небезпеки лікарняного середовища в умовах надзвичайних ситуацій медико-біологічного характеру та необхідність розроблення адекватних безпекових алгоритмів реагування на них.

Різне збільшення частоти фіксації виробничого травматизму в галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги в умовах пандемії COVID-19 обґрунтоване тим, що в Україні захворювання COVID-19 постановою Кабінету Міністрів від 13.05.2020 р. № 394 включено до переліку професійних захворювань (процедура встановлення діагнозу гострого професійного захворювання на COVID-19 визначена нормативним документом «Порядок розслідування та обліку нещасних випадків, професійних захворювань та аварій на виробництві», що затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 17.04.2019 р. № 337). Це дало підстави трактувати випадки COVID-19 як нещасні випадки на робочому місці та включати їх до масиву даних про травматизм на виробництві [12]. Пандемія COVID-19 також спричинила зростання частоти природної смерті на робочому місці в соціально-культурній сфері, до якої належить і охорона здоров'я. Показовими в цьому плані є дані професора А. М. Нагорної та співавт. (рис. 4) [3,13].

За даними, що наведені на рис. 4, у 2020 році зафіксовано збільшення кількості випадків природної смерті на робочих місцях у соціально-культурній сфері та торгівлі більше ніж утричі (з 175–229 випадків у 2015–2019 роках до 709 випадків у 2020). Певною мірою це спричинено зростанням захворюваності на спровоковані COVID-19 пневмонії, не пов'язані з умовами праці, серед медичного персоналу. Певну роль відіграло також збільшення тривалості робочого дня медичних працівників на фоні пандемії COVID-19, адже, за даними наукової літератури, тривалість робочого тижня 55 і більше годин призводить до підвищення ризику розвитку інсульту на 35 %, а ішемічної хвороби серця – на 17 % (порівняно 35–40-годинним тижнем). Зазначимо, що саме захворювання серцево-судинної системи є найпоширенішою причиною природної смерті на робочому місці [3,13].

1

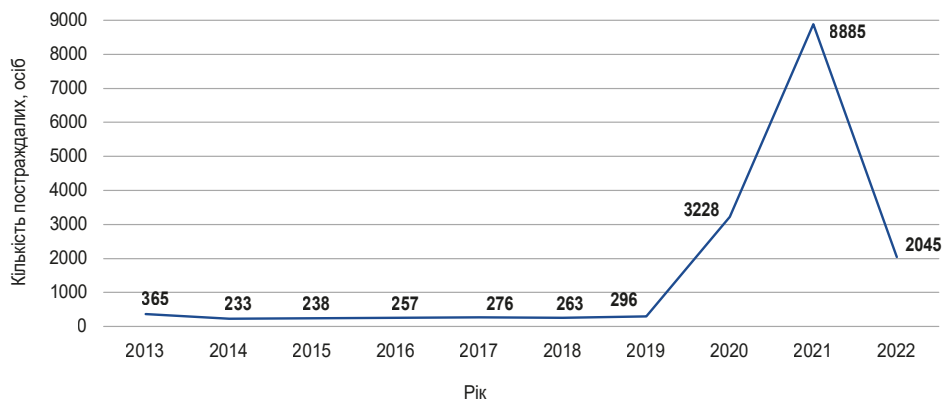


Рис. 1. Динаміка травматизму, що пов'язаний із виробництвом, у галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги.

2

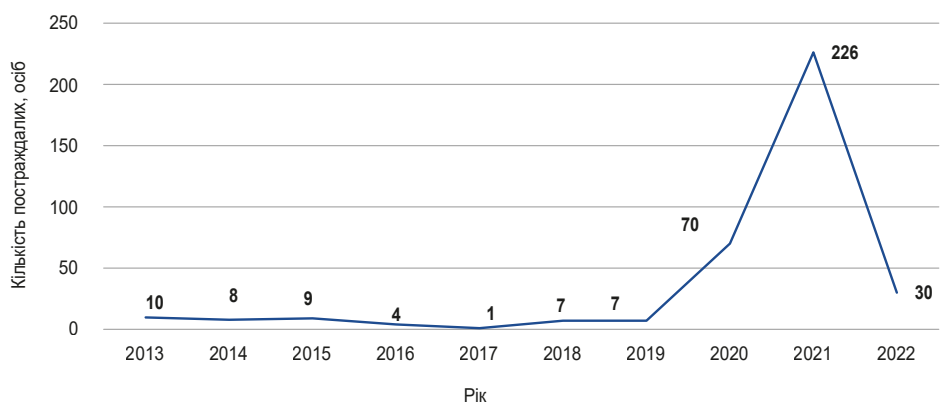


Рис. 2. Динаміка летального травматизму, що пов'язаний із виробництвом, у галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги.

3

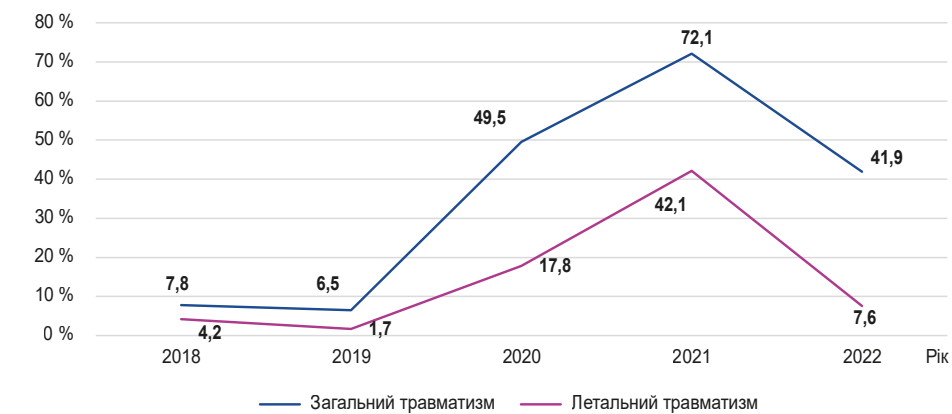


Рис. 3. Відсоток загального та летального виробничого травматизму в галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги у структурі загального та летального виробничого травматизму в Україні.

4

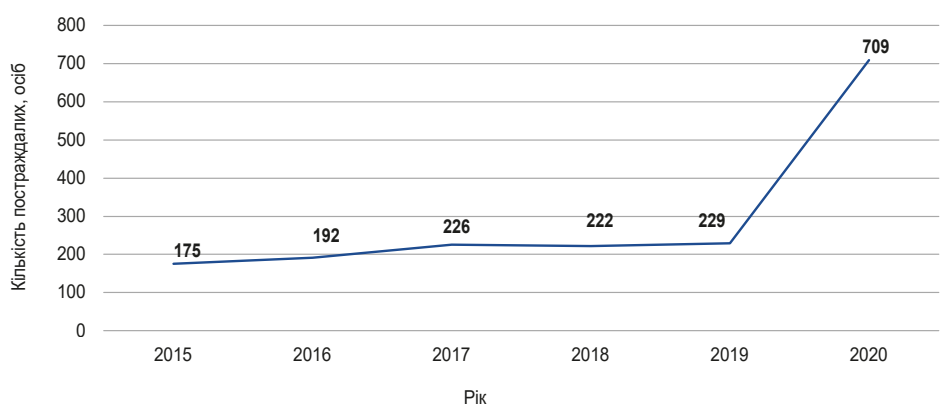


Рис. 4. Динаміка кількості випадків природної смерті на робочому місці в соціально-культурній сфері та торгівлі.

Крім того, в умовах пандемії COVID-19 відбувалося функціональне накопичення втоми у медичних працівників, зокрема внаслідок збільшення тривалості безперервної роботи. Це не лише збільшувало ризик професійного захворювання на COVID-19, але й підвищувало імовірність виникнення інших видів нещасних випадків на виробництві. Анкетування медпрацівників, здійснене в ЗОЗ Києва та Житомирської області у 2020–2021 роках, показало: 89,7 % київських і 74,0 % житомирських медичних працівників зазнавали впливу підвищеного нервово-емоційного напруження, пов'язаного з роботою. Зрозуміло, що в умовах воєнних дій ситуація різко погіршилася [5,6].

У формуванні небезпек лікарняного середовища в Україні відіграло певну роль і вторгнення на територію країни. Від початку повномасштабного вторгнення пошкоджені майже 1500 закладів охорони здоров'я України, ще 193 зруйновані повністю. Ворог пошкодив понад 350 автомобілів швидкої медичної допомоги, викрадено більше ніж 120 автівок. Лише за рік військових дій в Україні загинули понад 100 медичних працівників. Прямі задокументовані збитки від руйнувань об'єктів охорони здоров'я за перший рік повномасштабного вторгнення становлять 1,8 млрд доларів США, і ці цифри продовжують зростати [14,15].

Навіть у віддалених від лінії фронту регіонах медичні працівники змушені працювати в умовах значного перенапруження, спровокованого воєнними діями в країні. Лікарям доводиться працювати на необладнаних для цього робочих місцях, а іноді навіть у польових умовах, де немає адекватного освітлення, вентиляції, водопостачання, каналізації. Такі приміщення не придатні навіть для використання як укриття для здорових людей [14,15].

Чимало лікарів із фронтних і прифронтних територій переїхали в інші області або виїхали за кордон після початку повномасштабного вторгнення. Це також істотно вплинуло на роботу цілої системи охорони здоров'я України [14,15].

Обговорення

Комбінована надзвичайна ситуація, зумовлена агресією російської федерації та пандемією COVID-19, призвела до надзвичайно високих рівнів виробничого травматизму в охороні здоров'я. Оскільки в умовах надзвичайних ситуацій збір первинного матеріалу для адекватного статистичного аналізу ускладнений, можна припустити, що фактичні наслідки ситуації, що склалася, є значно більшими.

Об'єктивний аналіз свідчить, що й у мирний час лише частина інформації про випадки травматизму на робочому місці потрапляє до офіційної статистики. В Україні на один випадок летального травматизму, що пов'язаний із виробництвом, у галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги припадає лише $44,4 \pm 3,9$ нещасного випадку загалом. Зауважимо, що в країнах, де виробничій безпеці приділяють належну увагу, це співвідношення сягає 1 : 1000. Це, серед іншого, свідчить про реєстрацію в галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги лише нещасних тих випадків, пов'язаних з виробництвом, що спричинили тяжкі та летальні

наслідки. Про фіксацію «майже-подій» (near accidents) та їх аналіз у переважній більшості сфер економічної діяльності взагалі не йдеться.

Показовими в цьому аспекті є результати анкетування, що здійснили в ЗОЗ Києва та Житомирської області у 2020–2021 роках. За даними цього опитування, протягом 2019–2020 років серед житомирських лікарів майже кожен п'ятий респондент зазначив, що від 1 до 10 разів травмувався (падіння, уколи голкою, порізи склом чи скальпелем тощо) на робочому місці. Аналогічні рівні травматизму визначили і київські лікарі. Якщо врахувати, що станом на 2021 рік в Україні працювали понад 420 тисяч медичних працівників, та припустити, що кожен десятий із них (виходячи з результатів дослідження) визначив інциденти безпеки, то виходить, що за рік в українській охороні здоров'я стається майже 42 тисячі інцидентів безпеки різного ступеня тяжкості. При цьому реально на робочих місцях в галузі охорони здоров'я впродовж року фіксують лише від 233 до 8885 нещасних випадків [5,6].

Така ситуація унеможлиблює детальний аналіз причин, а також навчання на своїх помилках та розроблення дієвих профілактичних заходів, спрямованих на підвищення безпеки персоналу, і на рівні окремого лікувального закладу, і на регіональному та державному рівнях. За таких обставин у вітчизняній охороні здоров'я неможливим є запровадження ризик-орієнтованого підходу як одного з найважливіших інструментів запобігання виробничому травматизму. Значною мірою це зумовлено відсутністю належної культури безпеки в українській медицині.

Про низький рівень культури безпеки свідчать результати досліджень, що були спрямовані на оцінювання її стану в ЗОЗ України. Так, за восьмирічний період, а саме з 2016 до 2023 року, у вітчизняних ЗОЗ визначено суттєве зниження відсотка позитивних відповідей за такими характеристиками культури безпеки, як організаційне навчання (з 91 % до 84 %), робота в команді в межах підрозділу (з 82 % до 60 %), кадрове забезпечення (з 53 % до 39 %). Ці результати одержали в динаміці опитування з використанням анкети AHRQ [11,16].

Зазначимо, в Україні досі не впроваджено дієву систему управління охороною праці в закладах охорони здоров'я. Не розроблено методик ідентифікації причин виникнення несприятливих подій на робочих місцях в охороні здоров'я. Значне погіршення безпеки лікарняного середовища в умовах надзвичайних ситуацій залишається поза увагою Міністерства охорони здоров'я, і його причини не аналізують, не розробляють і не впроваджують адекватні профілактичні заходи [5,13,11].

Загалом в охороні здоров'я України переважає реактивна культура безпеки, коли не можливо реалізувати жодні сучасні безпекові стратегії.

Висновки

1. Робота лікаря в сучасних лікарняних закладах – високотехнічна діяльність, що за рівнем ризику виникнення природної смерті, смертельного та загального травматизму на робочому місці, професійних і виробничих зумовлених захворювань внаслідок комбінованої,

комплексної та поєднаної дії численних фізичних, хімічних, біологічних і психофізіологічних чинників випереджає провідні галузі промисловості.

2. В умовах пандемії COVID-19 зафіксовано різке зростання виробничого травматизму у вітчизняній галузі охорони здоров'я та надання соціальної допомоги, зокрема через реєстрацію гострих інфекційних хвороб у медичного персоналу на робочому місці. Загальні рівні травматизму зросли з 233–365 у період до пандемії до 3228–8885 випадків на рік під час пандемії. Аналогічні тенденції характерні для показників летального травматизму, професійної та виробничо спричиненої захворюваності.

3. У 2020 році зафіксовано збільшення кількості випадків природної смерті на робочих місцях у соціально-культурній сфері та торгівлі більше ніж утричі: зі 175–229 випадків у 2015–2019 роках до 709 випадків у 2020 році. Це зумовлено, в тому числі, збільшенням тривалості робочого дня медичних працівників на фоні пандемії COVID-19.

4. За два роки повномасштабного вторгнення в Україні пошкоджено майже 1500 закладів охорони здоров'я, 193 зруйновані повністю. Ворог пошкодив понад 350, викрадено більше ніж 120 автомобілів швидкої медичної допомоги. Лише за перший рік військових дій в Україні загинули понад 100 медичних працівників.

5. В Україні збір первинного матеріалу для здійснення адекватного статистичного аналізу випадків травматизму на робочому місці вкрай ускладнений (або його не здійснюють взагалі) не лише в умовах надзвичайних ситуацій, але й у мирний час. Це унеможлиблює детальний аналіз причин травматизму, а також навчання на своїх помилках і розроблення дієвих профілактичних заходів, що спрямовані на підвищення безпеки персоналу, і на рівні окремого лікувального закладу, і на регіональному, державному рівнях.

6. За 8-річний період, з 2016 по 2023 рік, у вітчизняних ЗОЗ визначили суттєве зниження відсотка позитивних відповідей за такими характеристиками культури безпеки, як організаційне навчання (з 91 % до 84 %), робота в команді в межах підрозділу (з 82 % до 60 %), кадрове забезпечення (з 53 % до 39 %). Це свідчить про низький рівень культури безпеки у лікарняному середовищі в Україні та відсутність дієвих кроків для її покращення.

7. В системі охорони здоров'я України досі немає чітких алгоритмів реакції лікарняних закладів на виникнення нещасних випадків. Це істотно негативно впливає на безпеку лікарняного середовища. При цьому в Україні переважає реактивна культура безпеки, ускладнюючи реалізацію сучасних безпекових стратегій.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР «Наукове обґрунтування методологічного підґрунтя та розробка алгоритму з оцінки культури безпеки у медичних закладах в умовах надзвичайних ситуацій», за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0123U101056 (2023–2024).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 31.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 10.06.2024

Відомості про авторів:

Брухно Р. П., канд. мед. наук, доцент каф. гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6666-397X

Яворовський О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4573-8039

Скалецький Ю. М., д-р мед. наук, професор, зав. лабораторії безпекових стратегій в охороні здоров'я, ДУ «Інститут громадського здоров'я імені О. М. Марзевея НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-7527-6827

Зінченко Т. О., канд. мед. наук, доцент каф. гігієни, безпеки праці та професійного здоров'я, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6652-2800

Information about the authors:

Brukhno R. P., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Hygiene, Occupational Safety and Health, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Yavorovskiy O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hygiene, Occupational Safety and Health, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Skaletskiy Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Safety Strategies in Health Care, State Institution "O. M. Marzeyev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv.

Zinchenko T. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hygiene, Occupational Safety and Health, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

References

1. Bureau of Labor Statistics, U. S. Department of Labor, Survey of Occupational Injuries and Illnesses, in cooperation with participating state agencies. Employer-reported workplace injuries and illnesses – 2018 [Internet]. 2019 [cited 2024 May 17]. Available from: <https://www.bls.gov/news.release/pdf/osh.pdf>
2. Van Poppel F, Bijwaard G, Van Lieburg M, Van Lieburg F, Hoekstra R, Verkade F. The Life Expectancy of Medical Professionals in the Netherlands, Sixteenth to Twentieth Centuries. *Population*. 2016;71(4):619-40. doi: 10.3917/popu.1604.0659
3. Nagorna AM. Occupational morbidity in Ukraine during the COVID-19 pandemic: an epidemiological analysis. *Ukrainian journal of occupational health*. 2022;18(1):12-21. doi: 10.33573/ujoh2022.01.012
4. Nahorna AM, Sokolova MP, Kononova IG. [Occupational morbidity of medical workers in Ukraine as a medical and social problem]. 2016;55(2):3-16. *Ukrainian*. Available from: <https://ujoh.org/upload-files/doc/vydav/16-02/pdf/2.pdf>
5. Yavorovskiy OP, Naumenko OM, Skaletsky YM, Brukhno RP, Rigan MM, Omelchuk ST, et al. COVID-19 as a stress test of healthcare establishments effectiveness and reliability measured nationally and globally. *Wiad Lek*. 2021;74(10 pt 1):2471-6.
6. Yavorovskiy AP, Skaletsky YM, Brukhno RP, Shkurba AV, Kirichuk IM, Regan MM. Problems of safety, occupational hygiene and control over infections in fighting with occupational diseases of healthcare workers with COVID-19 in treatment facilities of Ukraine. *Medicini perspektivi*. 2020;25(4):159-65. doi: 10.26641/2307-0404.2020.4.221660
7. Skaletsky YN, Yavorovskiy AP, Gitchka SG, Regan MM, Didkovskiy VL, Bruhno RP. [Inpatient and postoperative mortality trends as indicators of patient safety in Ukraine]. *Ukrainian medical journal*. 2020;0(3):38-41. *Ukrainian*. doi: 10.32471/umj.1680-3051.137.182411
8. Skaletsky YN, Yavorovskiy AP, Gichka SG, Rygan MM, Gorval AK, Didkovskiy VL, et al. [Trends in inpatient and postoperative mortality as indicators of patient safety at the level of individual hospital facilities (report 2)]. *Ukrainian medical journal*. 2020;2(6):36-9. *Ukrainian*. doi: 10.32471/umj.1680-3051.140.196368
9. Yavorovskiy OP, Brukhno RP, Brukhno OM. [The causative agents of infectious diseases as harmful and dangerous factors of medical workers' labor conditions]. In: *Aktualni problemy profilaktychnoi medytyny*.

- Iss. 20. Lviv: Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi; 2020. p. 3-15. Ukrainian. Available from: <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/2046>
10. Yavorovsky AP, Skaletsky YM, Brukhno RP, Zinchenko TO, Brukhno OM, Petrovska OS. [Current issues of hospital environment safety in emergency situations]. In: Suchasni problemy hihieny, epidemiolohii, mikrobiolohii ta tuberkulozu. Lviv: Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi; 2024. p. 160-8. Ukrainian. Available from: <http://catalog.liha-pres.eu/index.php/liha-pres/catalog/view/260/7611/17074-1>
 11. Yavorovsky OP, Skaletsky YM, Brukhno RP, Ivanko OV, Kravchenko SV, Bugro VI, et al. [Comparative analysis of patient safety culture dynamics in Ukraine and the USA healthcare facilities reference to establishing safe hospital environment]. *Clinical and Preventive Medicine*. 2023;0(6):113-20. Ukrainian. doi: 10.31612/2616-4868.6.2023.14
 12. Basanets AV, Hvozdet'skiy VA, Ostapenko TA, Zhurakhiv'ska NV, Kharchuk LV. [Standards for the recognition of COVID-19 as an acute occupational disease in Ukraine according to recommendations of the International Labor Organization]. *Ukrainian Journal of Occupational Health*. 2020;16(2):86-95. Ukrainian. doi: 10.33573/ujoh2020.02.086
 13. Nahorna AM, Savenkova NV. [Natural death of the employees at workplace in Ukraine in the dynamics of 2015-2020]. *Dovkillia ta zdorovia*. 2021;(3):13-22. Ukrainian. doi: 10.32402/dovkil2021.03.013
 14. Zvit pro priami zbytky infrastruktury vid ruinuvan vnaslidok viiskovoi ahresii rosii proty Ukrainy za rik vid pochatku povnomasshtabnoho vtorhnennia [Report on the direct damage to the infrastructure from the destruction caused by Russia's military aggression against Ukraine one year after the start of the full-scale invasion] [Internet]. March 2023 cited 2024 May 17]. Available from: https://kse.ua/wp-content/uploads/2023/03/UKR_Feb23_FINAL_Damages-Report-1.pdf
 15. Andreasyan G. Medicine during the war: What challenges did the medical system face? [Internet]. *Mind UA*. 2023 [cited 2024 May 17]. Available from: <https://mind.ua/en/openmind/20255116-medicine-during-the-war-what-challenges-did-the-medical-system-face>
 16. Sorra J, Gray L, Streagle S, et al. AHRQ Hospital Survey on Patient Safety Culture: User's Guide [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. July 2018 [cited 2024 May 17]. Available from: <https://www.ahrq.gov/sops/quality-patient-safety/patientsafetyculture/hospital/index.html>

Вибір стратегії гемотрансфузії при тяжкій черепно-мозковій травмі

Д. В. Оленюк^{1B,C,D}, О. В. Царьов^{1A,E,F}

Дніпровський державний 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

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) залишається однією з провідних причин тривалої втрати працездатності та інвалідизації, особливо в осіб молодого та середнього віку. Один із головних напрямів лікування пацієнтів із ЧМТ – запобігання розвитку вторинного пошкодження головного мозку внаслідок системної дисфункції, де важливе місце належить анемії. Анемію вважають маркером тяжкості захворювання у пацієнтів у критичному стані, вона включена до переліку параметрів для прогнозування ризику в відділеннях інтенсивної терапії. Однак зв'язок між анемією та несприятливими наслідками у пацієнтів із ЧМТ є суперечливим.

Мета роботи – проаналізувати вплив анемії на перебіг тяжкої ЧМТ, визначити роль, яку анемія відіграє в патофізіологічних механізмах пошкодження головного мозку, розвитку ускладнень, асоційованих із гемотрансфузією, оцінити різні стратегії гемотрансфузії (ліберальну та рестриктивну) та їхній вплив на результати лікування, враховуючи індивідуальну толерантність до анемії.

У результаті досліджень встановлено, що рестриктивна стратегія гемотрансфузії може бути корисною для уникнення ускладнень і скорочення тривалості перебування у стаціонарі. Однак досі немає чітких доказів щодо оптимальних рівнів гемоглобіну для початку гемотрансфузії, і тому необхідні подальші клінічні дослідження. Запровадження мультимодального нейромоніторингу дає змогу оцінити нові підходи до оцінювання індивідуальних порогів гемоглобіну. Використання цих методів може допомогти ідентифікувати пацієнтів зі збільшеним ризиком ускладнень та визначити оптимальні стратегії управління анемією в них.

Висновки. Оскільки проблема толерантності до анемії в пацієнтів із тяжкою ЧМТ надалі залишається дискусійною, а визначення порогових значень гемоглобіну для початку гемотрансфузії в цієї групи пацієнтів потребує продовження досліджень, особливу увагу необхідно приділяти індивідуальному підходу до ухвалення рішень про трансфузію еритроцитів, зокрема врахуванню клінічного статусу пацієнта та супутніх патологій. Завжди треба оцінювати ризик можливого поглиблення пошкодження головного мозку, асоційованого з анемією, внаслідок погіршення церебральної оксигенації порівняно з ризиком розвитку ускладнень, асоційованих із гемотрансфузією.

Ключові слова:
черепно-мозкова травма, анемія, гемотрансфузія, інтенсивна терапія.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 4(145).
С. 313-317

***E-mail:**
resuscitation9@gmail.com

The choice of blood transfusion strategy in severe traumatic brain injury

D. V. Oleniuk, O. V. Tsarov

Traumatic brain injury (TBI) remains one of the leading causes of long-term disability, especially among young and middle-aged people. One of the main directions of treatment for patients with TBI is to prevent the development of secondary brain damage due to systemic dysfunction. Anemia occupies an important place among them. Anemia is considered a marker of illness severity in critically ill patients and is included in the list of parameters for risk prediction in intensive care units. However, the relationship between anemia and adverse outcomes in patients with TBI is controversial.

Aim. The purpose of the work is to analyze the effect of anemia on the course of severe TBI, to determine the position of anemia in the pathophysiological mechanisms of brain damage, the development of blood transfusion-associated complications, to evaluate different blood transfusion strategies (liberal and restrictive) and their impact on treatment results, taking into account individual tolerance to anemia.

Studies suggest that the restrictive transfusion strategy could be useful in reducing complications and length of hospital stay. However, the lack of clear evidence for optimal hemoglobin levels as a trigger to initiate blood transfusions reinforces the need for further clinical studies. The use of multimodal neuromonitoring allows to evaluate the latest approaches to assessing individual hemoglobin thresholds. These methods could help in identifying patients at increased risk of complications and determining optimal strategies to manage anemia.

Conclusions. The problem of tolerance to anemia in patients with severe TBI remains a controversial topic, and determining hemoglobin thresholds for blood transfusion in this group of patients requires further studies, special attention should therefore be paid to an individual approach to resolving the issue of red blood cell transfusion, in particular, integrating clinical status of a patient and concomitant pathology. The risk of possible brain damage worsening associated with anemia due to deterioration of cerebral oxygenation should always be weighed against the risk of developing transfusion-associated complications.

Keywords:
traumatic brain injury, blood transfusion, anemia, intensive care.

Zaporozhye Medical Journal.
2024;26(4):313-317

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з глобальних проблем сучасної медицини. Щороку понад 50 мільйонів людей отримують ЧМТ. Це пов'язано з активними процесами урбанізації, впровадженням сучасних технологій, дорожньо-транспортними пригодами, інтенсивними військовими конфліктами та з іншими факторами [1,2].

ЧМТ – одна з основних причин смертності осіб молодого віку та тривалої інвалідності. Це група найтяжчих пацієнтів, яких зазвичай госпіталізують у відділення інтенсивної терапії; під час лікування вони потребують значних людських, фармакологічних ресурсів, а також використання дорогих матеріально-технічних засобів [3].

Після первинної травми основною парадигмою ведення нейроореанімаційних пацієнтів є запобігання розвитку вторинного пошкодження головного мозку. Гостро пошкоджений мозок чутливий до системних дисфункцій, як-от гіпотензія, гіпоксемія, анемія, гіпертермія, що можуть поглибити нейрональне пошкодження [4,5,6,7]. Одним із важливих факторів у розвитку вторинних пошкоджень є порушення транспорту та доставки кисню до головного мозку [8,9,10]. Тому анемія в гострому періоді госпіталізації потребує особливої уваги клініцистів, а управління гемотрансфузією в пацієнтів із ЧМТ є однією з ключових складових інтенсивної терапії [11].

Мета роботи

Проаналізувати вплив анемії на перебіг тяжкої ЧМТ, визначити роль, яку анемія відіграє в патофізіологічних механізмах пошкодження головного мозку, розвитку ускладнень, асоційованих із гемотрансфузією, оцінити різні стратегії гемотрансфузії (ліберальну та рестриктивну) та їхній вплив на результати лікування, враховуючи індивідуальну толерантність до анемії.

Починаючи зі статті R. C. Adam та J. S. Lundy «Anesthesia in cases of poor risk: Some suggestions for decreasing the risk», яка була опублікована у 1942 році, протягом наступних 60 років рівень гемоглобіну <100 г/л вважали показанням до призначення трансфузії еритроцитів. Нині такий підхід визначають як ліберальну стратегію гемотрансфузії. Відносно нещодавно показано безпечність та оптимальність використання як тригера рівня гемоглобіну ≤ 70 г/л, що стало так званою рестриктивною стратегією гемотрансфузії. У низці досліджень показано: використання ліберальної стратегії може бути пов'язане з розвитком ускладнень і продовженим перебуванням у стаціонарі [12,13].

Досі немає доказової бази, що чітко визначала б цільові рівні гемоглобіну (Hb) як тригер для початку гемотрансфузії в пацієнтів із тяжкою ЧМТ. Продовжують клінічні дослідження, спрямовані на порівняння ліберальної та рестриктивної стратегії гемотрансфузії для визначення оптимальних значень гемоглобіну для підвищення шансів на сприятливе функціональне та нейрокогнітивне відновлення [14].

Анемію нерідко діагностують у хворих із ЧМТ, і майже половина з них отримує гемотрансфузію. Анемію в таких пацієнтів можуть спричинити кілька факторів, з-поміж них втрата еритроцитів власне через травму, зниження кровотворення, втрата еритроцитів через часті взяття крові, зниження виживання еритроцитів і розвиток гемодилуції, зумовленої інфузійною терапією [13,15,16].

Концентрація Hb – один із показників оксигенації головного мозку. Доставка кисню (DO_2) у мозок характеризується вмістом артеріального кисню (CaO_2) та мозковим кровотоком (CBF): $DO_2 = CaO_2 \times CBF$, де $CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1,39) + PaO_2$. Мозковий кровотік визначається серцевим викидом і розміром церебральних судин. Згідно з рівнянням, значне зниження гемоглобіну може призвести до зниження DO_2 у мозку і спричинити тканинну гіпоксію, особливо якщо компенсаторні механізми, спрямовані на підтримку тканинної оксигенації, не працюють. У відповідь на анемію збільшується серце-

вий викид завдяки активації каротидних та аортальних хеморецепторів. Це призводить до збільшення частоти серцевих скорочень і ударного об'єму лівого шлуночка для збільшення мозкового кровотоку [8,17,18].

Церебральна вазодилатація відбувається внаслідок збільшеної продукції оксиду азоту (NO) ендотеліальними клітинами та периваскулярними нейронами для поліпшення мозкового кровотоку та збереження доставки кисню. Інші супутні механізми включають збільшення екстракції O_2 тканиною головного мозку та зниження в'язкості крові, що збільшує венозне повернення і знижує системний судинний опір для покращення перфузії мікроциркуляторного русла [8,19].

У здорових людей ці компенсаторні механізми підтримують оксигенацію головного мозку до досягнення критичного порогового значення гемоглобіну, який становить 50–60 г/л; при показниках, що нижчі за ці, виникає тканинна гіпоксія з прогресивним зниженням доставки кисню [20].

У більшості пацієнтів із тяжкою ЧМТ виникають порушення церебральної ауторегуляції мозкового кровотоку. Втрата ауторегуляції призводить до порушення компенсаторних механізмів, спричиняючи поступове розширення судин і зниження CaO_2 . У дослідженнях з використанням комп'ютерної томографії показано, що глобальне зниження мозкового кровотоку відбувається протягом кількох годин після ЧМТ; це ще більше погіршує здатність мозку до компенсації [20]. Внаслідок цього максимальний церебральний кровотік може бути досягнутий при вищих порогових значеннях Hb (~90 г/л), а порушений цереброваскулярний резерв є недостатнім для підтримки адекватної доставки кисню нижче за цей рівень гемоглобіну [13,21].

Черепно-мозкова травма може супроводжуватись гемодинамічною нестабільністю через крововилив або нейрогенну серцеву недостатність, котрі обмежують здатність збільшувати серцевий викид для компенсації зниження CaO_2 [8].

За даними низки досліджень, у більшості пацієнтів із ЧМТ гемотрансфузія збільшує рівень оксигенації головного мозку. Важливо, що трансфузія може підвищувати церебральну оксигенацію, але не покращує церебральний метаболізм. Зауважимо, що рівень гемоглобіну не є інформативним показником адекватності тканинної оксигенації [14,22].

Так, згідно з результатами дослідження, приріст парціального тиску кисню у тканині головного мозку ($PbtO_2$) після гемотрансфузії не залежав від рівня церебрального перфузійного тиску, але прямо пропорційно корелював із приростом концентрації гемоглобіну, обернено пропорційно – з базальною церебральною оксигенацією. Отже, у пацієнтів з анемією і низьким рівнем $PbtO_2$ (<15 mm Hg) гемотрансфузія має сприятливіший ефект [13,20].

Анемію вважають маркером тяжкості захворювання в пацієнтів у критичному стані; вона включена до переліку параметрів для прогнозування ризику у відділеннях інтенсивної терапії. Однак зв'язок між анемією та несприятливими наслідками у пацієнтів із ЧМТ є суперечливим [23].

Є чітка клінічна рекомендація, що рівень Hb ≤ 70 г/л зумовлює необхідність гемотрансфузії у критичних пацієнтів.

ентів із тяжкою ЧМТ [20]. Проте точний поріг рівня гемоглобіну між 70–100 г/л залишається спірним питанням.

Важливим фактором, що впливає на ухвалення рішення про призначення гемотрансфузії є наявність тяжких екстракраніальних травм. Це показано у ретроспективному багатоцентровому когортному дослідженні [24], під час якого автори проаналізували 7062 випадки середньої та тяжкої ЧМТ, із них 1991 пацієнт отримав принаймні одну дозу еритроцитів. Гемотрансфузія у 61 % випадків, що проаналізовані в цьому дослідженні, пов'язана з тяжкими екстракраніальними пошкодженнями. Такі фактори, як жіноча стать, коагулопатія, сепсис, кровотеча, гіповолемічний шок, інші супутні захворювання значно збільшували потребу в трансфузії еритроцитів. Встановили, що смертність, ускладнення, термін перебування у стаціонарі збільшені в пацієнтів, яким здійснили гемотрансфузію [25,26].

Крім того, вивчали вплив анемії та трансфузії еритроцитів у пацієнтів з ізольованою ЧМТ. У дослідженнях, що здійснені за участю і дорослих, і дітей з ізольованою ЧМТ, встановили, що гемотрансфузія пов'язана з вищою смертністю. Втім, у результаті багатофакторного аналізу зробили висновок: саме трансфузія еритроцитів, а не власне анемія вплинула на перебіг і результат лікування. У зв'язку з цим автори рекомендували уникати використання ліберальної стратегії гемотрансфузії [27,28].

Використання високого тригерного порогу для гемотрансфузії (100 г/л) у пацієнтів із тяжкою ЧМТ асоціювалося з геморагічним прогресуванням травми, спричиняючи підвищення рівня смертності. Як геморагічне прогресування травми слід визначати виникнення нових гематом або збільшення тих, що вже є, ескалацію медикаментозного лікування чи потребу в хірургічному втручанні [27].

У рандомізованому клінічному дослідженні порівнювали ефекти еритропоетину та двох порогів рівня гемоглобіну для початку гемотрансфузії (70 г/л порівняно з 100 г/л) на неврологічне відновлення після ЧМТ (n = 200). Сприятливе неврологічне відновлення зафіксовано у 43 % випадків у разі використання тригера гемотрансфузії, що становив 70 г/л, порівняно з 33 % пацієнтів у групі, де тригером визначено поріг гемоглобіну 100 г/л. Ба більше, зареєстрована більша частота тромбоемболічних ускладнень у разі застосування ліберальної стратегії гемотрансфузії порівняно з рестриктивною (22 % проти 8 %). Зауважимо, проте, що кількість пацієнтів, залучених до дослідження, відносно невелика [27].

Слід наголосити, що в рекомендаціях з лікування черепно-мозкової травми «Brain Trauma Foundation» 2016 року немає коментарів щодо цільових значень гемоглобіну для початку гемотрансфузії [29].

Здійснили міжнародне опитування серед п'яти товариств з інтенсивної терапії з різних регіонів світу [30]. Мета цього опитування – визначити концентрацію гемоглобіну, еритроцитів і порогові гемотрансфузії в пацієнтів із гострою ЧМТ. Проаналізували дані 868 пацієнтів. Понад половина клініцистів (54 %) повідомили, що тригер для початку гемотрансфузії в пацієнтів із ЧМТ, який вони використовують у відділеннях інтенсивної терапії, – рівень гемоглобіну 70–80 г/л. Втім чимало лікарів не призначали гемотрансфузію при фіксованому

порозі гемоглобіну, а коригували тригер трансфузії на підставі додаткових факторів. Причина надання переваги рестриктивній стратегії гемотрансфузії – ризик виникнення ускладнень, що пов'язані з трансфузією еритроцитів, зокрема гострого пошкодження легень, асоційованого з трансфузією (TRALI), інфекцій та зміненої імунної відповіді. Інші клініцисти повідомили про використання інших рівнів гемоглобіну для початку гемотрансфузії в пацієнтів із ЧМТ: 22 % – рівень Hb \leq 70 г/л; 28 % – \leq 80 г/л; 23 % – \leq 90 г/л, 27 % – 100 г/л. Підвищення порогового рівня гемоглобіну пов'язане з нецеребральними та церебральними факторами. Нецеребральні фактори включали ішемічну хворобу серця, активну кровотечу та низьку сатурацію. Серед церебральних факторів найбільше уваги приділили показнику оксигенації тканин мозку (PbtO₂ <15 мм рт. ст.). Інші фактори, що впливали на тактику переливання, передбачали континентальне розташування, основну спеціальність лікаря та досвід роботи. Цікаво, що 60 % дослідників вважають за необхідне здійснення клінічних досліджень для порівняння лише рестриктивної та ліберальної стратегій при пошкодженні мозку, а 40 % пропонують порівнювати рестриктивну стратегію зі стратегією під контролем нейромоніторингу.

У 66 європейських центрах нейротравми, які брали участь у проєкті CENTER-TBI, здійснили опитування, спрямоване на опис чинних підходів до трансфузії еритроцитів у пацієнтів із ЧМТ [31]. Клініцисти з 26 (41 %) центрів зазначили цільовий рівень Hb 70–90 г/л, а з 38 (59 %) закладів – понад 90 г/л. Отже, в європейських відділеннях інтенсивної терапії з питань трансфузії крові в пацієнтів із нейротравмою досі немає консенсусу щодо цільового рівня гемоглобіну.

В іншому опитуванні лікарів встановили: головними факторами, що вплинули на необхідність призначення трансфузії еритроцитів у пацієнтів із тяжкою ЧМТ, були наявність поєднаної травми та геморагічного шоку, дані нейромоніторингу, планова операція. Нині немає ustalених клінічних доказів і рекомендацій, і це спричинило невизначеність щодо стратегій трансфузії еритроцитів у цих пацієнтів. Вважають, що різниця клінічних підходів щодо оптимальної стратегії трансфузії крові передусім обґрунтована саме відсутністю чітких клінічних доказів і рекомендацій. Для визначення оптимальних стратегій гемотрансфузії в пацієнтів із ЧМТ необхідні нові рандомізовані контрольовані дослідження [32].

Нині продовжують дослідження для визначення оптимального рівня Hb для його підтримки в пацієнтів із ЧМТ. Так, здійснюють випробування NEMOTION (NCT03260478), у якому беруть участь пацієнти з ЧМТ (неврологічний дефіцит за шкалою ком Глазго \leq 12 балів) і рівнем Hb \leq 100 г/л. Заплановане дослідження з вибіркою 712 пацієнтів, яких поділили на дві зіставні групи: перша – з використанням тригера до гемотрансфузії за рівнем Hb \leq 100 г/л, друга – Hb \leq 70 г/л. Автори планують оцінити рівень летальності, якість життя та неврологічний статус через 6 місяців [33].

Ще одне велике дослідження TRAIN схвалено Європейським товариством медицини інтенсивної терапії (ESCIM). Автори рандомізували пацієнтів із гострим пошкодженням головного мозку (ЧМТ, субарахноїдальним крововиливом і внутрішньомозковим крововиливом),

оцінку за шкалою ком Глазго <12 балів і рівнем гемоглобіну ≤ 90 г/л у перші 10 днів після госпіталізації. Пацієнтів, які залучені до дослідження, поділено на 2 групи: з використанням рестриктивної стратегії, що орієнтована на рівень гемоглобіну понад 70 г/л, або ліберальної з рівнем гемоглобіну більше ніж 90 г/л. Набір розпочався у 2016 р., упродовж наступних 4 років залучено 4610 пацієнтів (зокрема 2000 пацієнтів із ЧМТ). Публікація результатів планується протягом 2023–2024 років [34].

Дуже важливий, на наш погляд, напрям сучасних досліджень, що мають на меті визначення валідних маркерів відсутності толерантності до анемії в пацієнтів у критичних станах, ґрунтується на оцінюванні системних параметрів адекватності тканинної оксигенації, до яких належать показник екстракції кисню тканинами (O_2ER) та рівень лактату. Так, показник O_2ER становить у нормі 0,2–0,3 і вказує, що лише 20–30% кисню, доставленого в системні капіляри, поглинається тканинами. Досягнення O_2ER , що дорівнює 0,5–0,6, свідчить про виникнення дизоксії, тобто залежність споживання кисню тканинами від його доставки. Отже, рівень $O_2ER = 0,5$ можна використовувати як показник, що свідчить про необхідність призначення трансфузії еритроцитів, тобто як тригер гемотрансфузії.

Висновки

1. Анемія у пацієнтів із тяжкою ЧМТ залишається темою наукових дискусій.
2. Визначення порогових значень гемоглобіну для початку гемотрансфузії у таких пацієнтів потребує продовження досліджень.
3. Завжди треба оцінювати ризик можливого поглиблення пошкодження головного мозку, асоційованого з анемією, внаслідок погіршення церебральної оксигенації порівняно з ризиком розвитку ускладнень, асоційованих із гемотрансфузією.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР Дніпровського державного медичного університету «Розробка та удосконалення технологій підвищення безпеки анестезії, лікування болю та індивідуалізованої інтенсивної терапії у пацієнтів в критичних станах», держреєстрація № 0123U104848 (2024–2027).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 08.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2024

Схвалено до друку / Accepted: 30.04.2024

Відомості про авторів:

Оленюк Д. В., PhD аспірант каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0009-4596-9636

Царьов О. В., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2611-604X

Information about the authors:

Oleniuk D. V., MD, PhD student of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Tsarov O. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Dnipro State Medical University, Ukraine.

References

1. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):213-38. doi: 10.1016/j.mcna.2019.11.001
2. GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(1):56-87. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30415-0
3. Soendergaard PL, Siert L, Poulsen I, Wood RL, Norup A. Measuring Neurobehavioral Disabilities Among Severe Brain Injury Survivors: Reports of Survivors and Proxies in the Chronic Phase. *Front Neurol.* 2019;10:51. doi: 10.3389/fneur.2019.00051
4. Tsarev AV. [Maintaining normothermia in intensive care of severe traumatic brain injury]. *Emergency Medicine.* 2018;0(4):99-103. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137865
5. Crupi R, Cordaro M, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Management of Traumatic Brain Injury: From Present to Future. *Antioxidants.* 2020;9(4):297. doi: 10.3390/antiox9040297
6. Dalby T, Wohl E, Dinsmore M, Unger Z, Chowdhury T, Venkatraghavan L. Pathophysiology of cerebral edema – A comprehensive review. *J Neuroanaesth Crit Care.* 2021;8:163-72. doi: 10.1055/s-0040-1721165
7. Postolache TT, Wadhawan A, Can A, Lowry CA, Woodbury M, Makkar H, et al. Inflammation in traumatic brain injury. *J Alheimers Dis.* 2020;74(1):1-28. doi: 10.3233/JAD-191150
8. Siwicki-Gieroba D, Robba C, Golacki J, Badenes R, Dabrowski W. Cerebral Oxygen Delivery and Consumption in Brain-Injured Patients. *J Pers Med.* 2022;12(11):1763. doi: 10.3390/jpm12111763
9. Freire MA, Rocha GS, Bittencourt LO, Falcao D, Lima RR, Cavalcanti JR. Cellular and Molecular Pathophysiology of Traumatic Brain Injury: What Have We Learned So Far? *Biology (Basel).* 2023;12(8):1139. doi: 10.3390/biology12081139
10. Mira RG, Lira M, Cerpa W. Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Glial Response. *Front Physiol.* 2021;12:740939. doi: 10.3389/fphys.2021.740939
11. East JM, Viau-Lapointe J, McCredie VA. Transfusion practices in traumatic brain injury. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31(2):219-26. doi: 10.1097/ACO.0000000000000566
12. Stolla M, Zhang F, Meyer MR, Zhang J, Dong JF. Current state of transfusion in traumatic brain injury and associated coagulopathy. *Transfusion.* 2019;59(S2):1522-8. doi: 10.1111/trf.15169
13. Montoya-Gacharna JV, Kendale S. Blood transfusion and traumatic brain injury. In: Scher CS, Kaye AD, Liu H, Perelman S, Leavitt S, editors. *Essentials of blood product management in anesthesia practice.* Berlin: Springer; 2021. p. 313-20. doi: 10.1007/978-3-030-59295-0_30
14. Egea-Guerrero JJ, Garcia-Sáez I, Quintana-Díaz M. Trigger transfusion in severe traumatic brain injury. *Medicina Intensiva.* 2022;46(3):157-60. doi: 10.1016/j.medine.2021.12.003
15. Li S, Hafeez A, Noorulla F, Geng X, Shao G, Ren C, et al. Preconditioning in neuroprotection: From hypoxia to ischemia. *Prog Neurobiol.* 2017;157:79-91. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.01.001
16. Vanhala H, Junttila E, Kataja A, Huhtala H, Luostarinen T, Luoto T. Incidence and associated factors of anemia in patients with acute moderate and severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2022;37(3):629-37. doi: 10.1007/s12028-022-01561-9
17. Naumenko Y, Yuryshinets I, Zabenko Y, Pivneva T. Mild traumatic brain injury as a pathological process. *Heliyon.* 2023;9(7):e18342. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18342
18. Benghanem S, Mazeraud A, Azabou E, Chhor V, Shinotsuka CR, Claassen J, et al. Brainstem dysfunction in critically ill patients. *Crit Care.* 2020;24(1):5. doi: 10.1186/s13054-019-2718-9
19. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A Review of the Molecular Mechanisms of Traumatic Brain Injury. *World Neurosurg.* 2019;131:126-32. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.039
20. Anwar S, Bakhsh A, Manieanan S, Khan M. 1339 Haemoglobin threshold for red blood cell transfusion in traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Surgery.* 2021;108(Suppl 6):vi175. doi: 10.1093/bjs/zna259.658
21. Laflamme M, Haghbayan H, Lalu MM, Zarychanski R, Lauzier F, Boutin A, et al. Red blood cell transfusion in animal models of acute

- brain injuries: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2021;10(1):177. doi: [10.1186/s13643-021-01703-8](https://doi.org/10.1186/s13643-021-01703-8)
22. Zhang W, Du K, Chen X. Benefits of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury. *Crit Care.* 2019;23(1):218. doi: [10.1186/s13054-019-2498-2](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2498-2)
 23. Ferrando-Vivas P, Jones A, Rowan KM, Harrison DA. Development and validation of the new ICNARC model for prediction of acute hospital mortality in adult critical care. *J Crit Care.* 2017;38:335-9. doi: [10.1016/j.jcrc.2016.11.031](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.11.031)
 24. Boutin A, Moore L, Lauzier F, Chassé M, English S, Zarychanski R, et al. Transfusion of red blood cells in patients with traumatic brain injuries admitted to Canadian trauma health centres: A multicentre cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(3):e014472. doi: [10.1136/bmjopen-2016-014472](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014472)
 25. Hatton GE, Brill JB, Tang B, Mueck KM, McCoy CC, Kao LS, et al. Patients with both traumatic brain injury and hemorrhagic shock benefit from resuscitation with whole blood. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2023;95(6):918-24. doi: [10.1097/TA.0000000000004110](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004110)
 26. Park YH, Ryu DH, Lee BK, Lee DH. The association between the initial lactate level and need for massive transfusion in severe trauma patients with and without traumatic brain injury. *Acute Crit Care.* 2019;34(4):255-62. doi: [10.4266/acc.2019.00640](https://doi.org/10.4266/acc.2019.00640)
 27. Montgomery EY, Barrie U, Kenfack YJ, Edukugho D, Caruso JP, Rail B, et al. Transfusion Guidelines in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Currently Available Evidence. *Neurotrauma Rep.* 2022;3(1):554-68. doi: [10.1089/neur.2022.0056](https://doi.org/10.1089/neur.2022.0056)
 28. Chegondi M, Hernandez Rivera JF, Alkhoury F, Totapally BR. The need for blood transfusion therapy is associated with increased mortality in children with traumatic brain injury. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279709. doi: [10.1371/journal.pone.0279709](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279709)
 29. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017;80(1):6-15. doi: [10.1227/NEU.0000000000001432](https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432)
 30. Badenes R, Oddo M, Suarez JI, Antonelli M, Lipman J, Citerio G, et al. Hemoglobin concentrations and RBC transfusion thresholds in patients with acute brain injury: An international survey. *Crit Care.* 2017;21(1):159. doi: [10.1186/s13054-017-1748-4](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1748-4)
 31. Huijben JA, van der Jagt M, Cnossen MC, Kruij MJ, Haitsma IK, Stocchetti N, et al. Variation in blood transfusion and coagulation management in traumatic brain injury at the intensive care unit: A survey in 66 neurotrauma centers participating in the collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury Study. *J Neurotrauma.* 2018;35(2):323-32. doi: [10.1089/neu.2017.5194](https://doi.org/10.1089/neu.2017.5194)
 32. Bonaventure PL, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, Shemilt M, Saxena M, et al. Red blood cell transfusion in critically ill patients with traumatic brain injury: An international survey of physicians' attitudes. *Can J Anesth.* 2019;66:1038-48. doi: [10.1007/s12630-019-01369-w](https://doi.org/10.1007/s12630-019-01369-w)
 33. Turgeon AF, Fergusson DA, Clayton L, Patton MP, Zarychanski R, English S, et al. Haemoglobin transfusion threshold in traumatic brain injury optimisation (HEMOTION): A multicentre, randomised, clinical trial protocol. *BMJ Open.* 2022;12(10):e067117. doi: [10.1136/bmjopen-2022-067117](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-067117)
 34. Taccone FS, Badenes R, Rynkowski CB, Bouzat P, Caricato A, Kurtz P, et al. TRansfusion strategies in Acute brain INjured patients (TRAIN): a prospective multicenter randomized interventional trial protocol. *Trials.* 2023;24(1):20. doi: [10.1186/s13063-022-07061-7](https://doi.org/10.1186/s13063-022-07061-7)

Взаємозв'язок факторів розвитку запальних змін сечовивідних шляхів у комплексному лікуванні хворих на сечокам'яну хворобу

О. О. Люлько^{id} A,E,F, В. О. Моргунцов^{id} *A,B,C,D,E

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Ключові слова:

сечокам'яна хвороба, раціональна антибіотикотерапія, інфекційно-запальний процес, мікрофлора, контактна лазерна літотрипсія, уротелій, нефролітіаз, маркери пошкодження.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 4(145).
С. 318-324

*E-mail:
vo.morgun@gmail.com

Keywords:

urolithiasis, rational antibiotic therapy, infectious-inflammatory process, microflora, contact laser lithotripsy, urothelium, nephrolithiasis, damage markers.

Zaporozhye Medical Journal.
2024;26(4):318-324

Мета роботи – проаналізувати відомості наукової літератури щодо принципів та стану застосування раціональної антибіотикотерапії відповідно до факторів розвитку запальних змін сечовивідних шляхів (із визначенням останніх) під час комплексної терапії сечокам'яної хвороби, враховуючи особливості контактної лазерної літотрипсії.

Наведено результати аналітичного опрацювання фахових публікацій щодо актуальних принципів раціональної антибіотикотерапії під час оперативного лікування сечокам'яної хвороби, беручи до уваги взаємозв'язок факторів, що можуть впливати на розвиток запальних змін сечовивідних шляхів.

Встановили, що досі немає чітких даних щодо імовірності розвитку інфекційного процесу під час лікування сечокам'яної хвороби різних локалізацій, а також доцільності та термінів застосування антибіотиків у комплексній терапії захворювання. Поряд з тим, широке використання антибіотиків сформувало у багатьох пацієнтів резистентність, спричинило побічні ефекти та низку інших факторів, що ускладнюють перебіг основного захворювання та потребують компенсації.

Висновки. Проаналізували відомі підходи до антибактеріальної терапії, що нині застосовують, враховуючи її раціональність на різних етапах лікування. На підставі вивчення наукових даних зробили висновок, що чіткі критерії та показання до призначення таких препаратів не сформовані, мають рекомендаційний характер і потребують детального дослідження. Наведено відомості щодо пошуку шляхів вирішення проблемних аспектів.

Interrelations between factors in the development of inflammatory changes in the urinary tract in the comprehensive treatment of patients with urolithiasis

O. O. Lyulko, V. O. Morhuntssov

The aim of the work is to analyze the scientific literature data on the principles and state of rational antibiotic therapy use according to factors for the development of inflammatory changes in the urinary tract with the identification of the latter in the complex therapy for urolithiasis, taking into account the peculiarities of contact laser lithotripsy.

The article presents the results of analytical processing of professional publications on current principles of rational antibiotic therapy in the surgical treatment for urolithiasis, taking into account factors that may influence the development of inflammatory changes in the urinary tract.

It has been revealed that there is currently no clear understanding about chances of developing infectious processes during the treatment for urolithiasis of various localization, as well as the advisability and duration of using antibiotics in the comprehensive treatment of the disease. At the same time, antibiotic overuse has resulted in phenomena of resistance, side effects, and a number of other complicating factors needed to be addressed.

Conclusions. An analysis of present approaches to antibacterial therapy, considering its rationality at different treatment stages, has been conducted concluding that clear criteria and indicators for the use of drugs have not been specified, but these data serve only as recommendations and have not been thoroughly examined. Data on searching for a solution to problematic aspects are also provided.

У структурі урологічних захворювань сечокам'яна хвороба (СКХ) посідає одне з провідних місць [1,2]. І власне захворювання, і контактна лазерна літотрипсія як один із найпоширеніших методів лікування потребують призначення антибіотикотерапії, враховуючи відомості фахової літератури щодо мікрофлори конкрементів, яка постійно персистує.

Поява мультирезистентних штамів мікроорганізмів і поширення явища резистентності в населення є чинниками, що ускладнюють планування та проведення антибіотикотерапії [3,4].

Доцільним вважають пошук нових підходів, що будуть ґрунтуватися на сучасних даних і ретроспективних відомостях фахової літератури.

Мета роботи

Проаналізувати відомості наукової літератури щодо принципів та стану застосування раціональної антибіотикотерапії відповідно до факторів розвитку запальних змін сечовивідних шляхів (із визначенням останніх) під час комплексної терапії сечокам'яної хвороби, враховуючи особливості контактної лазерної літотрипсії.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували наукові джерела, присвячені принципам раціональної антибіотикотерапії при сечокам'яній хворобі та при контактній лазерній літотрипсії, міжнародні

протоколи та гайдлайни з лікування СКХ. Наведено міжнародні статистичні дані щодо поширеності цього захворювання. Вивчили результати сучасних досліджень щодо терапії СКХ і застосування контактної лазерної літотрипсії. Крім того, вивчили питання щодо періопераційної антибіотикопрофілактики та факторів виникнення запальних змін під час оперативних втручань. Проаналізували й інші складові, що мають важливе значення під час планування та проведення раціональної таргетної антибіотикотерапії СКХ, контактної лазерної літотрипсії.

Результати

Всесвітня організація охорони здоров'я здійснює системні заходи, що спрямовані на поліпшення обізнаності населення та розширення знань фахівців про правила застосування антибактеріальних препаратів. За статистикою, до 5 млн смертей на рік пов'язані з неможливістю подолати антибіотикорезистентність [4,5]. У межах World Antimicrobial Awareness Week 2023 поінформовано про доцільність використання цифрових інструментів (наприклад, електронного рецепту), які сприятимуть подоланню явища антибіотикорезистентності, що є результатом безсистемного, масового, нераціонального застосування цих препаратів [6,7,8,9].

В Україні введено в дію технологію контролю антибактеріальних препаратів шляхом застосування е-рецептів з 2022 року [3]. Цей крок необхідний, адже на поширенні антибіотикорезистентності наголошують фахівці всіх рівнів практичної системи охорони здоров'я. Як головну причину визначають саме безконтрольність відпуску препаратів для населення, що підтверджено фактами. Так, у 2019 р. загальний обсяг споживання антибіотиків в Україні становив 6,5 млрд грн, у 2020 р. виявили його зростання на 56 %; головним шляхом визначено саме роздрібний, а не госпітальний сегмент [7]. Отже, перед фахівцями постає кілька завдань, що мають типову клінічну складову – щодо лікування патології, додатковий аспект – щодо факторів соціального, організаційного ґенезу, які обтяжують перебіг захворювання [10,11,12,13,14,15,16,17,18].

СКХ належить позиція лідера за частотою захворюваності. За різними оцінками, у країнах Європи реєструють до 2 % випадків СКХ у загальній структурі захворювань населення. Визначено тенденцію до збільшення частоти виявлення цієї патології. В Україні одержали зіставні дані: СКХ становить майже 40 % патологій сечовидільної системи, що відповідає другому місцю після інфекційних запалень сечовидільних шляхів [19,20,21,22].

Літотрипсія – маніпуляція, яку найчастіше застосовують під час комплексного лікування захворювання. Частота діагностики СКХ і необхідність застосування комплексу лікувальних заходів визначають застереження захворювання в урологічній практиці за економічними показниками [22,23,24].

Посилення актуальності та стратегічної значущості питання визначається також статистичними даними, що вказують на переважну частоту захворювання у працездатній частині населення та збільшення темпів приросту захворюваності (0,16–0,22 щорічно). Такі важливі соціальні й економічні показники підтверджують

беззаперечну необхідність продовжувати пошук нових підходів до раціонального лікування патології [25,26].

Ще одним проблемним питанням під час лікування СКХ є імовірність виникнення ускладнень під час комплексної терапії, включаючи застосування контактної лазерної літотрипсії, що є його типовою складовою [27,28,29,30,31].

Потребують продовження вивчення і розроблення організаційні етапи, етичні, діагностичні та інші заходи у формуванні групи ризику, визначення головних причин виникнення захворювання для популяції загалом і за особистісним критерієм зокрема [32,33,34,35,36].

Є відомості щодо генетичних чинників розвитку нефролітазу [37,38]. Втім, за висновками дослідників, вроджена схильність до порушень обміну речовин не визначає безумовне утворення каменів. Достовірно встановлені групи метаболічних порушень, що можуть бути причиною СКХ. До них належать порушення кислотності сечі (зниження чи підвищення), гіпероксалурія, гіперфосфатурія, гіперкальціурія, гіперурикемія чи гіперурикурія [39,40,41,42,43].

Підтверджено, що СКХ – поліетіологічне захворювання, що спричинене ендогенними й екзогенними порушеннями. Серед зовнішніх факторів визначають неефективно сформований спосіб життя, системну гіподинамію, регіон проживання з певними екологічними факторами впливу (посушливий клімат, підвищені температури довкілля), системне порушення пацієнтами питного режиму, переважання у раціоні харчування білкової їжі (рекомендовано не перебільшувати 1 г/кг на добу), солі (споживання понад 5 г на добу), несприятливі умови праці (гарячий цех, токсичне виробництво), зловживання алкоголем, тютюном [44]. Як ендогенні чинники класифіковано інфекційні захворювання (загальні чи/та сечовидільної системи), вроджені чи набуті аномалії сечовивідних шляхів, ендокринні патології (цукровий діабет, подагра), порушення діяльності шлунково-кишкового тракту, спадковість, надмірну масу тіла [45]. Захворювання може виникати одноразово, але у більшості пацієнтів має епізодичний, хронічний характер [35,46,47,48].

Під час характеристики перебігу захворювання важливим етапом є класифікація власне каменів. Нині розроблено кілька підходів, що структурують опис конкрементів, зокрема за формою, розміром, структурою, хімічним складом, ступенем інфікування тощо. У межах кожної групи, як правило, розрізняють підгрупи. Так, за хімічним складом розрізняють оксалати, урати, фосфати, карбонати, білкові, холестеринові, ксантиніві, цистиніві камені. Ця класифікація пов'язана зі структурою порушень метаболізму, що можуть бути причиною виникнення СКХ [49,50,51,52].

Для запобігання чи полегшення перебігу СКХ важливу роль відіграють профілактичні заходи [53]. Це обґрунтовує доцільність їх вивчення, удосконалення та поширення в клінічній практиці. До комплексу таких заходів належить фармакологічна профілактика, що повинна бути системною, максимально індивідуалізованою і ґрунтуватися на діагностичних показниках.

Індивідуалізація фармакотерапії – досить складний процес, що потребує аналізу багатьох складових на підготовчому етапі. Слід здійснити комплексний лабо-

раторний скринінг, отримати загальні та спеціалізовані дані, і вже на цьому підґрунті побудувати алгоритм фармакотерапії. Наприклад, отримавши результати лабораторних досліджень щодо хімічного складу та розмірів каменів (якщо вони є та відповідають припустимим для консервативної терапії нормам), лікар-уролог має змогу рекомендувати лікарський засіб для нейтралізації каменів, їх розщеплення чи запобігання утворенню конкрементів. Як правило, профілактичний етап доповнюють корекцією режиму харчування відповідною дієтою та оптимізацією режиму пиття [54,55,56,57,58].

У науковій літературі проаналізовано також значення методів і засобів фітотерапії під час лікування СКХ. Під час цієї роботи цей аспект не вивчали, тому він наведений лише для повноти висвітлення напрямів лікування цього захворювання [59,60,61,62].

Маніфестація патології спонукає науковців до продовження всебічного аналізу даних і пошуку ефективних методів ерадикації мікрофлори як важливого етапу під час підготовки до оперативного втручання та після виконання контактної лазерної літотрипсії [63,64,65,66,67,68].

Призначення антибактеріальної терапії у комплексному лікуванні СКХ є безумовним і обов'язковим етапом. Зауважимо, що побудова оптимальної для пацієнта схеми раціональної антибіотикотерапії сприяє одержанню кращих результатів лікування захворювання. Етапи і терміни застосування антибіотикотерапії повинні мати постійний лабораторний супровід. Це дасть змогу якісно спланувати, здійснювати та за необхідності корегувати траєкторію призначень препаратів із групи вибору, а також сприятиме уникненню розвитку ускладнень [69,70,71,72].

Структура періодів застосування антибіотикотерапії під час лікування СКХ може бути визначена такими групами:

- 1) інфекції сечовивідних шляхів;
- 2) перед- і післяопераційний періоди;
- 3) заміна препарату, якщо немає терапевтичного ефекту;
- 4) інші непередбачені випадки.

Інфекції сечовивідних шляхів найчастіше діагностують у клінічній практиці. Розрізняють інфекції верхніх сечовивідних шляхів (пієлонефрит) та інфекції нижніх сечовивідних шляхів (простатит, уретрит, цистит). У переважній частині пацієнтів порушення уродинаміки коморбідне з проявами інфекційно-запального процесу. До збудників, що найчастіше спричиняють інфекції сечовивідних шляхів, належать представники грам-негативних мікроорганізмів, зокрема *Enterobacteriales* [73,74,75].

Лабораторний скринінг дає змогу своєчасно отримати інформаційну базу щодо запалення, визначення його типу, спектра мікрофлори, здійснити діагностику її чутливості, можливих ускладнень, що можуть бути спричинені стійкими до антибіотиків мікроорганізмами, а також встановити інші значущі критерії для початку ефективної терапії [76,77,78,79].

Передбачення і вжиття доцільних заходів для уникнення небажаних ефектів, пов'язаних з антибіотикотерапією, можна навести за кількома напрямками, беручи до уваги класифікаційну характеристику лікарського засобу:

– алергічні реакції – частіше виникають під час застосування пеніцилінів і цефалоспоринів;

– пряма токсична дія, що характеризується вибірковою ураження тканини, органа чи системи, збільшенням імовірності ушкодження ослабленого чи ураженого органа, системи, взаємозалежністю дози і тривалості застосування лікарського засобу, ідіосинкразією тощо.

У разі приймання всередину всі антибіотики можуть спричинити гастротоксичну дію. Крім того, визначають специфічні побічні ефекти. Для окремих класів антибіотиків характерна нейротоксичність, як-от у разі застосування аміноглікозидів, поліміксинів, лінкозамідів, ристоміцину. Можуть виникати галюцинації, судоми, найчастіше це спостерігають у хворих, яким призначено пеніциліни, стрептоміцин, поліміксини. Аміноглікозиди, поліміксини, окремі цефалоспоринони як побічний ефект спричиняють нефротоксичність – гломерулонефрит, ниркову недостатність. Пригнічення лейкопоезу, тромбоцитопоезу, еритропоезу, тотальна аплазія, гемолітичні реакції, гемокоагуляційні розлади частіше спричинені тетрациклінами, карбоксипеніцилінами, уреїдопеніцилінами [80,81,82].

Протокол лабораторних досліджень дає змогу встановити критерії мікрофлори. Антибіограма визначає коло ефективних препаратів (взького чи широкого спектра дії), дає змогу призначити індивідуальний режим терапії, як-от тривалість курсу, шлях введення, а також обрати терапію відновлення нормальної мікрофлори, уникнути розвитку резистентності, побічних ефектів тощо. Такий алгоритм ведення пацієнта є терапевтично ефективним, дає змогу вжити своєчасних раціональних заходів і знизити ймовірність ускладнень.

Доцільність призначення раціональної антибіотикотерапії нині є беззаперечною, на думку всіх фахівців. Однак у практичній діяльності доволі часто застосовують передусім препарати широкого спектра дії [83,84,85].

У доступній науковій літературі не виявили протилежних даних щодо ризику інфекційних ускладнень як наслідку контактної лазерної літотрипсії, але також немає даних і щодо того, що вони не можливі [86,87]. Зазначимо, що науковці рекомендують вживати профілактичних заходів, що включають антибіотикотерапію. Це опосередковано свідчить про теоретичну можливість виникнення ускладнення.

Наведені наукові дані дають підстави припустити, що досі не здійснили дослідження з цього питання на достатньому рівні. Тому такі дослідження є доцільними, а порушене питання актуальним для медичної науки та практики.

СКХ може бути поєднана з інфекційно-запальним процесом сечовивідних шляхів, обтяжуючи стан пацієнта, роблячи патологію генералізованою, ускладненою сумуванням патологічних ефектів [88,89,90,91].

Предметом наукових досліджень є фактори, що призводять до розвитку запального процесу сечовивідного тракту та показники, за допомогою яких можна прогнозувати та контролювати можливі ускладнення, спричинені оперативним втручанням, що покликане досягти стану stone free [92,93,94,95,96].

За даними фахової літератури, пошкодження уротелію, наявність бактеріальної інфекції, підвищений тиск іригаційної рідини (що призводить до форнікальних

рефлюксів) під час контактної лазерної літотрипсії є провідними чинниками розвитку запального процесу в післяопераційному період [97,98,99,100,101,102,103]. Разом із тим, не наведено чітких кількісних чи якісних показників, за якими лікар може зробити обґрунтований висновок щодо імовірності розвитку інфекційного процесу та необхідності посилення антибактеріальної, протизапальної терапії. Тому зробили висновок, що це питання нині вивчено недостатньо, залишається низка дискусійних аспектів.

На розвиток запального процесу впливають чинники, які супроводжують втручання, зокрема пошкоджувальна дія енергії, що уражає здорові навколишні тканини під час процесу дроблення конкременту. Ця енергія не є чітко спрямованою, залежить від операційного обладнання, анамнезу пацієнта, професіоналізму оператора тощо [92].

Саме визначення наявності та ступеня пошкодження уротелію є одним із напрямів, що критично важливі та зумовлюють наступну стратегію лікування. Цей етап потребує додаткового вивчення за допомогою сучасних методів лабораторного дослідження, встановлення типових маркерів пошкодження та інших дієвих показників, що дадуть змогу сформувати чіткі критерії до плану лікування під час виконання контактної лазерної літотрипсії та забезпечать призначення ефективної антибіотикотерапії [51,76,104].

Отже, продовження вивчення потребує низка питань, як-от щодо конкретизації чинників запальних змін внаслідок виконання контактної лазерної літотрипсії, щодо оптимізації антибіотикотерапії, раціональної протизапальної терапії та профілактики ускладнень. Це актуалізує порушену проблему для урологічної практики.

Висновки

1. У доступній фаховій літературі не виявлено чітких відомостей щодо імовірності розвитку інфекційного процесу під час лікування сечокам'яної хвороби різних локалізацій, а також доцільності та термінів призначення антибіотиків у комплексній терапії захворювання.

2. Для підвищення ефективності комплексної терапії СКХ необхідне дослідження нових маркерів, взаємозв'язку чинників та ознак пошкодження уротелію, зокрема актуальним є перегляд класичних лабораторних методів досліджень.

3. Доцільним є продовження вивчення причин і якісних ознак запальних змін після оперативного лікування СКХ, що зумовлено необхідністю розробити уніфікований алгоритм дій. Він має ґрунтуватися на точних даних щодо ймовірності розвитку інфекційних ускладнень, про маркери запалення, механізми прогнозування та запобігання цим ускладненням.

4. Недостатньо наукових даних щодо ефективності сучасних підходів до застосування антибактеріальних засобів після контактної літотрипсії у кореляції з факторами, що спричиняють запальні зміни. Це обґрунтовує актуальність цього питання та необхідність продовжити дослідження в цьому напрямі.

5. Низький рівень поінформованості населення щодо принципів антибіотикотерапії та разом із тим широке застосування цих препаратів є фактором зниження ефективності лікування СКХ.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні та запровадженні схем раціональної періопераційної антибіотикотерапії, що враховує взаємозв'язок потенційних факторів ризику виникнення запальних змін і їхніх ознак.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.05.2024

Після доопрацювання / Revised: 06.06.2024

Схвалено до друку / Accepted: 15.06.2024

Відомості про авторів:

Люлько О. О., д-р мед. наук, професор каф. хірургії 2, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0008-6077-8494

Моргунцов В. О., аспірант каф. хірургії 2, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0000-6950-9145

Information about the authors:

Lyulko O. O., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Surgery 2, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Morhunatov V. O., MD, PhD student of the Department of Surgery 2, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Liulko OV, Vozianov OF. [Urology]. 3rd ed. Kyiv: Medytyna; 2011. p. 664. Ukrainian.
- Pasiechnikov SP, Vozianov, SO, Lisovyi VM, Kostiev FI, Liulko OO, Sarychev LP, et al. [Urology]. 3rd ed. Vinnytsia, Ukraine: Nova knyha; 2019. p. 424. Ukrainian.
- Bilovol OM, Kniakova II. Osnovni pryntsyipy provedennia ratsionalnoi antybiotykoteraapii. Pohliad klinichnoho farmakolooha [Basic principles of rational antibiotic therapy. The view of a clinical pharmacologist]. *Zdorovia Ukrainy* 21 storichchia. 2023;(17):36-7. Ukrainian. Available from: <https://health-ua.com/article/74556-osnovn-printicipi-provedennya-ratconalno-antibiotikoterap-poglyad-klchnogo-f>
- Khyts A. Antybiotykozystentnist: stratehii ratsionalnoi antybiotykoteraapii [Antibiotic resistance: strategies of rational antibiotic therapy]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2024 Apr 12]:1-3. Ukrainian. Available from: <https://api.umj.com.ua/wp-content/uploads/2021/02/Antibioresist.pdf>
- Horton DB, Scott FI, Haynes K, Putt ME, Rose CD, Lewis JD, et al. Antibiotic Exposure, Infection, and the Development of Pediatric Psoriasis: A Nested Case-Control Study. *JAMA Dermatol*. 2016;152(2):191-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.3650
- de Kraker ME, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002184. doi: 10.1371/journal.pmed.1002184
- Khyts A. Antybiotykozystentnist v umovakh svitovoi pandemii COVID-19 [Antibiotic resistance in the context of the global COVID-19 pandemic]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys* [Internet]. 2020 Nov 26 [cited 2024 Apr 12]:1-3. Ukrainian. Available from: <https://api.umj.com.ua/wp-content/uploads/2020/11/Antibiotik.pdf>
- Lewnard JA, Lo NC, Arinaminpathy N, Frost I, Laxminarayan R. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries. *Nature*. 2020;581(7806):94-9. doi: 10.1038/s41586-020-2238-4
- de Kraker ME, Lipsitch M. Burden of Antimicrobial Resistance: Compared to What? *Epidemiol Rev*. 2022;43(1):53-64. doi: 10.1093/epirev/mxab001
- Vrynchanu NO. [Role of efflux systems in microbial resistance to antibiotics]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*. 2017;0(3):3-15. Ukrainian. Available from: <https://pharmtox-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/issue/view/28/28>
- Romaniuk LB, Kravets NY, Klymniuk SI, Kopcha VS, Dronova OY. Antibiotic-resistance of opportunistic microorganisms: topicality, conditions

- of emergency, ways of overcome. *Infektsiyni khvoroby*. 2019;0(4):63-71. Ukrainian. doi: [10.11603/1681-2727.2019.4.10965](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.4.10965)
12. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol*. 2008;153 Suppl 1(Suppl 1):S347-57. doi: [10.1038/sj.bjp.0707607](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707607)
 13. Klymniuk SI, Romaniuk LB, Mykhaylyshyn HI. [Monitoring of antibiotic prescribing among medical professionals according to the results of the survey]. In: *Topical Issues of Pharmacology and Pharmacotherapy Proceedings of the All-Ukrainian Educational-Scientific Conference. Ternopil: Ukrmedknyha*; 2019. p. 28-9. Ukrainian.
 14. Feshchenko YI, Humeniuk MI., Denisov OS. [Antibiotic resistance of microorganisms. State of the problem and ways to solve it]. *Ukrainian Chemotherapy Journal*. 2010;23(1-2):4-10. Ukrainian.
 15. Yakovlieva LV, Bahlai TO. Problemy antybiotykoRezystentnosti v Ukraini [Problems of antibiotic resistance in Ukraine]. In: [Pharmacoeconomics in Ukraine: status and development prospects]. Proceedings of the 11th scientific and practical internet conference; 2019 May 24; Kharkiv; 2019. p. 134-5. Ukrainian.
 16. Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, Miller-Benningfield S, Hanson E, Jay J, et al. The role of sexual behavior and human papillomavirus persistence in predicting repeated infections with new human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):2055-65. doi: [10.1158/1055-9965.EPI-10-0394](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0394)
 17. Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, Bosire C, De Sutter P, Temmerman M, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;11:10. doi: [10.1186/1471-2334-11-10](https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-10)
 18. Kostyria OV, Golodok LP, Skliar TV. [Research of the composition of microbiological associations and antibiotic resistance of conditionally-pathogenic micro-organisms of women's tractic patients]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2020;1(1):277-82. Ukrainian. doi: [10.29254/2077-4214-2020-1-155-277-282](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-1-155-277-282)
 19. Vozianov OF, Pasiechnikov SP, Saidakova NO, Dmytryshyn SP. Dynamika zakhvoriuvanosti ta poshyrenosti sechokamianoi khvoroby sered dorosloho naselennia Ukrainy [Dynamics of incidence and prevalence of urolithiasis among the adult population of Ukraine]. *Health of Man*. 2010;(2):17-24. Ukrainian.
 20. Bedenyuk AD, Tverdokhlib VV, Mysak AI, Nesteruk SO. [Our experience of modern treatment methods of urolithiasis]. *Hospital Surgery*. 2016;(4):66-7. Ukrainian. doi: [10.11603/2414-4533.2016.4.7192](https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.4.7192)
 21. Cherkasov DV, Bachurin GV, Cherkasov VM, Bachurin VI. [To the problem of treating patients with urolithiasis]. *Zaporozhye medical journal*. 2012;(5):75-7. Russian.
 22. Borzhievskiy AT, Sheremeta RZ, Zhuravchik AZ, et al. Odnochasna dvobichna cherezshkurna nefrolitotripsiia (ChShNL) u likuvanni khvorykh sechokamianoiu khvoroboiu (SKKh) [Simultaneous bilateral percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of patients with urolithiasis]. *Andrologia ta seksualna medytsyna*. 2011;0(1-2):11. Ukrainian.
 23. Vozianov CO, Chernenko VV, Chernenko DV, Sokolenko ST. [Contact pneumatic lithotripsy in the treatment of urolithiasis]. *Health of Man*. 2018;(3):94-6. Ukrainian.
 24. Bayar G, Kilinc MF, Yavuz A, Aydin M. Adjunction of tamsulosin or mirabegron before semi-rigid ureterolithotripsy improves outcomes: prospective, randomized single-blind study. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(6):931-6. doi: [10.1007/s11255-019-02142-0](https://doi.org/10.1007/s11255-019-02142-0)
 25. Detsyk OZ, Solomchak DB. [Justification of urolithiasis prevention and metaphylaxis improvement on the basis of socio-economic characteristics of patients]. *Medicni perspektivi*. 2016;21(3):65-9. Ukrainian.
 26. Tolochko VM, Yermolenko TI. Farmakoekonomichni aspekty sechokamianoi khvoroby [Pharmacoeconomic aspects of urolithiasis]. *News of pharmacy*. 2009;(2):71-4. Ukrainian.
 27. Schnabel MJ, Gierth M, Bründl J, Chaussy CG, Burger M, Fritsche HM. Antiplaetel and anticoagulative medication during shockwave lithotripsy. *J Endourol*. 2014;28(9):1034-9. doi: [10.1089/end.2014.0162](https://doi.org/10.1089/end.2014.0162)
 28. Zhuravchak AZ, Sheiko MS, Zhuravchak RA, Hushchin MV. Minicherezshkurna nefrolitotripsiia v likuvanni ditei z kameniamy nyrok [Mini-percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of children with kidney stones]. *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu*. 2017;(3):55-6. Ukrainian.
 29. Kovalchuk OL, Mysak AI, Tverdokhlib VV, Korylchuk TB. Reabilitatsiia patsientiv iz sechokamianoiu khvoroboiu pislia ekstrakorporalnoi udarno-khvylovoi litotripsi v umovakh kurortu Husiatyn [Rehabilitation of patients with urolithiasis after extracorporeal shock wave lithotripsy in the conditions of the Husiatyn resort]. *Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2011;(4):32-5. Ukrainian.
 30. Wang FJ, Guo HJ, Zheng GW, Kuang HQ, Qu WW, Zhu BH, et al. [Application of Intermittent Lung Inflation Combined with Rigid Ureteroscopy in Treating Upper Ureteral Stones That Were Not Fully Visible]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2019;41(6):793-8. Chinese. doi: [10.3881/j.issn.1000-503X.11105](https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.11105)
 31. Lytvynets YA, Skoropad NT. [Study of vascular endothelium condition in patients with urolithiasis]. *Art of medicine*. 2018;(2):23-7. Available from: <https://art-of-medicine.ifmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/150>
 32. Tan H, Li Y, Zhang X, Mao X. Pooled analysis of the efficacy and safety of adjunctive alpha-blocker therapy before ureteroscopy in the management of ureteral stones. *J Int Med Res*. 2020;48(6):300060520923878. doi: [10.1177/0300060520923878](https://doi.org/10.1177/0300060520923878)
 33. Lesovoy V, Savenkov V, Maltsev A, Levchenko D. [Ultra-mini PCNL versus rirs in treatment of patients with nephrolithiasis]. *Likarska sprava*. 2017;(8):79-83. Ukrainian. Available from: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/20164>
 34. Choi Y, Lee DH, Choi YH, Choi JY, Lim JY, Bae SJ. Predictors for emergency readmission in patients with ureteral calculi: a focus on pain management and stone location. *World J Urol*. 2024;42(1):119. doi: [10.1007/s00345-024-04813-9](https://doi.org/10.1007/s00345-024-04813-9)
 35. Pasiechnikov SP, Saidakova NO, Dmytryshyn SP. [Determination of risk factors and their predictability with regard to development of the acute pyelonephritis in patients with urolithiasis during nonoperative treatment]. *Urologia*. 2011;15(3):5-14. Ukrainian. Available from: <https://urologiya.dmu.edu.ua/mdata/58/3.pdf>
 36. Erdoğan E, Şimşek G, Aşık A, Yaşar H, Şahin C, Sarica K. Optimal duration of medical expulsive therapy for lower ureteral stones: a critical evaluation. *Urolithiasis*. 2024 Mar 23;52(1):48. doi: [10.1007/s00240-024-01548-5](https://doi.org/10.1007/s00240-024-01548-5)
 37. Ambrosio TN. [Tumor necrosis factor-α in comorbidity of arterial hypertension and obesity]. *World of Medicine and Biology*. 2013;4(pt 2):121-5. Ukrainian. Available from: <https://womab.com.ua/en/smb-2013-04-2/3848>
 38. Mancuso M, Lavoie C, Assmus M, De S. Characterizing patients with multiple same-sided ureteric stones. *World J Urol*. 2022;40(7):1763-7. doi: [10.1007/s00345-022-04035-x](https://doi.org/10.1007/s00345-022-04035-x)
 39. Vozianov SO, Saidakova NO, Startseva LN. [The state and perspectives for the development of the urologic service in Ukraine]. *Urologia*. 2013;17(3):89-95. Ukrainian. Available from: <https://urologiya.dmu.edu.ua/mdata/66/19.pdf>
 40. Horváth J, Wullt B, Naber KG, Köves B. Biomarkers in urinary tract infections – which ones are suitable for diagnostics and follow-up? *GMS Infect Dis*. 2020;8:Doc24. doi: [10.3205/id000068](https://doi.org/10.3205/id000068)
 41. Liu S, Che M, Xue S, Xie B, Zhu M, Lu R, et al. Urinary L-FABP and its combination with urinary NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adult patients. *Biomarkers*. 2013;18(1):95-101. doi: [10.3109/1354750X.2012.740687](https://doi.org/10.3109/1354750X.2012.740687)
 42. Lorenzo-Gómez MF, Flores-Fraile MC, Márquez-Sánchez M, Flores-Fraile J, González-Casado I, Padilla-Fernández B, et al. Increased urinary markers of kidney damage in the institutionalized frail elderly due to recurrent urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2020;12:1756287220974133. doi: [10.1177/1756287220974133](https://doi.org/10.1177/1756287220974133)
 43. McMahon BA, Murray PT. Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2010;77(8):657-9. doi: [10.1038/ki.2010.5](https://doi.org/10.1038/ki.2010.5)
 44. Dmytryshyn SP. [Risk factors and possible development of acute pyelonephritis in patients with urolithiasis having nephrostomy]. *Urologia*. 2015;19(3):124-30. Ukrainian. Available from: <https://urologiya.dmu.edu.ua/mdata/74/21.pdf>
 45. Žytká A, Dumnická P, Kušniercz-Cabala B, Gala-Błażdzińska A, Ceranowicz P, Kucharz J, et al. Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:7659243. doi: [10.1155/2018/7659243](https://doi.org/10.1155/2018/7659243)
 46. Solomon IP, Klein I, Friefeld Y, Zreik R, Fares G, Dekel Y. Uretroscopy in the elderly: safety and functional results. *World J Urol*. 2023;41(8):2179-83. doi: [10.1007/s00345-023-04463-3](https://doi.org/10.1007/s00345-023-04463-3)
 47. Novak R, Salai G, Hrkac S, Vojtusek IK, Grgurevic L. Revisiting the Role of NAG across the Continuum of Kidney Disease. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(4):444. doi: [10.3390/bioengineering10040444](https://doi.org/10.3390/bioengineering10040444)
 48. Skálová S. The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2005;48(2):75-80.
 49. Nestler S, Witte B, Schilchegger L, Jones J. Size does matter: ureteral stents with a smaller diameter show advantages regarding urinary symptoms, pain levels and general health. *World J Urol*. 2020;38(4):1059-63. doi: [10.1007/s00345-019-02829-0](https://doi.org/10.1007/s00345-019-02829-0)
 50. Tang R, Ao X, Zhong Y, Wang RL, Zhou QL. [Values of combination of urinary L-FABP and NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017;19(7):770-5. Chinese. doi: [10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.008](https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.008)
 51. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:463-93. doi: [10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615)
 52. Wang C, Ross WT, Mysorekar IU. Urothelial generation and regeneration in development, injury, and cancer. *Dev Dyn*. 2017;246(4):336-43. doi: [10.1002/dvdy.24487](https://doi.org/10.1002/dvdy.24487)
 53. Mrkobrada M, Ying I, Mokrycke S, Dresser G, Elsayed S, Bathini V, et al. CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(1-2):13-22. doi: [10.5489/cauj.2382](https://doi.org/10.5489/cauj.2382)

54. Singh RP, Mishra A, Chandel SS, Agarwal M, Chawra HS, Singh M, et al. Unlocking new approaches to Urolithiasis management via Nutraceutical. *Curr Pharm Biotechnol*. 2023 Aug 21. doi: [10.2174/138920124666230821122416](https://doi.org/10.2174/138920124666230821122416)
55. Vtorynna spetsyficna profilaktyka kameneutvorennia. Rekomendatsii EAU-2012 [Secondary specific prevention of stone formation. EAU-2012 recommendations]. *Medical aspects of man's health*. 2012;(2):60-8. Ukrainian.
56. Sharma G, Pareek T, Kaundal P, Tyagi S, Singh S, Yashaswi T, et al. Comparison of efficacy of three commonly used alpha-blockers as medical expulsive therapy for distal ureter stones: A systematic review and network meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2022;48(5):742-59. doi: [10.1590/S1677-5538](https://doi.org/10.1590/S1677-5538)
57. Herout R, Putz J, Borkowetz A, Thomas C, Oehlschläger S. Emergency treatment of symptomatic ureteral calculi: predictors of prolonged hospital stay. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(12):3039-44. doi: [10.1007/s11255-023-03749-0](https://doi.org/10.1007/s11255-023-03749-0)
58. Savchuk VY. Rannie metafalktychne likuvannia patsientiv iz sechokamianoiu khvoroboiu [Early metaphylactic treatment of patients with sebaceous illness]. *Health of Man*. 2009(3):107-10. Ukrainian.
59. Boyko AI, Gubar AA. [The experience of combination phytotherapy in patients with urethrolithiasis]. *Kidneys*. 2013;0(1):63-6. Russian. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35095>
60. Bakr M, Abdelhalim KM. Safety and Efficacy of Emergency Ureterscopy with Intracorporeal Lithotripsy in Patients Presented with Urinary Tract Infection with Mild Sepsis. *J Endourol*. 2020;34(3):262-6. doi: [10.1089/end.2019.0550](https://doi.org/10.1089/end.2019.0550)
61. Sharma G, Kaundal P, Pareek T, Tyagi S, Sharma AP, Devana SK, et al. Comparison of efficacy of various drugs used for medical expulsive therapy for distal ureter stones: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(9):e14214. doi: [10.1111/ijcp.14214](https://doi.org/10.1111/ijcp.14214)
62. Stepanova N. [Potential of phytotherapy in the treatment of hyperoxaluria: a review of experimental and clinical research]. *Health of Man*. 2010;(2):17-24. Ukrainian.
63. Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, et al. Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, part I *J Urol*. 2016;196(4):1153-60. doi: [10.1016/j.juro.2016.05.090](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.090)
64. Yoo JW, Lee KS, Chung BH, Kwon SY, Seo YJ, Lee KS, et al. Optimal duration of preoperative antibiotic treatment prior to ureteroscopy lithotripsy to prevent postoperative systemic inflammatory response syndrome in patients presenting with urolithiasis-induced obstructive acute pyelonephritis. *Investig Clin Urol*. 2021;62(6):681-9. doi: [10.4111/icu.20210160](https://doi.org/10.4111/icu.20210160)
65. Shen J, Sun F, Chen FM, Wu ZP, Li SW. Therapy and Prevention of Postoperative Urosepsis of Ureter Endoscopic Lithotripsy for Non-infection. *Chin Med Sci J*. 2016;31(1):49-53. doi: [10.1016/s1001-9294\(16\)30022-0](https://doi.org/10.1016/s1001-9294(16)30022-0)
66. Feng F, Xu Z. A new perspective on the treatment of upper ureteric stones. *World J Urol*. 2024;42(1):66. doi: [10.1007/s00345-024-04782-z](https://doi.org/10.1007/s00345-024-04782-z)
67. Elbaset MA, Taha DE, Anas M, Elghareeb A, Abouelkheir RT, Ashour R, et al. Ureteral wall thickness as a predictor for non-invasive treatment success for steinstrasse. Can we save time? *World J Urol*. 2024;42(1):151. doi: [10.1007/s00345-024-04874-w](https://doi.org/10.1007/s00345-024-04874-w)
68. Alwan MG, Nima MH, Alquraishi FS, Rashid NR. Deciding on a novel predictive value to gauge how well patients with lower ureteric stones respond to medical expulsive therapy. *Urolithiasis*. 2024;52(1):41. doi: [10.1007/s00240-024-01549-4](https://doi.org/10.1007/s00240-024-01549-4)
69. Cheng C, Ma Y, Wen J, Xiang L, Jin X. The Effect of Preoperative Tamsulosin on Ureteral Navigation, Operation, and Safety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int*. 2023;107(6):557-63. doi: [10.1159/000528889](https://doi.org/10.1159/000528889)
70. Solomchak DB. [Analysis of risks and relationships between urolithiasis and its recurrence, comorbidities and pathological conditions]. *Modern medical technology*. 2016;(1):13-8. Ukrainian.
71. Solomchak DB. [Analysis of organization the surgical care to patients with urolithiasis in healthcare facilities of different levels and ownership]. *Urolohiia*. 2017;21(1):16-21. Ukrainian. Available from: <https://urologiya.dmu.edu.ua/mdata/80/5.pdf>
72. Pasiechnikov SP, Saidakova NO, Dmytryshyn SP. Dynamika efektyvnosti ta rivnia orhanizatsii spetsializovanoi dopomohy patsientam iz sechokamianoiu khvoroboiu v Ukraini [Dynamics of efficiency and level of organization of specialized care for patients with urolithiasis in Ukraine]. *Health of Man*. 2009;(1):164-71. Ukrainian.
73. Diadyk OI, Lunova HH, Khomenko MV, et al. Pomylyki laboratornoi diahnozyky u nefrolohichniiu praktysii [Errors of laboratory diagnostics in nephrology practice]. *Laboratorna diahnozyka*. 2007;(1):47-52. Ukrainian.
74. Kolesnyk MO, Stepanova NM, Rudenko AV, Kruhlikov VT. Etiolohichnyi spektr infektsii sechovoiu systemy [Etiological spectrum of infections of the secho system]. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2007;(3):16-29. Ukrainian.
75. Kolesnyk MO, Rudenko AV, Kruhlikov VT, Stepanova NM, Lebid LO. [Spectrum of bacterial microflora of the uro-genital tract in patients with pyelonephritis and its antibiotic sensitivity]. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2010;(4):5-10. Ukrainian. Available from: <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/issue/view/6/4-28-2010-pdf>
76. Xu Y, Xie Y, Shao X, Ni Z, Mou S. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2015;445:85-90. doi: [10.1016/j.cca.2015.03.017](https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.017)
77. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician*. 2005;71(5):933-42.
78. Povoroznjuk VV, Dubetska GS. [Peculiarities of hyperuricemia in men and women elderly groups]. *Problemy osteolohii*. 2012;15(2):30-3. Ukrainian. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/prost_2012_15_2_7
79. Syniachenko OV, Ihnatenko TA, Mukhin IV. [Clinic-laboratory aspects of the purine exchange: the norm and pathology]. *Medytsyna zaiznychnoho transportu Ukrainy*. 2004;(1):96-100. Ukrainian.
80. Bhosale SJ, Kulkarni AP. Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Indian J Crit Care Med*. 2020;24(Suppl 3):S90-3. doi: [10.5005/ijp-journals-10071-23398](https://doi.org/10.5005/ijp-journals-10071-23398)
81. Chen JY, Lee YL, Liu CB. Urinary beta 2-microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as early markers of renal tubular dysfunction in sick neonates. *J Formos Med Assoc*. 1991;90(2):132-7.
82. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(6):545-9. doi: [10.1097/MCC.0b013e32833e2fa4](https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833e2fa4)
83. Chernenko VV, Chernenko DV. [Improving the efficiency of the rehabilitation of patients with urolithiasis after lithotripsy]. *Urolohiia*. 2015;19(4):14-20. Ukrainian. Available from: <https://urologiya.dmu.edu.ua/mdata/75/4.pdf>
84. Van Boeckel TP, Pires J, Silvester R, Zhao C, Song J, Criscuolo NG, Gilbert M, Bonhoeffer S, Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science*. 2019;365(6459):eaaw1944. doi: [10.1126/science.aaw1944](https://doi.org/10.1126/science.aaw1944)
85. Pasiechnikov SP, Sheremet RZ. [Urolithiasis: modern principles of management of patients]. *Medical aspects of man's health*. 2016;(4):12-20. Ukrainian. Available from: [https://mazzm.com.ua/uploads/issues/2016/4\(23\)/mazzm164_23_1220_85c7b01c738a6ae0408df-368bc82ee06.pdf](https://mazzm.com.ua/uploads/issues/2016/4(23)/mazzm164_23_1220_85c7b01c738a6ae0408df-368bc82ee06.pdf)
86. Savenkov VI, Maltsev AV, Levchenko DA. [New possibilities in treatment of patients, suffering nephrolithiasis, using micro- and ultra-minitranscutaneous nephrolithotripsy]. *Klinichna khirurhiia*. 2017;(6):58-60. Ukrainian.
87. Slobodyanyuk VA. [Efficiency of extracorporeal shock-wave lithotripsy in the treatment of urolithiasis]. *Health of Man*. 2019(1):86-8. Ukrainian. doi: [10.30841/2307-5090.1.2019.172860](https://doi.org/10.30841/2307-5090.1.2019.172860)
88. Slobodyanyuk V. [Treatment of Patients and Mechanisms of Development of Combined of Urolithiasis and Kidney Tumors (Literature review)]. *Health of Man*. 2022(1-2):80-5. Ukrainian. doi: [10.30841/2307-5090.1-2.2022.263916](https://doi.org/10.30841/2307-5090.1-2.2022.263916)
89. Dimke H, Winther-Jensen M, Allin KH, Lund L, Jess T. Risk of Urolithiasis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Danish Cohort Study 1977-2018. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2532-2540.e2. doi: [10.1016/j.cgh.2020.09.049](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.049)
90. Hryhorenko VM. Praktychni aspekty ratsionalnoi antybakterialnoi terapii v urolohii [Practical aspects of rational antibacterial therapy in urology]. *Zdorovia Ukrainy*. 2024;(1):19. Ukrainian. Available from: https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2024/Uro_1_2024/Uro_1_2024_st19.pdf
91. Pyroh LA, Ivanov DD, editors. [Nephrology]. Donetsk: Zaslavskiy OY; 2014. p. 315. Ukrainian.
92. Mustafa M, Aburas H, Helo FM, Qarawi L. Electromagnetic and Electrohydraulic Shock Wave Lithotripsy-Induced Urothelial Damage: Is There a Difference? *J Endourol*. 2017;31(2):180-4. doi: [10.1089/end.2016.0644](https://doi.org/10.1089/end.2016.0644)
93. Rahman MA, Alam MM, Shamsuzzaman SM, Haque ME. Evaluation of bacterial colonization and bacteriuria secondary to internal ureteral stent. *Mymensingh Med J*. 2010;19(3):366-71.
94. Pasiechnikov SP. [Urolithiasis: modern principles of management of patients]. *Medical aspects of man's health*. 2017;(3):47-54. Ukrainian. Available from: [https://mazzm.com.ua/uploads/issues/2017/3\(26\)/mazzm173_47-54_6ab49ef52e28bb800406d345e6932393.pdf](https://mazzm.com.ua/uploads/issues/2017/3(26)/mazzm173_47-54_6ab49ef52e28bb800406d345e6932393.pdf)
95. Mazaheri M. Serum Interleukin-6 and Interleukin-8 are Sensitive Markers for Early Detection of Pyelonephritis and Its Prevention to Progression to Chronic Kidney Disease. *Int J Prev Med*. 2021;12(2). doi: [10.4103/ijpvm.IJPVM_50_19](https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_50_19)
96. Peyronnet B, Brucker BM, Michel MC. Lower Urinary Tract Symptoms: What's New in Medical Treatment? *Eur Urol Focus*. 2018;4(1):17-24. doi: [10.1016/j.euf.2018.04.005](https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.04.005)
97. Lechenie infektsii mochevyvodyashchikh putei v epokhu rosta antibakterial'noi rezistentnosti [Treatment of urinary tract infections in an era of increasing antibacterial resistance]. *Medical aspects of man's health*. 2018;(4):15-20. Ukrainian. Available from: [https://mazzm.com.ua/uploads/issues/2018/4\(31\)/mazzm18_4_15-20_17bf8042bb263f24bf43b4e590a4095.pdf](https://mazzm.com.ua/uploads/issues/2018/4(31)/mazzm18_4_15-20_17bf8042bb263f24bf43b4e590a4095.pdf)

98. Sergiychuk R. [Experience and Performance of Tubeless Percutaneous Nephrolithotomy]. *Health of Man*. 2021;(2):99-104. Ukrainian. doi: [10.30841/2307-5090.2.2021.237563](https://doi.org/10.30841/2307-5090.2.2021.237563)
99. Milligan M, Berent AC. Medical and Interventional Management of Upper Urinary Tract Uroliths. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019;49(2):157-74. doi: [10.1016/j.cvsm.2018.11.004](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.11.004)
100. Serani Sesari S, Atmoko W, Birowo P, Rasyid N. The efficacy of adjunctive alpha-blockers on ureteroscopy procedure for ureteral stones: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021;10:427. doi: [10.12688/f1000research.52072.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.52072.2)
101. Paterson R, Fernandez A, Razvi H, Sutton R. Evaluation and medical management of the kidney stone patient. *Can Urol Assoc J*. 2010;4(6):375-9. doi: [10.5489/cuaj.10166](https://doi.org/10.5489/cuaj.10166)
102. Stus V, Ageev V, Ambrosiychuk A, Arichuk A, Artem'ev D, Balaban M, et al. [Open study on the clinical and epidemiological characteristics of urolithiasis in Ukraine]. *Urolohiia*. 2015;19(3):109-18. Russian. Available from: <https://urologiya.dmu.edu.ua/mdata/74/19.pdf>
103. Chaplya MM. [Percutaneous nephrolithotomy in the treatment of nephrolithiasis and the structure of pcnl complications]. *Urolohiia*. 2016;20(2):25-9. Ukrainian. Available from: <https://urologiya.dmu.edu.ua/mdata/77/6.pdf>
104. Salama RH, Alghasham A, Mostafa MS, El-Moniem AE. Bone morphogenetic protein-2 will be a novel biochemical marker in urinary tract infections and stone formation. *Clin Biochem*. 2012;45(10-11):766-9. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.04.005)

The role of carbohydrate malabsorption syndrome in the pathogenesis of rotavirus diarrhea (a literature review)

O. V. Usachova¹, N. V. Vorobiova¹, E. A. Silina², T. B. Matvieieva²

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine, ²CNE "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases" of the Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine

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

The aim – to summarize literature data on the pathogenetic mechanisms of the diarrheal syndrome development in children with rotavirus infection and to determine the role of carbohydrate malabsorption syndrome in it through a complex analysis of literature reviews and empirical studies.

Rotavirus infection (RVI) remains the main cause of severe dehydrating gastroenteritis in children under five years of age. One of the most important pathogenetic links of rotavirus gastroenteritis is the development of osmotic diarrhea induced by carbohydrate malabsorption syndrome. Its development is associated with disaccharidase insufficiency and impaired absorption of monosaccharides in the small intestine.

Carbohydrate malabsorption syndrome is found in 67.0–98.3 % of children with RVI. Its laboratory manifestations (an increase in levels of fecal carbohydrates and lactose) are observed starting from the first days of the disease, and the maximum indicators are recorded in the period from the fifth to the seventh day.

Conclusions. Carbohydrate malabsorption syndrome is observed in the absolute majority of children with RVI, and its maximum severity is noted from the fifth to the seventh day of the disease, being realized mainly due to lactase deficiency. The severity of carbohydrate malabsorption syndrome can be influenced by concomitant pathological conditions, that lead to a decrease in the activity of disaccharidases in the small intestine, and the metabolic activity of the intestinal microbiota.

Keywords:

rotavirus infection, pathogenesis, diarrhea, carbohydrate malabsorption syndrome, lactase deficiency, children.

Запорізький медичний журнал. 2024. Т. 26, № 4(145). С. 325-330

*E-mail:

kdiibzdmu@gmail.com

Місце синдрому мальабсорбції вуглеводів у патогенезі ротавірусної діареї (огляд літератури)

O. V. Usachova, N. V. Vorobiova, E. A. Silina, T. B. Matvieieva

Мета роботи – узагальнити відомості щодо патогенетичних механізмів розвитку діарейного синдрому при ротавірусній інфекції у дітей та визначити роль у ньому синдрому мальабсорбції вуглеводів шляхом комплексного аналізу оглядів фахової літератури й емпіричних досліджень.

Ротавірусна інфекція (РВІ) залишається основною причиною тяжких дегідратуючих гастроентеритів у дітей віком до п'яти років. Одна з найважливіших патогенетичних ланок ротавірусного гастроентериту – розвиток осмотичної діареї, що спричинена синдромом мальабсорбції вуглеводів. Його розвиток пов'язаний із дицукридазною недостатністю та порушенням абсорбції моноцукридів у тонкому кишечнику. Синдром мальабсорбції вуглеводів виявляють у 67,0–98,3 % дітей із РВІ. Його лабораторні прояви (підвищення рівня вуглеводів і лактози у фекаліях) визначають, починаючи з перших днів хвороби, а максимальні показники фіксують у період від п'ятої до сьомої доби.

Висновки. Синдром мальабсорбції вуглеводів визначають в абсолютній більшості дітей із РВІ, він досягає максимальної виразності з п'ятої до сьомої доби хвороби та реалізується передусім шляхом лактазної недостатності. На виразність синдрому мальабсорбції вуглеводів можуть впливати супутні патологічні стани, що призводять до зниження активності дицукридаз у тонкому кишечнику, та метаболічна активність кишкової мікробіоти.

Ключові слова:

ротавірусна інфекція, патогенез, діарея, синдром мальабсорбції вуглеводів, лактазна недостатність, діти.

Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(4):325-330

Rotavirus infection (RVI) remains the leading cause of severe gastroenteritis with dehydration in young children, despite the global introduction of vaccination. It accounts for more than 200,000 deaths annually [1,2,3]. Rotavirus is the most common cause of acute gastroenteritis in children in all European countries. In Western Europe, the incidence of RVI ranges from 1.33 to 4.96 cases per 100 individuals each year, and the number of patients hospitalized for rotavirus gastroenteritis varies in different countries from 7 % to 81 % [4,5]. In different regions of Ukraine, its share is from 34.0 % to 63.1 % among all cases of hospitalized children due to acute intestinal infections [6,7].

The high prevalence of RVI among the pediatric population, the significant incidence of complicated disease

courses, and the high level of child mortality associated with this infection, actualize RVI as an urgent problem of pediatric infectious diseases and necessitate further studies on its pathogenetic features.

One of the most important pathogenetic aspects of RVI is carbohydrate malabsorption syndrome, which is observed in 63–98% of children from the first days of the disease [8,9,10].

Aim

To summarize literature data on the pathogenetic mechanisms of the diarrheal syndrome development in children with rotavirus infection and to determine the role of carbo-

hydrate malabsorption syndrome in it through a complex analysis of literature reviews and empirical studies.

Modern ideas about pathogenetic mechanisms of rotavirus gastroenteritis. Carbohydrate malabsorption syndrome.

The pathogenesis of RVI is complex and multicomponent. Rotavirus infects mature non-proliferating enterocytes of the upper and middle parts of the villi and enteroendocrine cells of the proximal small intestine and causes diarrhea as a result of damage to highly differentiated enterocytes involved in membrane digestion (leading to malabsorption). Extracellular NSP4 (eNSP4) – the secretory form of NSP4, released from rotavirus-infected cells, binds to neighboring uninfected intestinal villi and crypt cells, increases the concentration of Ca^{2+} in the cytoplasm through a phospholipase C-dependent calcium signaling pathway that activates calcium-dependent chloride channels. Activation of these channels leads to an excessive secretion of Cl^- into the intestinal lumen, generating an osmotic gradient that facilitates the water transport into the lumen, implementing the main secretory mechanism of rotavirus-induced diarrhea [11, 12, 13].

The second important mechanism of secretory diarrhea in RVI is activation of the intestinal nervous system [3, 14]. NSP4 stimulates intestinal enterochromaffin cells to release 5-hydroxytryptophan (5-HT), which activates 5-HT₃ receptors on afferent nerves of the intermuscular plexus. This causes an increase in intestinal motility and activates the neurons of the submucosal nerve plexus to release vasoactive intestinal peptide from the nerve endings located next to the crypt cells, in which the level of cAMP increases and, as a result, the secretion of NaCl and water into the intestinal lumen is stimulated [3, 12, 15].

In addition, rotaviruses cause disruption of tight junctions between enterocytes with an increase in paracellular permeability and increased water outflow from the intercellular space to the intestinal lumen due to a decrease in the expression of tight junction-related proteins such as ZO-1 and occludin in infected cells [16, 17].

The scientist views on the pathogenetic links of carbohydrate malabsorption syndrome in RVI are still mixed. Thus, some literary sources report about the absence of noticeable morphological signs of damage to the small intestinal epithelium during acute respiratory viral infection in the presence of only pronounced functional disturbances of enterocytes [18, 19]. However, the majority of modern scientific works testify to rotavirus-associated alterations in the intestinal mucosa, such as shortening and atrophy of villi, loss of microvilli, distention of the endoplasmic reticulum, mitochondrial swelling in enterocytes, nuclear vacuolization, pyknosis and lysis of mature enterocytes as well as detachment of villi [12, 20, 21].

Scientists have now demonstrated that rotavirus causes cell death of infected enterocytes, activating the internal caspase-dependent pathway of apoptosis in them due to expression of the proapoptotic protein Bax stimulated by NSP4 enterotoxin [22]. Also, NSP4 induces the caspase 3-dependent pathway of apoptosis associated with the mitochondrial membrane depolarization and the cytochrome C release into the cytosol [23]. In addition, at the late stages of infection, rotavirus NSP1 protein initiates p53-dependent pro-apoptotic signaling through diminishing the NSP1-p53 interaction and pro-apoptotic protein p53 stabilization [12]. In an experimental study by Ye Zhao et al., it has been shown

that in rotavirus-infected IPEC-J2 cells, apoptotic changes were observed in 34.2 % of cells after 24 hours [24].

Some rotavirus isolates are even currently being studied as oncolytic agents due to their ability to induce apoptosis of affected cells [25, 26]. In addition to apoptosis, rotavirus and its enterotoxin NSP4 cause enterocyte death by necroptosis through the activation of the RIPK1 / RIPK3 / MLKL necroptosis pathway [22]. The rate of death of mature functionally active enterocytes located at the tips of the villi exceeds the growth rate of immature enterocytes regenerating from the stem cells at crypts [11, 22]. Thus, L. Paparo et al. have demonstrated the slowing of proliferative processes in the human intestinal Caco-2 cells under the influence of rotavirus and shown that almost 70 % of infected cells were arrested in G0/G1 phase of the cell cycle, unlike uninfected cells that were in G2 phase [16]. Thus, rotavirus infection causes a decrease in the epithelial surface area and replacement of mature functionally active enterocytes, which provide membrane digestion through the synthesis of disaccharide enzymes and absorption of monosaccharides, by immature (cryptic) cells, which leads to the syndrome of carbohydrate malabsorption.

Digestion and absorption of oligo- and disaccharides occurs in the small intestine mediated by glycosyl hydrolases located in the cytosol and on the small intestinal brush border membrane. They cleave di- and oligosaccharides into monosaccharides (glucose, galactose, fructose), which are then absorbed and transported inside the cell by the main co-transporter of Na^+ -D-glucose SGLT1 and facilitative glucose transporters GLUT2 and GLUT5 [18, 27]. The main intestinal glycosyl hydrolases are lactase-phlorizin hydrolase (LPH), sucrase-isomaltase (SI), maltase-glucoamylase (MGA), trehalase (TREH) [28, 29, 30].

Rotavirus has been proven to cause a decreased expression of enterocyte-specific genes – LPH (lactase-phlorizin-hydrolase), SGLT1 and L-FABP in infected cells at mRNA and protein levels starting 6 hours after infection [21]. Rotavirus enterotoxin NSP4-induced suppression of the intestinal brush border enzyme LPH expression results in the development of secondary lactase deficiency, and a decrease in the activity of SGLT1 on villus enterocyte membranes leads to a disruption of the Na^+ -D-glucose symport, which ensures the reabsorption of large volumes of water in physiological conditions [28, 31, 32].

Enterocyte-specific gene knockdown together with apoptotic loss of mature enterocytes and their replacement by less differentiated, dividing cells, results in defective absorptive function of the intestinal epithelium and disaccharide deficiency. Undigested carbohydrates with high osmotic activity accumulate in the small intestinal lumen and contribute to further extravasation of tissue fluid into the intestinal cavity, which is the basis of the osmotic diarrheal component in RVI [5, 33]. In the lower parts of the small and large intestine, the intestinal microflora metabolizes undigested oligosaccharides with the formation of gases such as H_2 , CO_2 , CH_4 and short-chain fatty acids (SCFA), the intestinal contents shift to acidic pH, which leads to a significant increase in peristalsis [34].

Carbohydrate malabsorption syndrome, as one of the main pathogenetic mechanisms of rotavirus diarrhea, is realized to a greater extent in young children, since milk and dairy products form the basis of their diet, and lactose

makes up 80–85 % of milk oligosaccharides, being the main carbohydrate and source of energy at this age [10,34].

The development of carbohydrate malabsorption syndrome in children with RVI is reported in a number of modern scientific studies [8,9,35]. According to Y. Hu et al., lactose malabsorption in the debut of rotavirus gastroenteritis was noted in 67 % of cases and was observed significantly more often than in diarrhea of non-rotavirus origin [8]. In the dynamics of RVI, this syndrome develops in the absolute majority (98.3 %) of young children [9].

Studies on the total level of undigested carbohydrates in children of the first two years of life with RVI have reported an increase in it already in the first days of the disease [8,9,36]. Ivanko O. H., Bondarenko V. M. set this indicator at the level of 0.5 [0.4; 0.5] % [36]. A study conducted on the dynamics of rotavirus gastroenteritis has found that the maximum laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome were observed in the later stages of the disease – from the fifth to the seventh day, which was confirmed by the highest levels of fecal carbohydrates – 0.75 [0.50; 1.65] % and 0.87 [0.40; 1.65] %, respectively, without normalization of the indicators on the tenth day [9].

Data from experimental studies on an increase in the total content of undigested carbohydrates and lactose in children from the early days of rotavirus gastroenteritis are confirmed by the described mechanisms of osmotic rotavirus diarrhea [3,31,37]. An experimental study has demonstrated that in rotavirus-infected NSP4-positive enterocytes, the expression of lactase and SGLT1 genes was significantly reduced 6 hours after infection, amounting to only 15–22 % of control levels. A significant decrease in SGLT1 mRNA levels was observed up to the seventh day, lactase-phlorizin hydrolase – up to the tenth day of the infection, which is entirely in accordance with the data on the duration of oligosaccharide digestion disorders in children with RVI [21].

A study to assess clinical and laboratory manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome in young children with RVI has shown an association between oligosaccharide metabolism violations in the small intestine and lactase deficiency, as evidenced by a strong direct correlation between total fecal levels of carbohydrates and lactose at all stages of the disease ($r = 0.91$; $r = 0.86$; $r = 0.91$; $r = 0.89$, on the 3rd, 5th, 7th and 10th days, respectively) [9]. Moreover, the most severe syndrome of carbohydrate malabsorption due to lactase deficiency was seen in children of the first six months of life with maximum fecal levels of reduced carbohydrates and lactose exceeding the indicators in children of the second six months of life by 1.2 times and 2.7 times, respectively [9]. The important role of lactase deficiency in the pathogenesis of rotavirus gastroenteritis is also evidenced by modern literature data on the effectiveness of adding exogenous lactase to the RVI therapy in children resulting in stabilization of the frequency of bowel movements, regression of flatulence phenomena, normalization of the undigested carbohydrate content and fecal acidity occurred twice as fast [38]. The predominance of lactase deficiency in malabsorption syndrome in RVI children can be explained by the apical location of the small intestinal brush border enzymes on the enterocyte microvilli [30], the absence of cross-fermentation in contrast to other disaccharides, such as

sucrose-isomaltase and glucoamylase [28,30], as well as a greater dominance of lactose over other carbohydrates in the diet among young breastfed children.

Factors influencing carbohydrate malabsorption syndrome in rotavirus infected children. It has now been proven that the clinical manifestations of carbohydrate malabsorption syndrome and secondary lactase deficiency in children can vary depending on the combined effect of a number of factors: the level of lactase-phlorizin-hydrolase enzymatic activity, the amount of lactose ingested, the individual intestinal sensitivity, the intestinal microflora state, etc. [10,39].

The lactose breakdown in the human body and other mammals is provided by the only enzyme – lactase-phlorizin hydrolase (LPH). The enzyme is an integral protein containing two enzymatic activities: β -D-galactoside hydrolase, which hydrolyzes lactose to glucose and galactose, and glycosyl-N-acetyl-sphingosine-glucohydrolase, which provides hydrolysis of phlorizin [40,41]. LPH is synthesized as a monomeric pro-LPH molecule with four domains (I–IV). During transport to the apical membrane, the precursor peptide is subjected to a series of O- and N-glycosylation, domains I and II are removed, whereupon the active enzyme is formed – a 150-kDa protein consisting of domains III and IV, which are responsible for phlorizin hydrolase and lactase activity, respectively. In this way, the mature enzyme is transported to the enterocyte brush border membrane [40,42].

In humans, LPH is expressed only in the small intestine and is restricted to absorptive villus enterocytes [43]. The distribution of the enzyme along the villus-crypt axis is uneven. The crypt zone cells move towards the villus tip, simultaneously undergoing the process of differentiation. The high activity of lactase, as well as other disaccharidases (sucrases, isomaltases), is provided precisely by mature differentiated enterocytes located at the top of the villi. The largest amount of β -glycosidase complex (lactase) is localized on the apical enterocyte surface [44]. This arrangement explains the more frequent occurrence of lactase deficiency (compared to other enzyme deficiencies) with damage to the small intestinal mucosal membrane. The maximum level of the enzyme catalytic activity is observed in the proximal parts of the jejunum and gradually decreases in the direction to the ileum [41].

From the study by R. C. Reed it is known that among all disaccharides, the lactase enzyme activity is most often reduced in inflammatory process in the intestinal mucosa. Thus, isolated lactase deficiency was observed in 27.2 % of cases, while all 4 enzymes were deficiently active in only 9.5 % of cases, and in only 1.3 % of cases – deficiency of other disaccharides with normal activity of lactase was noted [45].

Acute gastroenteritis of predominantly viral etiology, including RVI in the top spot, is believed to be the main cause of the secondary disaccharide insufficiency development in children [8]. However, violation of the breakdown and absorption of carbohydrates in the intestine can develop in other pathological conditions which result in damage to enterocytes amid inflammatory, atrophic, immune processes in the intestine. In the presence of such morphological signs of inflammation in biopsies of the duodenal mucous membrane as reduction and atrophy of villi, lymphocytic and

eosinophilic infiltration of the lamina propria, a decreased activity of disaccharides (lactases, maltases, sucrases) was observed in 78.2 % of cases [45].

Among the main causes of secondary disaccharide insufficiency are irritable bowel syndrome, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease, celiac disease, Whipple's disease, resection of the small intestine, long-term use of cytostatics, antibiotics, parenteral nutrition [27,30].

It is known that lactase deficiency is registered with a high frequency in patients with giardiasis [46]. It has been experimentally proven that the parasite eradication in a person infected with *G. duodenalis* led to the regression of the malabsorption syndrome clinical manifestations and the restoration of the villar microstructure in the small intestine [47]. According to the literature, immune damage to the structure of enterocytes and their destruction is accompanied by allergic inflammation of the intestinal mucosa causing carbohydrate malabsorption [48].

Today, it has been proven that osmotic diarrhea developed only when the amount of oligosaccharides entering the colon exceeded the fermentation capacity of the microflora *in situ* [10].

It is known that the number of bacteria in the upper intestine varies in a narrow range – 10^3 – 10^4 CFU/ml of intestinal contents, while in the lower parts it reaches 10^{12} – 10^{14} CFU/ml [49]. All representatives of the lower gastrointestinal tract microflora are obligate and facultative anaerobes, energy production for which is associated with incomplete oxidation of organic compounds (fermentation). Colonic bacteria metabolize carbohydrates and proteins to short-chain fatty acids (SCFA), mainly acetate, propionate, butyrate and gases: H_2 , CO_2 , CH_4 [50,51]. Next, carbon dioxide is mostly converted into acetate, hydrogen is absorbed and excreted through the lungs, and organic acids are utilized by microorganisms. During fermentation, a number of intermediate metabolites are also produced, such as lactate, ethanol, and succinate, which later become the basis to synthesize dietary fiber [52,53].

Sucrolytic intestinal microbiota has high metabolic activity. For example, only *Bacteroides thetaiotaomicron* contains 260 glycoside hydrolases in its genome [54]. Fermentation of 50–60 g of carbohydrates per day produces 500–600 mmol of dietary fiber in the intestine [55]. He T. et al. have shown in their study that 80.6 % of cultured fecal bacteria synthesized the enzyme β -galactosidase (hydrolyzed lactose to galactose and glucose, which were further metabolized to SCFA and H_2 , CO_2 , CH_4), indicating its high activity in the colon [56]. Among the entire range of intestinal microflora, the main producer of β -galactosidase is *Bacteroides / Prevotella*, accounting for 70 % of the total β -galactosidase activity of the intestinal microflora. In addition, *Bifidobacterium*, *Eubacterium rectal*, *Clostridium coccoides*, *Atopobium*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus* and *Ruminococcus* have shown β -galactosidase activity in the experiment [56,57]. Another study has revealed that genes encoding β -galactosidases were relatively numerous in the genus *Bacteroidetes* [58]. It has also been proven that among lactose-fermenting bacteria, the activity of β -galactosidase can change up to 4 times [56].

Thus, the number and composition of bacteria with β -galactosidase activity is an important factor influencing

lactose metabolism in the colon and can determine the severity of malabsorption syndrome.

In the case of a decreased disaccharide activity of the enterocyte brush border, the osmotic load of unfermented lactose and other oligosaccharides in the small intestine causes water and electrolyte transport from plasma to the intestine resulting in osmotic diarrhea. However, the microflora reacts to disaccharide insufficiency by hyperreactivating various bacterial groups which can completely metabolize excess simple carbohydrates to SCFA and gases, which is an important mechanism for reducing osmotic load [59,60].

It is known that the long-term use of lactose reduces the severity of lactose malabsorption symptoms in maldigesters, which may be associated not only with a decrease in the symptom perception by subjects and adaptive changes in the colon (transit, motility), but also with adaptive changes in the colonic microbiota by increasing the activity of fecal β -galactosidase. When incubated with lactose *in vitro*, it has been noted that the fecal bacteria in lactose maldigesters produced a greater amount of lactate, acetate, propionate and butyrate and at a faster rate than the fecal microflora in lactose-tolerant individuals, which might also be associated with adaptive changes in the intestinal microflora to conditions of higher disaccharide concentration [39].

The results of modern studies using simulation models of the large intestine during lactose loading have indicated an increase in the relative number of *Actinobacteria* (at the expense of *Bifidobacterium*) and *Firmicutes* (at the expense of *Lactobacillus*) with β -galactosidase activity, and inhibition of the proteobacteria growth, which are incapable of fermentation lactose, as well as an increase in the concentration of intestinal metabolites (lactate, acetate, propionate, and butyrate) [61,62].

The probability of the lactose colonic fermentation influence on the development of osmotic diarrhea depends on the balance between the ability of the intestinal microbiota to ferment disaccharides and the colonic capacity to remove fermentation metabolites [39]. During the conversion of lactose into SCFA by intestinal bacteria, the osmotic load increases 8-fold. However, it is believed that SCFA are quickly absorbed through the mucous membrane of the large intestine [39,52]. Low capacity of the intestinal microflora, which leads to inefficient removal of undigested lactose or its intermediate metabolites (glucose, galactose) or low colonic absorptive capacity, which causes inefficient removal of terminal metabolites (SCFA), can induce osmotic diarrhea [39]. This has been confirmed by the study results of scientists from China, demonstrating that it was high concentrations of lactose, lactate and galactose, but not SCFA, that led to hyperosmosis in the large intestine lumen [63].

According to T. He et al., if the colon can absorb SCFA at a sufficient rate, the higher enzymatic capacity of the colon microbiota for lactose can reduce the intensity of its malabsorption [39].

Conclusions

1. One of the most important pathogenetic mechanisms of RVI, especially in children of the first years of life, whose diet is based on milk and dairy products, is carbohydrate malabsorption syndrome, which occurs due to the development of disaccharidase (mainly lactase) deficiency and

impaired monosaccharide absorption in the small intestine caused by the rotavirus NSP4 protein action resulting in osmotic diarrhea.

2. Laboratory signs of carbohydrate malabsorption syndrome are observed in 67.0–98.3 % of children with rotavirus infection and reach their maximum expression from the fifth to the seventh day of illness without normalization of indicators during early convalescence in most of them. This syndrome is realized mainly due to lactase deficiency in young children.

3. The severity of carbohydrate malabsorption syndrome and secondary lactase deficiency, particularly in children with rotavirus infection, can be affected by concomitant pathological conditions which lead to a decrease in the activity of disaccharides in the small intestine, as well as the intestinal microbiota metabolic activity.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 22.04.2024

Схвалено до друку / Accepted: 30.04.2024

Information about the authors:

Usachova O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-0250-1223

Vorobiova N. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0001-7610-8067

Silina E. A., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3199-9297

Matvieieva T. B., MD, Head of the Department No. 4, Communal Non-Profit Enterprise "Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases" of Zaporizhzhia Regional Council, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-1195-0151

Відомості про авторів:

Усачова О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Воробіова Н. В., PhD, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Сіліна Є. А., канд. мед. наук, асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Матвєєва Т. Б., зав. відділення № 4, КНП «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР, м. Запоріжжя, Україна.

References

- Fischer TK, Rasmussen LD, Fonager J. Taking gastro-surveillance into the 21st century. *J Clin Virol.* 2019;117:43-8. doi: 10.1016/j.jcv.2019.05.013
- Troeger C, Khalil IA, Rao PC, Cao S, Blacker BF, Ahmed T, et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatr.* 2018 Oct 1;172(10):958-65. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1960
- Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, et al. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17083. doi: 10.1038/nrdp.2017.83
- Aristegui J, Alfayate-Migueluez S, Carazo-Gallego B, Garrote E, Díaz-Munilla L, Mendizabal M, et al. Clinical characteristics, health care resource utilization and direct medical costs of Rotavirus hospitalizations in Spain (2013-2018). *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):2046961. doi: 10.1080/21645515.2022.2046961
- Johansen RL, Schouw CH, Madsen TV, Nielsen XC, Engberg J. Epidemiology of gastrointestinal infections: lessons learned from syndromic testing, Region Zealand, Denmark. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;42(9):1091-101. doi: 10.1007/s10096-023-04642-5
- Chernyshova L, Teslenko M, Radionova N, Demchishina I, Kotlik L, Sadkova O, et al. [Longitudinal Observation on Rotavirus Infection in Children Aged under 5 Years Old Hospitalized in 2 Hospitals of Ukraine in 2006-2015]. *Child's health.* 2016;(7):117-23. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86736
- Govoruha OY., Turitska TG, Sidorenko GG. [Monitoring of rotavirus infection in the population of pavlograd]. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2022;(1):81-5. Ukrainian. doi: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-81-85.
- Hu Y, Gui L, Chang J, Liu J, Xu S, Deng C, et al. The incidence of infants with rotavirus enteritis combined with lactose intolerance. *Pak J Pharm Sci.* 2016;29(1 Suppl):321-3.
- Vorobiova NV, Usachova OV. [Laboratory signs of carbohydrate malabsorption in early age children with rotavirus infection]. *Pathologia.* 2021;18(1):72-9. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1237.2021.1.228925
- Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut.* 2019;68(11):2080-91. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318404
- Crawford SE, Ramani S, Blutt SE, Estes MK. Organoids to Dissect Gastrointestinal Virus-Host Interactions: What Have We Learned? *Viruses.* 2021;13(6):999. doi: 10.3390/v13060999
- Patra U, Mukhopadhyay U, Mukherjee A, Dutta S, Chawla-Sarkar M. Treading a HOSTile path: Mapping the dynamic landscape of host cell-rotavirus interactions to explore novel host-directed curative dimensions. *Virulence.* 2021;12(1):1022-62. doi: 10.1080/21505594.2021.1903198
- Yin L, Menon R, Gupta R, Vaught L, Okunieff P, Vidyasagar S. Glucose enhances rotavirus enterotoxin-induced intestinal chloride secretion. *Pflugers Arch.* 2017;469(9):1093-105. doi: 10.1007/s00424-017-1987-x
- Nezhoda I, Naumenko O, Asaulenko A, Onofriichuk O, Brovinska L, Kolesnyk A, et al. [The effectiveness of racecadotril in the treatment of rotavirus infection in children]. *Aktualna infektologia.* 2020;8(2):30-5. Ukrainian. doi: 10.22141/2312-413x.8.2.2020.199733
- Dian Z, Sun Y, Zhang G, Xu Y, Fan X, Yang X, et al. Rotavirus-related systemic diseases: clinical manifestation, evidence and pathogenesis. *Crit Rev Microbiol.* 2021;47(5):580-95. doi: 10.1080/1040841X.2021.1907738
- Paparo L, Tripodi L, Bruno C, Pisapia L, Damiano C, Pastore L, et al. Protective action of Bacillus clausii probiotic strains in an in vitro model of Rotavirus infection. *Sci Rep.* 2020;10(1):12636. doi: 10.1038/s41598-020-69533-7
- Dong D, Xie W, Liu M. Alteration of cell junctions during viral infection. *Thorax Cancer.* 2020;11(3):519-25. doi: 10.1111/1759-7714.13344
- Chen H, Song L, Li G, Chen W, Zhao S, Zhou R, et al. Human rotavirus strain Wa downregulates NHE1 and NHE6 expressions in rotavirus-infected Caco-2 cells. *Virus Genes.* 2017;53(3):367-76. doi: 10.1007/s11262-017-1444-0
- Garas M, Marusyk U. [Modern etiopathogenetic and clinical features of rotavirus infection in children]. *Aktualna infektologia.* 2019;7(1):13-6. Ukrainian. doi: 10.22141/2312-413x.7.1.2019.159223
- Kashyap G, Singh R, Malik YS, Agrawal RK, Singh KP, Kumar P, et al. Experimental bovine rotavirus-A (RV-A) infection causes intestinal and extra-intestinal pathology in suckling mice. *Microb Pathog.* 2018;121:22-6. doi: 10.1016/j.micpath.2018.04.038
- Boshuizen JA, Reimerink JH, Korteland-van Male AM, van Ham VJ, Koopmans MP, Büller HA, et al. Changes in small intestinal homeostasis, morphology, and gene expression during rotavirus infection of infant mice. *J Virol.* 2003;77(24):13005-16. doi: 10.1128/jvi.77.24.13005-13016.2003
- Soliman M, Seo JY, Baek YB, Park JG, Kang MI, Cho KO, et al. Opposite Effects of Apoptotic and Necroptotic Cellular Pathways on Rotavirus Replication. *J Virol.* 2022;96(1):e0122221. doi: 10.1128/JVI.01222-21
- Chattopadhyay S, Mukherjee A, Patra U, Bhowmick R, Basak T, Sengupta S, et al. Tyrosine phosphorylation modulates mitochondrial chaperonin Hsp60 and delays rotavirus NSP4-mediated apoptotic signaling in host cells. *Cell Microbiol.* 2017;19(3). doi: 10.1111/cmi.12670
- Zhao Y, Hu N, Jiang Q, Zhu L, Zhang M, Jiang J, et al. Protective effects of sodium butyrate on rotavirus inducing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis via PERK-eIF2 α signaling pathway in IPEC-J2 cells. *J Anim Sci Biotechnol.* 2021;12(1):69. doi: 10.1186/s40104-021-00592-0
- Guerrero R, Guerrero C, Acosta O. Induction of Cell Death in the Human Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Line Reh by Infection with Rotavirus Isolate Wt1-5. *Biomedicines.* 2020;8(8):242. doi: 10.3390/biomedicines8080242

26. Guerrero RA, Guerrero CA, Guzmán F, Acosta O. Assessing the oncolytic potential of rotavirus on mouse myeloma cell line Sp2/0-Ag14. *Biomedica*. 2020;40(2):362-81. doi: [10.7705/biomedica.4916](https://doi.org/10.7705/biomedica.4916)
27. Wanes D, Husein DM, Naim HY. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients*. 2019;11(2):461. doi: [10.3390/nu11020461](https://doi.org/10.3390/nu11020461)
28. Elferink H, Bruekers JP, Veeneman GH, Boltje TJ. A comprehensive overview of substrate specificity of glycoside hydrolases and transporters in the small intestine : "A gut feeling". *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(23):4799-826. doi: [10.1007/s00018-020-03564-1](https://doi.org/10.1007/s00018-020-03564-1)
29. Julio-Gonzalez LC, Moreno FJ, Jimeno ML, Doyagüez EG, Olano A, Corzo N, et al. Hydrolysis and transglycosylation activities of glycosidases from small intestine brush-border membrane vesicles. *Food Res Int*. 2021;139:109940. doi: [10.1016/j.foodres.2020.109940](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109940)
30. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement – a Mini-Review. *Clin Biochem Rev*. 2019;40(4):167-74. doi: [10.33176/AACB-19-00025](https://doi.org/10.33176/AACB-19-00025)
31. Das S, Jayaratne R, Barrett KE. The Role of Ion Transporters in the Pathophysiology of Infectious Diarrhea. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(1):33-45. doi: [10.1016/j.jcmgh.2018.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.02.009)
32. Omatola CA, Olaniran AO. Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control-A Critical Review. *Viruses*. 2022;14(5):875. doi: [10.3390/v14050875](https://doi.org/10.3390/v14050875)
33. Tomczonek-Moruś J, Wojtasik A, Zeman K, Smolarz B, Bąk-Romaniszyn L. 13910C>T and 22018G>A LCT gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(2):210-6. doi: [10.1177/2050640618814136](https://doi.org/10.1177/2050640618814136)
34. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(2):273-9. doi: [10.1093/ajcn/nqz104](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz104)
35. MacGillivray S, Fahey T, McGuire W. Lactose avoidance for young children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD005433. doi: [10.1002/14651858.CD005433.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005433.pub2)
36. Ivanko OH, Bondarenko VM. [Cluster analysis of the acute diarrhea causes in young children admitted to the infectious diseases unit]. *Pathologia* 2021;18(2):196-202. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2021.2.229500](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.229500)
37. Yin L, Menon R, Gupta R, Vaught L, Okunieff P, Vidyasagar S. Glucose enhances rotavirus enterotoxin-induced intestinal chloride secretion. *Pflugers Arch*. 2017;469(9):1093-105. doi: [10.1007/s00424-017-1987-x](https://doi.org/10.1007/s00424-017-1987-x)
38. Kirsanova T, Kuznetsov S. Secondary lactase deficiency and its correction in infants ill with rotavirus infection. *Annals of Mechnikov Institute*. 2016;(4):107-11. Ukrainian. Available from: <https://journals.urau.ua/ami/article/view/192012>
39. He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer RJ, Vonk RJ. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(8):541-7. doi: [10.1111/j.1365-2362.2008.01966.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.01966.x)
40. Wanes D, Husein DM, Naim HY. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients*. 2019;11(2):461. doi: [10.3390/nu11020461](https://doi.org/10.3390/nu11020461)
41. Forsgård RA. Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(2):273-9. doi: [10.1093/ajcn/nqz104](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz104)
42. Elferink H, Bruekers JP, Veeneman GH, Boltje TJ. A comprehensive overview of substrate specificity of glycoside hydrolases and transporters in the small intestine : "A gut feeling". *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(23):4799-826. doi: [10.1007/s00018-020-03564-1](https://doi.org/10.1007/s00018-020-03564-1)
43. Anguita-Ruiz A, Aguilera CM, Gil Á. Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients*. 2020;12(9):2689. doi: [10.3390/nu12092689](https://doi.org/10.3390/nu12092689)
44. Harvey L, Ludwig T, Hou AQ, Hock QS, Tan ML, Osatakul S, et al. Prevalence, cause and diagnosis of lactose intolerance in children aged 1-5 years: a systematic review of 1995-2015 literature. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(1):29-46. doi: [10.6133/apjcn.022017.05](https://doi.org/10.6133/apjcn.022017.05)
45. Reed RC, Pacheco MC. Clinical and Histopathologic Predictors of Disaccharidase Deficiency in Duodenal Biopsy Specimens. *Am J Clin Pathol*. 2019;152(6):742-6. doi: [10.1093/ajcp/aqz091](https://doi.org/10.1093/ajcp/aqz091)
46. Saura-Carretero Z, Villanueva-Alarcón M, Pérez-Olaso O, Alexandre-Górriz I, Real-Fernández A, Sánchez-Thevenet P, et al. Giardiasis en población pediátrica de la provincia de Castellón: clínica e impacto [Giardiasis in a paediatric population of the province of castellon. Clinical details and impact]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021;94(5):278-84. Spanish. doi: [10.1016/j.anpedi.2020.06.023](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.023)
47. Solaymani-Mohammadi S. Mucosal Defense Against *Giardia* at the Intestinal Epithelial Cell Interface. *Front Immunol*. 2022;13:817468. doi: [10.3389/fimmu.2022.817468](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.817468)
48. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, De Leon JC, Geng L, Gong S, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):41. doi: [10.1186/s40413-017-0173-0](https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0)
49. Vemuri R, Gundamaraju R, Shastri MD, Shukla SD, Kalpurath K, Ball M, et al. Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4178607. doi: [10.1155/2018/4178607](https://doi.org/10.1155/2018/4178607)
50. Blaak EE, Carfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes*. 2020;11(5):411-55. doi: [10.3920/BM2020.0057](https://doi.org/10.3920/BM2020.0057)
51. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24. doi: [10.1007/s00394-017-1445-8](https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8)
52. Sakata T. Pitfalls in short-chain fatty acid research: A methodological review. *Anim Sci J*. 2019;90(1):3-13. doi: [10.1111/asj.13118](https://doi.org/10.1111/asj.13118)
53. Fernández-Veledo S, Vendrell J. Gut microbiota-derived succinate: Friend or foe in human metabolic diseases? *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(4):439-47. doi: [10.1007/s11154-019-09513-z](https://doi.org/10.1007/s11154-019-09513-z)
54. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 2019;7(1):91. doi: [10.1186/s40168-019-0704-8](https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8)
55. Nogal A, Valdes AM, Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1-24. doi: [10.1080/19490976.2021.1897212](https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1897212)
56. He T, Priebe MG, Vonk RJ, Welling GW. Identification of bacteria with beta-galactosidase activity in faeces from lactase non-persistent subjects. *FEMS Microbiol Ecol*. 2005;54(3):463-9. doi: [10.1016/j.femsec.2005.06.001](https://doi.org/10.1016/j.femsec.2005.06.001)
57. Xin Y, Guo T, Zhang Y, Wu J, Kong J. A new β -galactosidase extracted from the infant feces with high hydrolytic and transgalactosylation activity. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103(20):8439-48. doi: [10.1007/s00253-019-10092-x](https://doi.org/10.1007/s00253-019-10092-x)
58. Zou Y, Xue W, Luo G, Deng Z, Qin P, Guo R, et al. 1,520 reference genomes from cultivated human gut bacteria enable functional microbiome analyses. *Nat Biotechnol*. 2019;37(2):179-85. doi: [10.1038/s41587-018-0008-8](https://doi.org/10.1038/s41587-018-0008-8)
59. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018;361:k2179. doi: [10.1136/bmj.k2179](https://doi.org/10.1136/bmj.k2179)
60. Azcarate-Peril MA, Roach J, Marsh A, Chey WD, Sandborn WJ, Ritter AJ, et al. A double-blind, 377-subject randomized study identifies *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Christensenella*, and *Collinsella* as long-term potential key players in the modulation of the gut microbiome of lactose intolerant individuals by galacto-oligosaccharides. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1957536. doi: [10.1080/19490976.2021.1957536](https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1957536)
61. Salli K, Anglenius H, Hirvonen J, Hibberd AA, Ahonen I, Saarinen MT, et al. The effect of 2'-fucosyllactose on simulated infant gut microbiome and metabolites; a pilot study in comparison to GOS and lactose. *Sci Rep*. 2019;9(1):13232. doi: [10.1038/s41598-019-49497-z](https://doi.org/10.1038/s41598-019-49497-z)
62. Van den Abbeele P, Sprenger N, Ghyselinck J, Marsaux B, Marzorati M, Rochat F. A Comparison of the In Vitro Effects of 2'Fucosyllactose and Lactose on the Composition and Activity of Gut Microbiota from Infants and Toddlers. *Nutrients*. 2021;13(3):726. doi: [10.3390/nu13030726](https://doi.org/10.3390/nu13030726)
63. Xue H, Zhang M, Ma J, Chen T, Wang F, Tang X. Lactose-Induced Chronic Diarrhea Results From Abnormal Luminal Microbial Fermentation and Disorder of Ion Transport in the Colon. *Front Physiol*. 2020;11:877. doi: [10.3389/fphys.2020.00877](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00877)

Етіологічні та імунопатогенетичні аспекти формування поліорганної недостатності при коронавірусній хворобі (COVID-19)

Т. В. Ащеулова^{id}^{A-F}, Н. М. Герасимчук^{id}^{*A-F}, О. А. Кочубей^{id}^{A-F}, У. С. Герасимчук^{id}^{A-F}

Харківський національний медичний університет, Україна

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

Епідемія COVID-19 вже увійшла до історії як надзвичайна ситуація міжнародного значення. Це пов'язано не тільки зі значним поширенням інфекції, але і з досить високою смертністю (нині у світі зафіксовано понад 6,5 мільйона смертей).

Мета роботи – проаналізувати, узагальнити та систематизувати відомості фахової літератури щодо вивчення патогенезу нової коронавірусної інфекції в організмі людини та визначення ключових змін, що відбуваються після проникнення вірусу SARS-CoV-2 в клітину; звернути увагу лікарів передусім на патогенетичні процеси, які перебігають в організмі хворого, та синдроми, симптомокомплекси, що визначають у процесі лікування.

Результати. У результаті огляду наукової літератури встановили, що пусковим механізмом у патогенезі коронавірусної інфекції є специфічна взаємодія вірусу та соматичної клітини. Основний шлях потрапляння вірусу SARS-CoV-2 в організм – рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2), який експресується не тільки в епітеліальних клітинах II типу альвеол, але і в клітинах нирок, серця, судин і шлунково-кишкового тракту, включаючи ендотеліоцити та перичити. Виявлено експресію ACE2-рецепторів у різних структурах і відділах головного мозку, на клітинах кон'юнктиви, лімби, рогівки та клітинах власної речовини. Крім того, ACE2-рецептори у великих кількостях виявлені в порожнині рота, на слинних залозах, мигдаликах і язика. Ці факти пояснюють можливість залучення різних органів і систем у разі розвитку мультиорганної недостатності.

Висновки. Під час розвитку поліорганних уражень мають значення два чинники: по-перше, безпосередню тропність вірусу та його навантаження, яке буде різним у кожного пацієнта; по-друге, розвиток імунітопосереджених реакцій на інфіковані клітини. За умов гіперімунного запалення, тобто під час розвитку «цитокінового шторму», прогресує гострий респіраторний дистрес-синдром і виникає поліорганна недостатність. Безпосередню участь у патофізіології цього процесу бере ушкодження ендотелію, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, порушення мікроциркуляції, а також периваскулярного запалення, яке посилює пошкодження ендотелію та може спричинити тромбоемболію.

Використання сучасних знань про імунітопатогенез COVID-19 допоможе оцінити ризик тяжкого перебігу інфекції та можливого виникнення ускладнень, що дасть змогу своєчасно призначити оптимальну патогенетичну терапію.

Ключові слова:
вірус SARS-CoV-2, рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2, ендотелію, інтерферон, цитокіни.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 4(145).
С. 331-345

***E-mail:**
nino.gerasimchuk@gmail.com

Etiological and immunopathogenetic aspects of multiorgan failure development in coronavirus disease (COVID-19)

T. V. Ashcheulova, N. M. Herasymchuk, O. A. Kochubiei, U. S. Herasymchuk

The COVID-19 epidemic has already come to be seen as an emergency of international concern. This relates not only to the wide occurrence of the infection, but also to a fairly high mortality rate, currently more than 6.5 million deaths in the world.

The aim of this study was to analyze, generalize and systematize the currently available literary data on the study of the novel coronavirus infection pathogenesis in the human body and to determine key changes that occur after the SARS-CoV-2 penetration into cells. In this way to target physicians primarily based on the pathogenetic processes that occur in the human body, syndromes and symptom complexes that are observed in treatments.

Results. The article presents a literature review demonstrating that the specific interaction between the virus and somatic cells is the triggering mechanism for the pathogenesis of coronavirus infection. The main route for SARS-CoV-2 entry into the body is the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is expressed not only in type 2 alveolar epithelial cells, but also in cells of the kidney, heart, blood vessels and gastrointestinal tract, including endotheliocytes and pericytes. Expression of the ACE2 receptor has also been shown in various structures and parts of the brain, cells of the conjunctiva, limbus, cornea and cells of the substantia propria. A high expression of the ACE2 receptor has been found in the epithelial cells of the oral mucosa, salivary glands, tonsils and tongue. These factors explain a possible involvement of different organs and systems in the development of multiorgan failure.

Conclusions. In the development of multiorgan dysfunction, two components are important: first, direct cell tropism and viral load, that may be unique in each patient. Secondly, it is the development of immune-mediated reactions to infected cells. Under conditions of hyperimmune inflammation, that is, the development of cytokine storm, acute respiratory distress syndrome progresses, and multiple organ failure develops. Endothelial damage is directly involved in the pathophysiology of this process, that results in the development of endothelial dysfunction, disruption of microcirculation, as well as perivascular inflammation, which aggravates damage to the endothelium and can lead to thrombus formation.

The use of modern knowledge about the immunopathogenesis of COVID-19 would help to estimate the risk for severe infection and the possible development of complications, allowing for the timely implementation of effective pathogenetic therapy.

Keywords:
SARS-CoV-2 virus, receptor of angiotensin-converting enzyme 2, endothelium, interferon, cytokines.

Zaporozhye Medical Journal.
2024;26(4):331-345

Коронавіруси (CoV) – сімейство вірусів, що включає 40 видів РНК-вірусів, об'єднаних у дві підродина, які уражають людину та тварин. Розвиток тяжкого гострого респіраторного синдрому на фоні коронавірусу 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), що викликає коронавірусну хворобу 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19; Всесвітня організація охорони здоров'я, 12.02.2020), швидко спричинив пандемію [1,2]. Нова коронавірусна інфекція COVID-19 є одним із найскладніших викликів в останні кілька десятиліть, що постали перед фундаментальною та клінічною медициною. Це пов'язано не тільки зі значним поширенням інфекції, але і з досить високою смертністю, особливо хворих старших вікових груп, з частими ускладненнями та наслідками захворювання.

SARS-CoV-2 залишається світовою пандемією та актуальною проблемою у клініці внутрішніх хвороб, оскільки продовжує прогресувати через високу контагіозність та постійні мутації. З'являються агресивніші штами, що спричиняють тяжкий перебіг захворювання з поліорганными ураженнями та ранньою інвалідизацією [3].

Зміна навколишнього середовища, потепління клімату, збільшення густини населення та інші фактори спричиняють прогресування COVID-19, а висока міграційна активність населення зумовлює поширення коронавірусної інфекції в усьому світі.

За прогнозами Організації Об'єднаних Націй, до 2050 року населення планети досягне 9,7 мільярда людей. Це означає, що процеси міграції та урбанізації ще прискоряться [4]. Пандемія COVID-19 вже увійшла до історії як надзвичайна ситуація міжнародного значення, що станом на листопад 2022 року спричинила 6,6 мільйона смертей у світі [5].

COVID-19 – передусім гострий респіраторний синдром, але він також може спричинити дисфункцію багатьох органів і систем організму, включаючи серцево-судинну систему (ССС), головний мозок і периферичну нервову систему (ПНС), зумовити ураження шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози та нирок. Розвиток життя небезпечних ускладнень на тлі COVID-19 актуалізує необхідність вивчення патогенезу нової коронавірусної інфекції для надання раціональної медичної допомоги пацієнтам, особливо старшого віку. Як і раніше, нагальним є виявлення клінічних і біологічних предикторів тяжкості перебігу та летальності, що пов'язані з інфекцією COVID-19.

В умовах пандемії COVID-19 навіть найрозвиненіші в економічному й медичному аспектах країни мають чималі труднощі щодо контролю над поширенням і лікуванням цієї патології. Перед сучасною медичною спільнотою, крім власне захворювання COVID-19, нині постала нова проблема – так звана «епоха» постковідного синдрому, що є надзвичайно актуальною та потребує подальших досліджень [6].

Мета роботи

Проаналізувати, узагальнити та систематизувати відомості фахової літератури щодо вивчення патогенезу нової коронавірусної інфекції в організмі людини та визначення ключових змін, що відбуваються після проникнення вірусу SARS-CoV-2 в клітину; звернути

увагу лікарів передусім на патогенетичні процеси, які перебігають в організмі хворого, та синдроми, симптомокомплекси, що визначають у процесі лікування.

Структура вірусу SARS-CoV-2. Вірус є округлою плейоморфною вірусною частинкою діаметром 80–229 нм із ліпідною оболонкою, в яку вбудовані три структурні білки, що мають важливе патогенетичне значення. Рибонуклеїнова кислота (РНК), яка має спіральну симетрію, розташовується всередині нуклеопротеїну (N-білка), й обидві структури разом формують нуклеокапсид. N-білок за хімічною структурою є фосфорильованим білком, захищає РНК-вірус, зберігаючи його у стійкому стані всередині вірусної оболонки. При цьому велика кількість білків з'єднуються один з одним у довгу спіраль, обгортаючись і намотуючись на РНК [7].

S-білок розташовується на поверхні біліпідної оболонки вірусу як булавоподібні відростки, тому має назву спайковий білок (від англ. spikes – шип), що надає вірусу форму корони. S-білок за хімічною структурою – глікопротеїн, що створює тримери у формі пепломерів, які утворюють зубці корони завдовжки 10–25 нм. Ці протеїни коронавірусів визначили назву таксономічної групи вірусів і забезпечують проникнення вірусу до соматичної клітини. Частина шипа може розширюватися, приєднується до різних білків різних видів, що є на клітинах дихальних шляхів, інших органів і тканин різних систем людини, тобто визначають адгезію та потрапляння вірусу до клітини. Імовірно, мутація або кілька мутацій, що відбулися певний час тому, вплинули на еволюцію вірусу. Це створило умови для переходу його від рукокрилих на людину і визначило можливість шипам щільно зв'язуватися з клітинами людини [7,8].

Структурний S-білок (спайковий) містить субодиницю S1 та субодиницю S2 у кожному спайк-мономері на оболонці для зв'язування з клітинними рецепторами. Субодиниця S1 призначена для зв'язування з рецептором, складається з рецептор-зв'язувального домену (receptor binding domain, RBD), S2 – для злиття мембран, включає мембранозв'язувальний домен (membrane binding domain, MBD) [9,10].

У субодиниці S1 є ділянка безпосереднього контакту – рецептор-зв'язувальний мотив (receptor binding motif); включає два незалежні домени: N-термінальний (N-terminal domain) і C-термінальний (C-domain CD) [11]. Домен CD RBD S-білка HCoV розпізнає як конкретний для кожного виду HCoV специфічний рецептор клітини-хазяїна, який є основною мішенню для антитіл, що нейтралізують вірус [12,13]. Субодиниця S2 складається з набору білків: пептиду злиття (fusion peptide), гептадного повтору 1 (heptad repeat 1), гептадного повтору 2 (heptad repeat 2), трансмембранного домену (transmembrane domain), центральної спіралі (central helix), конекторного домену (connector domain, CD), цитоплазматичного хвоста (cytoplasmic tail) [14,15]. Вважають, що S-білок, зокрема його домен-зв'язувальний рецептор (RBD), може зазнавати конформаційних змін; це дає йому змогу уникати розпізнавання механізмами вродженого імунітету [16]. M-білок-мембранний – структурний білок, що знаходиться дещо глибше за спайковий білок, ближче до нуклеокапсиду, є трансмембранним

білком, за хімічною структурою – глікопротеїн. М-білок є частиною зовнішньої оболонки вірусу та забезпечує форму віріону [17].

Домен S1 SARS-CoV і SARS-CoV-2 містить майже 50 постійних амінокислот. Ідентифікація кількох ключових залишків (Gln493 і Asn501), що регулюють зв'язування домену рецептора SARS-CoV-2 з ангіотензинперетворювальним ферментом 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2), ще раз підтверджує: SARS-CoV-2 набув здатності передаватися від людини до людини.

Крім названих структурних білків, SARS-CoV-2 генерує низку неструктурних (допоміжних) білків, що відіграють важливу роль в активації запалення, пригніченні інтерферону (IFN) типу I, що включає IFN- α і IFN- β , та уникненні розпізнавання вірусу системою вродженого імунітету [18].

Патогенез нової коронавірусної інфекції та імунна відповідь. Пусковим механізмом у патогенезі при коронавірусній інфекції є специфічна взаємодія вірусу та соматичної клітини. Основний шлях проникнення вірусу SARS-CoV-2 до організму – ангіотензинперетворювальний фермент 2, що є рецептором для потрапляння вірусу до клітин-мішеней [19]. Проникнення SARS-CoV-2 до клітини-мішені починається зі специфічної взаємодії рецептор-зв'язувального домену першої субодиниці спайкового глікопротеїну вірусу (S1-RBD) з пептидазним доменом (peptidase domain, PD) клітинного рецептора ACE2. На відміну від вірусу SARS-CoV-1, вірус SARS-CoV-2 має більшу спорідненість до рецептора ACE2 [20], а також вищу реплікаційну активність [21], що зумовлює його більшу контагіозність порівняно з вірусом SARS-CoV-1.

Спочатку COVID-19 визначали як захворювання, що уражає дихальну систему. Втім, накопичений клінічний матеріал свідчить, що можливими мішенями для вірусу SARS-CoV-2 можуть бути й інші органи та системи. Це пов'язано з тим, що рецептори ACE2 експресуються не тільки в епітеліальних клітинах II типу альвеол, але й у клітинах нирок, серця, судин і шлунково-кишкового тракту [22,23], включаючи ендотеліоцити та періцити [24]. Показано також експресію ACE2-рецепторів у різних структурах і відділах головного мозку [25]. Крім того, ACE2-рецептори у великих кількостях виявлені в порожнині рота, на слинних залозах, мигдаликах і язика [26,27]. Показано, що ACE2-рецептор експресується також на клітинах кон'юнктиви, лімби, рогівки та клітинах власної речовини [28,29]. Ці факти пояснюють можливість залучення різних органів і систем у разі розвитку мультиорганної недостатності.

У пацієнтів із COVID-19 можна визначити різні рівні вірусного навантаження. Збільшення вірусного навантаження у групах ризику COVID-19 є характерною рисою епідемічного процесу. Імовірно, множинні зараження від осіб, котрі виділяють вірус, під час надання допомоги хворим на COVID-19 стали причиною високих титрів вірусу в медичних працівників; високе навантаження SARS-CoV-2 у дорослих і пацієнтів похилого віку є свідченням їхньої більшої сприйнятливості до вірусу [30].

Перед взаємодією SARS-CoV-2 з ACE2 відбувається розщеплення S-білка під дією ферменту фурину та клітинної трансмембранної серинової протеази 2 типу (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) на

субодиниці S1 і S2 з приєднанням S1 до ACE2, дисоціацією комплексу RBD×PD-ACE2, вивільненням із S2 гідрофобного пептиду злиття (S2-FP), що індукуює злиття вірусної та клітинної мембран, і нуклеокапсид проникає в цитоплазму клітини [19].

Використовуючи органели клітини-мішені, нова вірусна РНК транслюється з необхідними структурними білками, що зрештою спричиняє синтез нових віріонів SARS-CoV-2 та ураження нових клітин. Подія, що відбувається, S1 із ACE2 призводить до того, що S2 конформується і переходить від метастабільної форми до більш стабільної. Отже, зв'язування спайкового S-білка з рецептором ACE2 соматичної клітини є початковим етапом для адгезії та проникнення SARS-CoV-2 до клітин-мішеней. У результаті дослідження показано, що афінність зв'язування ACE2 SARS-CoV-2 у 10–20 разів вища, ніж SARS-CoV [20].

Здійснили дослідження, за результатами яких припустити: важливу роль у патогенезі COVID-19 відіграє дисбаланс ACE1/ACE2. Відомо, що тканинний і циркулюючий компоненти ренін – ангіотензин – альдостеронової системи (PAAC; the renin-angiotensin signalling pathway) утворюють складну мережу регуляторних і контррегуляторних пептидів. ACE2 – ключовий фермент, що розщеплює ангіотензин II (Ang II) до ангіотензину-1-7 (Ang (1-7)), які зв'язуються з рецепторами Mas, тим самим послаблюючи його вплив на вазоконстрикцію, затримку натрію та фіброз (рис. 1) [31].

Хоча основним субстратом ACE2 є Ang II, цей фермент розщеплює також ангіотензин I (Ang I) до ангіотензину-1-9 (Ang (1-9)) і бере участь у гідролізі інших пептидів (рис. 2) [31,32].

Дисбаланс ACE1 / ACE2 виникає в результаті зв'язування SARS-CoV-2 з ACE2, що призводить до зниження ACE2-опосередкованого перетворення Ang II на ангіотензинові пептиди, які блокують патофізіологічні ефекти Ang II (здійснюються через ACE1). Відповідно, відбувається пригнічення активності ACE2 та зниження експресії ACE2 на заражених клітинах; зменшення активності ACE2 призводить до дисбалансу сигнальних шляхів, що активуються продуктами ACE1 і ACE2; дисбаланс спричиняє погіршення перебігу супутніх захворювань. Дисрегуляція ACE2 при COVID-19 може зумовити зниження кардіопротективного ефекту на міокард та аномальної легеневої гемодинаміки. Виявлено пряму залежність між вірусним навантаженням і збільшенням концентрації Ang II: чим вище навантаження, тим більша концентрація Ang II в крові. Отже, під час лікування COVID-19 можна застосовувати інші підходи, як-от відновлення балансу ACE1 / ACE2, що може сприяти зменшенню кількості ускладнень і летальних наслідків при COVID-19 [33,34,35].

Встановили також, що віруси SARS можуть використовувати додатковий клітинний рецептор CD147, відомий як басигін (BASIGIN, або EMMPRIN). Рецептори SARS-CoV-2 (ACE2 і CD147), а також TMPRSS2 знаходяться на поверхні епітеліоцитів респіраторного і травного трактів, верхні відділи яких є вхідними воротами інфекції [36]. CD147 – басигін, металопротеїназа, мембранний білок, продукт гена BSG, експресія якого виявлена в багатьох тканинах і клітинах людини, включаючи епітеліальні, ендотелі-

1

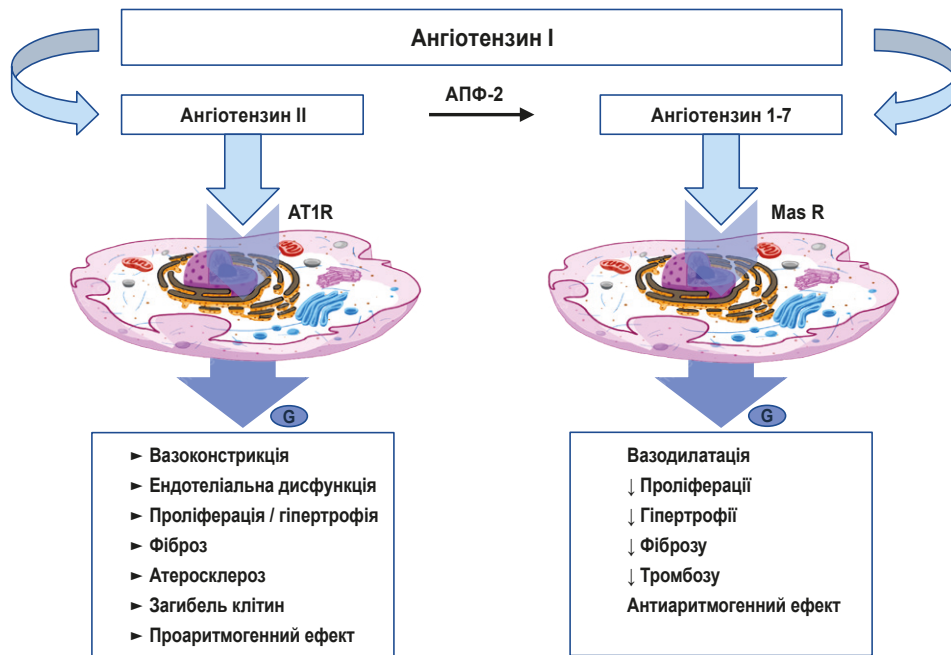


Рис. 1. Протилежні кардіоваскулярні ефекти двох пептидів ПААС ангіотензину II та ангіотензину 1-7 за участю ACE2 (за А. М. South [31]).

2

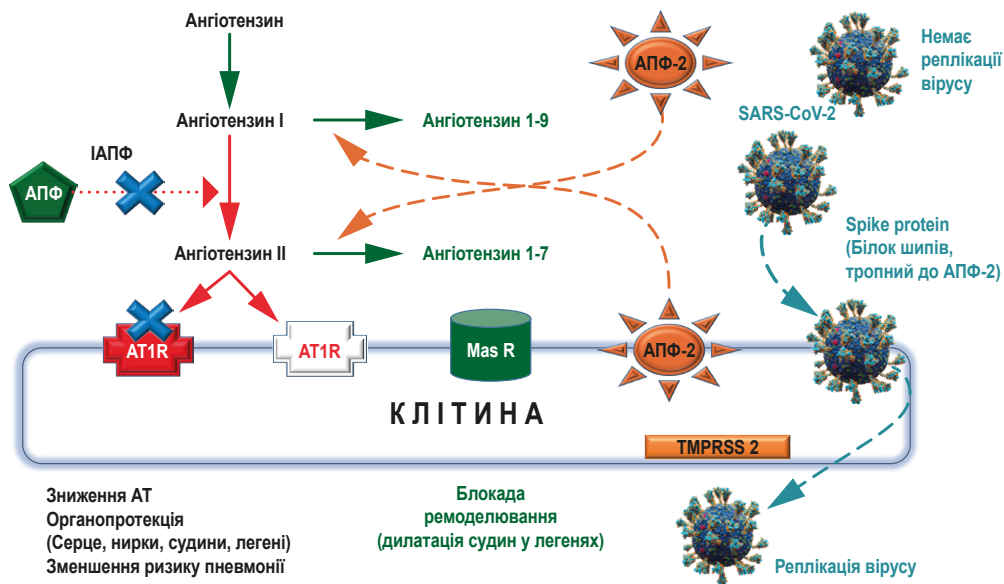


Рис. 2. Механізм проникнення вірусу SARS-CoV2 до клітин (за А. М. South, М. А. Nugent [31,32]).

альні клітини та лейкоцити. Однією з найважливіших функцій є активація роботи металопротеїназ, що необхідні для перерозподілу позаклітинної речовини в тканинах. Крім того, CD147 бере участь у процесі ангіогенезу, запалення, прогресування пухлин. Дисрегуляція активності CD147 може спричинити погіршення тяжкості захворювання. Передбачають, що взаємодія SARS-CoV-2 з басигіном пов'язана з сигнальним білком (signal peptide, SP). Виявили, що SARS-CoV-2 взаємодіє також із CD147 – рецептором еритроцитів. Після потраплення всередину клітини відбувається деструкція молекули гемоглобіну та

вивільнення заліза. В результаті залізо бере участь у формуванні активних форм кисню та є індуктором окиснювального стресу [37].

Ще один фактор прикріплення S-білка SARS-CoV-2 на соматичній клітині, крім рецепторів ACE2 та CD147, – нейропілін-1 (NRP1). Нейропілін-1 – мембранний білок, що взаємодіє з фактором росту ендотелію судин (VEGF), бере участь у VEGF-індукованому ангіогенезі, формуванні шляху зростання аксона, міграції та проліферації клітин. Зв'язування S-білка SARS-CoV-2 з нейропілінами клітинної поверхні відбувається через CendR (C-end rule peptide) субодиноці S1 (що ініціюється розщепленням

фурином). Нейропідліг-1 не впливає на прикріплення до клітинної поверхні, проте внаслідок взаємодії вірусу з рецепторами спричиняє потрапляння SARS-CoV-2 до клітин. Визначено підвищене регулювання експресії NRP1 і NRP2 (нейропідліг-2) у легеневій тканині пацієнтів із COVID-19 [35,38].

Продукти взаємодії вірусів з клітиною-мішенню розпізнають також особливі Nod-рецептори [39,40], що беруть участь у створенні поліпротеїнового комплексу інфламасоми. Відома велика родина інфламасом, що виконують різні функції в системі вродженого імунітету. РНК-віруси індукують складання й активацію на ранній стадії захворювання NLRP3-інфламасоми, що має вирішальне значення для противірусного імунітету [40,41]. Накопичення проміжних продуктів вірусного метаболізму супроводжується генерацією активних форм кисню, пошкодженням мітохондрій із вивільненням з них дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) [42].

Разом із тим виявлено речовини, що запобігають проникненню вірусу в клітину, – інтерферон-індуковані трансмембранні білки (IFITM), які характеризуються антивірусною активністю широкого спектра щодо РНК-вірусів [10]. Система вродженого імунітету (природної резистентності) є одним із перших бар'єрів на шляху вторгнення в організм патогенного збудника. Потрапляння вірусу в організм індукує імунну відповідь, пов'язану з виробленням інтерферонів.

Найбільш детально досліджено противірусні властивості IFN I типу, що включають IFN α і IFN β . Саме від базового рівня інтерферонів залежить, чи зупиниться поширення вірусу лише на рівні верхніх дихальних шляхах [43]. Наприклад, доведено високу чутливість SARS-CoV-2 до інтерферону, при введенні якого до (як профілактика) та/або на початку хвороби (1–3 день клінічних проявів) підтверджено ефективне зниження рівня реплікації вірусних частинок в епітеліальних клітинах дихальних шляхів. Втім, в окремих пацієнтів визначали зниження або уповільнення продукції IFN α/β на ранній стадії інфекції, що призводить до пізньої та надмірної імунної відповіді, спричиняє тяжку форму COVID-19, гостре пошкодження легень і розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Спускаючись нижче респіраторним трактом, вірус проникає до пневмоцитів типу II, що відповідають за продукування сурфактанту та підтримання поверхневого натягу в альвеолах [44]. Реплікація вірусу, що прогресує, та його цитопатична дія викликають генералізований гіперзапальний процес у легенях, дифузне альвеолярне пошкодження та порушення газообміну. Клінічно це визначають як ГРДС.

Інфікована вірусом клітина починає експресувати видозмінений головний комплекс гістосумісності (MHC I), що розпізнається Toll-подібним рецептором 7 (TLR7), який знаходиться в ендосомах антигенпрезентувальних клітин [45]. Для оптимальної імунної відповіді надзвичайно важливим є достатній базовий рівень IFN саме на цій стадії захворювання, оскільки він стимулює фагоцитарну активність макрофагів і перешкоджає розмноженню вірусу. При високому базовому рівні IFN макрофаги фагоцитують заражені клітини, процесують і презентують антигени Т-клітин за допомогою комплексу людського лейкоцитарного антигену (HLA). Це індукує

диференціювання Т-лімфоцитів в антиген-специфічні CD4+ Т-хелперні клітини типу I (Th-I). Th-лімфоцити ініціюють продукцію прозапальних цитокінів: Th-фактора некрозу пухлини, IL-6, IL-1 β , IL-2, – що спричиняє стимулювальний ефект і на макрофаги, і на CD8+-цитотоксичні лімфоцити (CTL) [46].

Порівняно з іншими респіраторними вірусами, SARS-CoV-2 викликає нижчу антивірусну транскрипційну відповідь, що характеризується низьким рівнем IFN типу I та підвищеною експресією цитокінів. Крім того, у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 визначають порушення відповіді на IFN типу I і нижчий кліренс вірусу [44].

Інший фактор, що посилює запальну імунну відповідь, – підвищення рівня прозапальних моноцитів (проміжних (CD14 $^{++}$, CD16 $^{+}$) і неklasичних (CD14 $^{+}$, CD16 $^{++}$) моноцитів) [47]. До пригнічення адаптивної імунної відповіді призводить зниження експресії HLA-DR (людського лейкоцитарного антигену, DR) на моноцитах (mHLA-DR), порушення презентації вірусу, а отже порушення формування пулу специфічних лімфоцитів, загибель Т-лімфоцитів і глибока імуноспроможність. У низці досліджень показано: у хворих моноцитах, що експресують CD16 $^{+}$, характеризувалися підвищеним виробленням прозапальних цитокінів, як-от фактора некрозу пухлин α (tumor necrosis factor α , TNF- α), IL-6 та IL-1 β , порівняно з показниками осіб із контрольної групи [48]. Зауважимо, що, на думку окремих авторів, надлишок TNF- α в крові був чинником генералізації запалення, згодом – «цитокінового шторму». Зниження експресії mHLA-DR та інших антигенпрезентувальних клітин також порушує формування адаптивної імунної відповіді під час гострої інфекції, зменшуючи утворення специфічних CD4 $^{+}$ та CD8 $^{+}$ -цитотоксичних лімфоцитів. Формування лімфопенії спричиняє наступну реплікацію вірусу, розширення зон інфікування та обтяження клінічного стану пацієнта. Крім того, запускається гуморальна відповідь. Т-хелперні клітини стимулюють диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини, що продукують спочатку IgM, а потім IgG, максимальні рівні яких у крові визначають на 8–9 добу захворювання. Встановлено, що через 12 тижнів від початку захворювання IgM зникають, а IgG зберігаються протягом тривалого періоду, що визначає захист від реінфікування [49,50].

Під час інфікування клітин організму SARS-CoV-2 активується один із передбачуваних механізмів загибелі клітин, визначений як піроптоз – вид програмованої некротичної загибелі клітин, який визначають при активації каспази 1. Це призводить до порушення цілісності будови плазматичної мембрани, внаслідок чого вміст клітини виходить у навколишнє середовище [51].

«Цитокіновий шторм» – системне (неконтрольоване) запалення. «Цитокіновий шторм» (cytokine storm syndrome) визначають як системне гіперзапалення, неконтрольоване збільшення кількості і безперервну активацію імунних клітин, лімфоцитів і макрофагів, дисбаланс про- і протизапальних цитокінів [52], що призводить до прогресування ГРДС і поліорганичних уражень.

Механізм цього явища остаточно не з'ясовано. Втім, останні дослідження показали, що «цитокіновий шторм» при COVID-19 є результатом неадекватної імунної відповіді на вірус. Нині представлено патогенетичну гіпотезу порушення імунної відповіді, за якою

захворювання COVID-19 супроводжується імунною дисфункцією. Пізня секреція IFN типу I на стадії активної реплікації вірусу призводить до посиленої активації імунних клітин і гіперсекреції прозапальних цитокінів мононуклеарними макрофагами. Гіпотеза ґрунтується на виявленні синдрому активації макрофагів (macrophage activation syndrome). Цю патологію визначають передусім у пацієнтів із тяжкими формами COVID-19, вона асоціюється з гіперімунною відповіддю. Збільшення активації комплементу (антитілозалежне посилення вірусної інфекції (antibody-dependent enhancement) може спричинити постійні вірусні навантаження та прямий чи опосередкований вплив на активність ACE2 у легенях. Клінічно це виявляють за ураженням не тільки легенів, але й інших органів: серця, нирок та печінки, – що призводить до поліорганної недостатності та смертельного наслідку [53,54].

При цьому спостерігають активацію вродженого та набутого імунітету. Макрофаги, що надходять у зону запалення, продовжують продукувати хемоатрактанти для мононуклеарів, концентрація яких швидко збільшується. У результаті первинна запальна реакція переходить у нову фазу – «цитокінового шторму», коли збільшується дисрегуляція синтезу про- та протизапальних, імунорегуляторних цитокінів, інтерлейкінів (IL), як-от IL-1, 2, 6, 7–10, 12, 17, 18, гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (Г-КСФ, G-CSF), гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (ГМ-КСФ, GM-CSF), TNF- α , IFN γ , IFN α та IFN β , вміст альфа 1-антитрипсину, моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MIP1) та макрофагального запального білка 1 α (MIP1 α) [54,55].

Один з основних прозапальних цитокінів – IL-1, що складається з двох типів лігандів – IL-1 α та IL-1 β ; з-поміж них IL-1 β має системний прозапальний ефект. IL-1 продукується макрофагами та моноцитами, чинить прозапальну дію, запускаючи проліферацію імунних клітин та індукуючи вторинну продукцію цитокінів. Крім того, з підвищенням рівня IL-1 пов'язані окремі аутоімунні захворювання, наприклад, хвороба Стілла та подагричний артрит [55,56].

Вкрай важливе значення у розвитку «цитокінового шторму» має рівень IL-6 – прозапального цитокіну, що чинить плейотропну дію. Він індукує диференціювання В- та Т-клітин, спричиняє вироблення гепатоцитами різних білків гострої фази, як-от С-реактивний білок, сироватковий амліоїд А, фібриноген і гепсидин, а також зумовлює інгібування синтезу альбуміну. IL-6 є основним тригером «цитокінового шторму» [57]. За даними дослідників, його рівень у периферичній крові можна використовувати як прогностичний фактор прогресування COVID-19, тому роль IL-6 у цьому захворюванні потребує детального вивчення. Високий вміст IL-6 і знижений рівень альфа 1-антитрипсину збільшували ризик смерті [58].

Унікальна особливість «цитокінового шторму» при COVID-19 – парадоксальна роль IL-10 [59]. Цей інтерлейкін має протизапальну дію, регулюючи вироблення прозапальних IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , GM-CSF, IFN- γ , і підвищує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів. Але при вірусному сепсисі у хворих на COVID-19 різке зростання IL-10 може посилювати запалення внаслідок

своїй здатності індукувати проліферацію цитотоксичних ефektorних CD8+ Т-клітин і гіперактивацію адаптивного імунітету [60].

Важливим прозапальним цитокіном є IL-18, що продукується клітинами моноцитарно-макрофагального ряду у відповідь активацію інфламасом вірусними компонентами. IL-18 відповідає за індукцію адаптивної імунної відповіді після активації вродженого імунітету. За останніми даними, вміст IL-18 у крові корелює з рівнями феритину, прокальцитоніну та біохімічних маркерів цитолізу [61].

Поряд з іншими цитокінами, TNF- α є також прозапальним, продукується клітинами різних типів: моноцитами, макрофагами та Т-клітинами. TNF- α бере участь у регуляції запальних процесів, інфекційних захворювань і злоякісних пухлин. TNF- α індукує апоптоз Т-клітин шляхом взаємодії зі своїм рецептором TNFR1, експресія якого підвищена в старих Т-клітинах; це посилює лімфопенію, що характерна для COVID-19 [62].

При тяжкому перебігу SARS-CoV-2 спостерігають істотні зміни гострофазових показників (С-реактивного білка, феритину, церулоплазміну тощо), а також коагулопатичних параметрів, сироваткових ферментів та інших маркерів, що свідчать про розвиток синдрому поліорганної недостатності. Картина периферичної крові характеризується лейкопенією, що здебільшого супроводжується лімфопенією, зникненням еозинофілів і тромбоцитопенією [63]. Отже, SARS обґрунтовано класифікують як інфекції з вираженим імунопатологічним компонентом.

Ендотеліальна дисфункція та пошкодження еритроцитів у хворих на COVID-19. Судинний ендотелій – «ендокринне дерево», безперервний моношар ендотеліальних клітин (ендотеліоцитів), що вистилають всю внутрішню клітинну оболонку артерій, вен і капілярів. Він є бар'єром між тканинами і кров'ю з функціональною здатністю ендокринного органа, безпосередньо бере участь у низці патофізіологічних процесів внаслідок динамічної взаємодії з компонентами крові та іншими клітинами, що циркулюють. У фізіологічних умовах складні функції цього великого ендокринного органа мають вирішальне значення для підтримки гомеостазу. За допомогою ендотелію відбувається контроль системи згортання крові, регуляції судинного тону, артеріального тиску, а також контроль функції нирок [64].

Ендотеліальну функцію визначають як баланс двох протилежних сил: вазодилататорів і вазоконстрикторів, антикоагулянтних і прокоагулянтних факторів, факторів росту та їх інгібіторів. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) виникає, коли порушується рівновага між утворенням вазодилатувальних, антитромбогенних, антипроліферативних факторів і вазоконстриктивних, протромботичних, проліферативних речовин, що синтезуються ендотелієм. Найважливішу роль у розвитку ЕД відіграє оксидативний стрес, вивільнення вазоконстрикторів, цитокінів і молекул адгезії, що пригнічують продукцію оксиду азоту (NO). Крім того, ЕД є наслідком зниження здатності ендотеліальних клітин до синтезу, вивільнення й активування NO [65]. Як прозапальний і прокоагулянтний стан, характерний для COVID-19, визначають критичну роль ендотелію як ефektorа, що спричиняє запалення та тромбоз, а також ендотелію як органа-мі-

шені, дисфункція якого може зумовити несприятливі наслідки COVID-19.

Циркулюючі ендотеліоцити як маркер судинного ушкодження вперше описані в 1968 році в експериментальній роботі С. Bouvier та Е. Gaynor. У 1970-х роках дослідження продовжив J. Hladovec, вивчивши показники пацієнтів кардіологічного профілю.

COVID-19, що прямо й опосередковано спричиняє тяжку ЕД, підтвердив необхідність об'єктивного, точнішого лабораторного показника для оцінювання пошкодження ендотелію. Рівень циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) – прямий показник ушкодження, на відміну від непрямих біомаркерів ЕД, синтез яких характерний і для інших клітин організму [66]. Здебільшого в науковій літературі ЦЕК визначають як зрілі диференційовані ендотеліальні клітини, які в нормі циркулюють у кровотоку в незначній кількості. Фізіологічно ендотеліальні клітини постійно оновлюються, і в крові здорової людини в будь-який час можна виявити певну кількість ЦЕК. У більш ранніх роботах (P. Lanuti, P. Simeone, 2018) виявили, що, оскільки ендотелій реагує на майже будь-які зовнішні впливи та зміни складу крові, концентрація ендотеліальних клітин у крові не постійна, у здорових зазвичай становить від 1–2 до 3–5 клітин/мл.

Точне походження ЦЕК остаточно не з'ясовано. За даними F. Dignat-George, J. Sampol (2000), вони залучаються до кровообігу внаслідок нормального процесу рециркуляції як життєздатні клітини, а також внаслідок впливу пошкодження, серцево-судинних порушень або запальних захворювань: імуноопосередкованих васкулітів, злоякісних новоутворень тощо. На думку інших авторів, рівень ЦЕК у периферичній крові пов'язаний із системним пошкодженням ендотелію, його визначають як достовірний і відтворюваний маркер для оцінювання пошкодження / дисфункції ендотелію. Показано також, що кількість ЦЕК збільшується при вірусних захворюваннях, особливо при тих, що ускладнилися сепсисом.

Розпочати після класичної роботи R. Furchgott et al. (1980) інтенсивні дослідження ролі ендотелію у функціонуванні судинної системи показали, що цей моношар клітин виконує найважливіші функції не тільки в регуляції судинного тонуусу та діяльності системи гемостазу, але і під час імунних реакцій. Це пов'язано з тим, що ендотеліоцити є об'єктом інфікування для більшості вірусів, а пошкодження ендотеліальних клітин та їх десквамація характерні для багатьох критичних станів, що передбачають активну імунну відповідь та супроводжуються «цитокіновим штормом». До таких станів належить і COVID-19. Зауважимо, що виявлено факти безпосереднього пошкодження ендотеліальних клітин вірусом SARS-CoV-2 [67].

Патофізіологічні механізми розвитку ЕД при COVID-19 полягають у втраті цілісності ендотелію (наприклад, через апоптоз), що пов'язана з підвищеною проникністю, індукції цитокінів і молекул адгезії для захоплення запальних клітин, протромботичній дисемінованій внутрішньосудинній коагуляції [68]. Особлива роль ендотелію в поширенні COVID-19 зумовлена тим, що рецептор ACE2, з яким зв'язується вірус SARS-CoV-2, експресується на ендотеліальних клітинах майже всіх органів. У результаті стає зрозумілим шлях поширення

інфекції в організмі людини. SARS-CoV-2, проникаючи через дихальні шляхи до альвеол, спричиняє їх ураження, порушує цілісність альвеолярно-капілярного бар'єра, потрапляє в судинне русло малого кола і розноситься з кров'ю по всьому організму, прикріплюючись і проникаючи в ендотеліальні клітини. Реплікуючись в ендотеліальних клітинах, коронавірус вбиває клітину, що відділяється від стінки судини, оголюючи тромбогенну і прозапальну субендотеліальну поверхню. Це призводить до розвитку коагулопатії, периваскулярного запалення, набряку тканин та прокоагулянтного статусу.

Дані електронної мікроскопії та цитофлуометрії, що одержали під час вивчення ЦЕК показали: при надходженні до стаціонара у крові усіх пацієнтів виявляють значну кількість (у 40–100 разів перевищує рівень, характерний для здорових осіб) пошкоджених вірусом циркулюючих ендотеліальних клітин. Ці клітини хворих відрізняє наявність на мембрані численних отворів діаметром 100–200 нм, що приблизно відповідає діаметру суперкапсиду вірйону SARS-CoV-2. Це дало підстави припустити, що такі отвори зроблені вірусом, який багаторазово реплікувався в ендотеліальних клітинах. Зазначимо, що ці отвори характерні для ЦЕК і хворих, котрі щойно надійшли в клініку, і для пацієнтів перед випискою після лікування. Результатом такого пошкодження ендотелію є денудація судин, що призводить до збільшення їх проникності, розвитку набряку тканин і запалення, активації тромбоцитів і вираженого посилення тромбоутворення [69].

На думку A. Russo et al. неструктурні білки SARS-CoV-2 можуть змінювати структуру гемоглобіну в еритроциті, що призводить до порушення транспорту кисню, спричиняє дисоціацію заліза, утворення порфірину, підвищення концентрації феритину. Разом ці взаємодії призводять до посилення запальних процесів, гіпоксії, гіпоксемії, розвитку ГРДС, окиснювального стресу та зниження функціональної активності систем органів [70]. Від виникнення перших симптомів COVID-19 до розвитку ГРДС у середньому минає 8–9 діб [71].

Результати досліджень показали, що SARS-CoV-2 може проникати в червоний кістковий мозок, впливати на нього та пошкоджувати еритроцити, а також перешкоджати еритропоезу. Це призводить до пошкодження нейронів та ендотеліоцитів внаслідок гіпоксії. Зміни, що відбуваються з еритроцитами у хворих на COVID-19, передбачали насамперед утворення довгих еритроцитарних монетних стовпчиків (сладжів), здатних закупорювати мікросудинне русло, порушуючи постачання тканин киснем. Відомо, що короткі (2–3 клітини) еритроцитарні сладжі виявляють у крові здорових людей, а довгі стовпчики, що складаються з десятка клітин, утворюються зі збільшенням концентрації білків гострої фази, зокрема фібриногену та С-реактивного білка.

Сильним стимулятором агрегації еритроцитів, що призводить до утворення довгих сладжів, є порушення кислотно-лужної рівноваги, що спричиняє закиснення крові, яке часто виявляють у хворих на COVID-19. Показано, що при COVID-19 відбувається трансформація форми еритроцитів, частина з яких перетворюється з двояковогнутих дискоцитів на ехіоцити [72]. Утворені агрегати еритроцитів, а також ехіоцити не мають такої значної деформованості, щоб проходити через капіляри, і тому

переходять з артеріальної частини судинного русла у венозну по артеріовенозним анастомозам. Газообмін у цих судинах-перемичках не відбувається, кисень у тканини не надходить, унаслідок чого розвивається гіпоксія. Очевидно, однак, що ця гіпоксія пов'язана не з порушенням газообміну в легенях (гіпоксична гіпоксія), а з неповноцінністю переносника (гемічна гіпоксія). Це пояснює, чому стан хворих під час надходження оцінюють як досить тяжкий, з очевидними ознаками гіпоксії тканин, але при цьому периферична капілярна оксигенація (SpO_2) часто відповідає нормі (понад 95 %). Цей факт підтверджує також думку про те, що COVID-19 тільки на ранніх етапах перебігає як легенева патологія, але з розвитком хвороби все більшого значення набуває судинний компонент [73]. Вважають, що SARS-CoV-2 може негативно впливати і на селезінку, в якій відбувається проліферація та дозрівання клітин імунної системи (Т-/В-лімфоцитів) [74].

Одна з головних причин порушення мікроциркуляції полягає в наявності ACE2-рецепторів і на мембрані перицитів, що зумовлює розвиток судинних порушень [75]. Перицити – багатофункціональні клітини, що входять до складу стінок капілярів, необхідні для підтримки цілісності ендотелію. Припускають, що вони беруть участь у васкулопатії, що пов'язана з COVID-19. Останні секвенування ДНК одиничних клітин і секвенування РНК з одиничним ядром показали: ACE2 високо експресується в перицитах різних органів, зокрема серця, мишей і людини [75,76]. В альвеолярних капілярах легень, інфікованої SARS-CoV-2, кількість перицитів істотно зменшується, ймовірно, внаслідок апоптозу [77]. У моделі генетично модифікованих мишей із дефіцитом перицитів, що спричинений виключенням тромбоцитарного фактора росту (PDGF- β), втрата перицитів зумовлювала тромбогенні реакції на поверхні ендотелію [76]. Тому перицити, які є прямими мішенями для вірусу SARS-CoV-2, можуть відігравати вирішальну роль у мікросудинній дисфункції та коагулопатії. Вважають, що проникний ендотеліальний бар'єр при артеріальній гіпертензії, порушенні толерантності до глюкози та цукровому діабеті, підвищенні індексу маси тіла та ожирінні, порушенні ліпідного спектра, які часто у тяжких випадках супроводжують COVID-19, дають змогу вірусу легко досягати та ушкоджувати перицити. Поєднання COVID-19 з цими факторами ризику може істотно погіршувати прогноз через підвищення ризику розвитку макро- та мікросудинних ускладнень [76,77].

Коагулопатія (гіперкоагуляція) та тромбоутворення.

У результаті досліджень встановили, що при тяжкому перебігу нової коронавірусної інфекції відбувається активація системи коагуляції, яка призводить до генералізованої васкулопатії [78,79]. За даними A. Petrey et al. [80], збільшення вмісту прозапальних цитокінів у хворих на COVID-19 прямо корелює з підвищенням рівнів маркерів, що характеризують системне судинне ураження за типом васкуліту; це позначається на підвищенні рівня фібриногену, продуктів розпаду фібрину, D-димера та фактора фон Віллебранда (von Willebrand factor, VWF). Це підвищення корелює з тяжкістю захворювання, ризиком тромбозів і визначає ЕД [81].

Підвищення концентрації VWF під час клінічних досліджень у пацієнтів цікаве, оскільки біосинтез VWF *in vivo* обмежений лише ендотеліальними клітинами та

мегакаріоцитами. Після біосинтезу всередині ендотеліальних клітин VWF або секретується в плазму, або зберігається у внутрішньоклітинних органелах, відомих як тільця Вейбеля–Паладі. Після активації ендотеліальних клітин цей збережений фактор Віллебранда секретується та може прикріплювати тромбоцити, лейкоцити до стінки судини. Отже, високі концентрації VWF у плазмі, пов'язані з тяжким перебігом COVID-19, дають підстави припустити блискавичну активацію ендотеліальних клітин [82].

Найважливіша функція VWF полягає у зв'язуванні з іншими білками (зокрема, фактором згортання крові VIII) для прикріплення тромбоцитів і лейкоцитів у місці пошкодження судини. З'єднання фактора VIII та VWF руйнується під дією тромбіну. Отже, нестача або дисфункція VWF підвищує ймовірність кровотеч або навпаки спричиняє гіперкоагуляцію. Патологічний процес зумовлений формуванням полімерів VWF, у разі накопичення яких розвиваються тромботична мікроагніопатія, мікросудинна оклюзія та порушення ангіогенезу.

COVID-19 – генералізований вірусний васкуліт із патогенетично значущим ураженням артерій, а підвищення концентрації VWF – один із факторів патогенезу COVID-19-асоційованої васкулопатії. Генералізованість васкуліту визначають у різних органах і тканинах, наприклад, формування деструктивно-продуктивного васкуліту дрібних гілочок коронарних артерій при коронарному міокардиті [83].

Концентрації P-селектину в плазмі (який може бути отриманий з активованих тромбоцитів або після секреції з тілець Вайбелла–Палада) також значно підвищені у пацієнтів з COVID-19, які надійшли до відділень інтенсивної терапії [82].

За даними H. Loghmani, E. M. Conway, тромбомодулін – рецептор, який експресується на поверхні клітин ендотелію, забезпечує антикоагуляційну та антифібринолітичну активність. Його механізм впливу на ендотелій полягає у переключенні тромбіну в бік активації протеїну C, який запобігає фібринолізу. При COVID-19 експресія тромбомодуліну знижується через пошкодження ендотелію. Викид тромбомодуліну може збільшуватися під дією прозапальних цитокінів, що пояснює наявність патології при COVID-19 [84].

Інфікування ендотелію кровеносних судин і взаємодія з ACE2-рецепторами призводять до розвитку ЕД, порушення мікроциркуляції, а також периваскулярного запалення, що посилює пошкодження ендотелію та може спричинити тромбоутворення [85].

У хворих на COVID-19 визначають підвищений ризик розвитку венозної та артеріальної тромбоемболії. Венозна тромбоемболія передбачає тромбоз глибоких вен, а також тромбоемболію легеневої артерії. Артеріальну тромбоемболію визначають як інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, тромбоз та емболію периферичних артерій. Під час обстеження хворих на COVID-19 виявлено, що рівні маркерів ушкодження міокарда підвищувалися і продовжували зростати при погіршенні перебігу захворювання і перед смертю [86].

Мультисистемність нової коронавірусної інфекції. COVID-19 може бути класифікований як:

– гострий COVID-19 – перші 4 тижні після початку захворювання;

– підгострий COVID-19 – симптоми та аномалії спостерігають через 4–12 тижнів після початку гострого COVID-19;

– хронічний COVID-19 (пост-COVID-19) – симптоми та аномалії, що зберігаються понад 12 тижнів після початку гострого COVID-19, і їх не можна пояснити альтернативним діагнозом [87].

Постковідний синдром – складний мультисистемний постковідний симптомокомплекс, що включає залучення ендотелію судин, розвиток коагулопатій із мікротромбоутворенням, ангіопатій та ураження органів і тканин. Клінічні прояви та вивчення аутопсійного матеріалу дали підстави розрізнити клініко-морфологічні маски у постковідному періоді: респіраторну, серцево-судинну, мозкову, печінкову, інтерстиціальну, ниркову, діабетичну [88,89].

Вплив COVID-19 на серцево-судинну систему. Нині очевидно, що інфекція SARS-CoV-2 може дестабілізувати стан CCC, збільшуючи ризик розвитку гострого пошкодження міокарда, неатерогенного інфаркту міокарда, кардіоміопатії, серцевої недостатності, випотного перикардиту, порушень ритму та провідності [90]. CCC може бути безпосередньо уражена вірусом SARS-CoV-2 й опосередковано, внаслідок системного запального цитокінового ушкодження. Встановлено, що коронавірус має тропність до міокарда, і після його інвазії має пряму цитопатогенну дію та включення неспецифічних механізмів протівірусного захисту.

У дослідженні R. M. Inciardi et al. за участю 99 пацієнтів скоригований багатofакторний аналіз підтвердив вірусне ураження CCC із розвитком гострої кардіальної дисфункції, порушеннями ритму та провідності, що корелюють із підвищенням високочутливого тропоніну та летальністю ($\beta = 0,613$, $p < 0,001$) [90]. Активовані макрофаги та інші клітини імунної системи за допомогою продукції хемокинів залучають в осередок запалення Т- та В-лімфоцити. Останні реалізують механізми клітиноопосередкованого цитолізу та забезпечують продукування протівірусних антитіл з наступною систолічною дисфункцією міокарда [91].

Внаслідок розвитку інфільтрації міокарда мононуклеарними клітинами, імунозапальною та вільнорадикальною окисною реакцією на рівні сарколем і мітохондрій відбувається пошкодження кардіоміоцитів. Мітохондріальна й ендотеліальна дисфункція, що супроводжується дестабілізацією атеросклеротичної бляшки, макро- та мікротромбозами та тромбоемболіями, мікроциркуляторною та транскапілярною дисфункцією, спричиняє пошкодження міокарда з виникненням гострого коронарного синдрому, фульмінантного міокардиту та, очевидно, неатерогенного інфаркту міокарда [91,92]. Тому такі маркери некрозу міокарда, як тропоніновий тест, інтерлейкіни, натрійуретичний пептид, що є специфічними прогностичними факторами в гострому періоді, необхідно контролювати у пацієнтів з обтяженим кардіоваскулярним анамнезом у постковідному періоді. Синтез і циркуляція цитокінів на тлі інфекції може викликати зниження коронарного кровотоку, транспорту кисню, дестабілізацію атеросклеротичних бляшок і мікротромбоутворення [92,93].

На підставі описаних таргетних патогенетичних порушень можна зробити висновок про очевидну доцільність застосування методів медикаментозної та не-

медикаментозної терапії, що відновлює енергетичний та антиоксидантний дефіцит, стабілізує клітинні мембрани.

Вплив COVID-19 на центральну та периферичну нервову систему. За даними M. Heneka et al., у гострому періоді COVID-19 у понад третини хворих виявляють неврологічні симптоми, з-поміж них 25 % можна визначити як пряме ураження центральної нервової системи [94].

За даними R. Chen et al., у головному мозку людини експресію ACE2 рецепторів визначають у судинних сплетіннях і різних кіркових, підкіркових відділах великих півкуль [25]. Зауважимо, що рецептори до ACE2 експресували не тільки ендотеліоцити, але й перичити, нейрони та астроцити. Це зумовлює потенційну вразливість мозку під час COVID-19.

Згідно з відомими даними, основними причинами ураження головного мозку при COVID-19 є дихальна недостатність і гіпоксія, синдром системної запальної реакції та «цитокіновий шторм», порушення гемостазу, безпосереднє ураження ендотелію мікроциркуляторного русла. Можливе також пряме ураження головного мозку, зокрема за механізмом молекулярної мімікрії [95,96]. Морфологічні дослідження, що показали наявність вірусу SARS-CoV-2 в ендотелії церебральних капілярів і речовини головного мозку, підтвердили припущення про гематогенний шлях поширення як про основний під час проникнення вірусу до центральної нервової системи [97].

Більшість неврологічних проявів визначали на ранніх стадіях захворювання (1–2 доба). У гострій фазі захворювання неврологічні прояви зменшуються внаслідок превалювання дихальної недостатності. Розрізняють три етапи неврологічних проявів. Перший обмежений клітинами епітелію носа та рота. SARS-CoV-2, коронавірус, що викликає COVID-19, потрапляє до нюхових цибулин. Це проникнення може спричинити зміни відчуття запаху та смаку. Гострий, тяжкий COVID-19 часто викликає системну гіпоксемію, іноді – гіпоксичну енцефалопатію, що супроводжується численними та добре відомими нейропсихіатричними проявами та наслідками, включаючи порушення когнітивних функцій та пам'яті, зміни особистості та рухові порушення. У низці досліджень повідомляли про порушення уваги [98,99] та виконавчих функцій, апатію [100]. За даними O. Del Brutto et al., зниження когнітивних функцій зафіксували в пацієнтів із легкою симптоматичною формою COVID-19 [101]. Особливо виражені відмінності встановили під час оцінювання зорового сприйняття, називання предметів і швидкості мовлення [102].

Іноді залишкова енцефалопатія зберігається; зареєстровані випадки, коли ці прояви не зникали повністю. Наймасштабніше дослідження здійснили A. Hampshire et al. [103]. Автори вивчали когнітивні функції у 81 337 осіб, із них понад 12 000 перенесли COVID-19. Порівняно зі здоровими учасниками, у групі осіб, які перенесли COVID-19, встановили значно гірші результати з когнітивних тестів. Основні порушення стосувалися виконавчих функцій. Майже 65 % пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 у тяжкій формі, набагато гірше виконували когнітивні завдання. Зниження когнітивних функцій у найгірших випадках еквівалентне старінню на 10 років. Вважають, що пацієнти з COVID-19 мають підвищений ризик розвитку когнітивного зниження через віддалені

наслідки гострого періоду захворювання: дихальну недостатність, системне запалення, порушення гемостазу тощо [103,104].

Другий етап супроводжується потоком запалень («цитокіновий шторм»), який починається в легенях і проходить по кровоносних судинах через всі органи тіла, призводить до утворення кров'яних тромбів, що спричиняють малі або великі інсульти головного мозку.

Третій етап зумовлює вибуховий рівень «цитокінового шторму», коли порушується гематоенцефалічний бар'єр (захисний ізолюючий шар у кровоносних судинах головного мозку) та склад крові, маркери запалення та вірусні частинки потрапляють у мозок, і в пацієнтів з'являються напади, визначають сплутаність свідомості, діагностують кому чи енцефалопатію, травми м'язів [105].

Серед усього спектра неврологічних порушень у постковідному періоді розрізняють кілька основних неврологічних синдромів, зумовлених системною мітохондріопатією (mtDNA damage response) [106]. Астенічний синдром (синдром хронічної втоми) спричинений мітохондріальною дисфункцією та порушенням гормонального статусу, передусім внаслідок дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, прямого ішемічного пошкодження надниркових залоз і коливання рівня гормонів кори надниркових залоз [107]. Судинний синдром визначають за головним болям і запамороченням; в його основі – ендотеліальна дисфункція та венозна дисциркуляція [108]. Гістоморфологічним субстратом є ендотеліт із судинними порушеннями.

Транссинаптичний шлях SARS-CoV-2 проходить через гематоенцефалічний бар'єр за допомогою вірусної клітинної інвазії, міграції з лейкоцитами, моноцитами та макрофагами з інфікуванням нейронів, вражаючи головний мозок. Мішенню проникнення SARS-CoV-2 у центральній нервовій системі є ендотеліальні клітини гематоенцефалічного бар'єра [101,109], що експресують рецептори ACE2 і CD209L, і ПНС.

Достеменно не вивчено патогенетичні аспекти ураження ПНС при інфікуванні SARS-CoV-2. Визначено два найбільш імовірні механізми розвитку клінічної картини поліневропатій при COVID-19: прямий вірусний вплив на клітини ПНС або *vasa nervorum* та їх вторинне пошкодження активованими аутоімунними клітинами. Спершу описали механізм прямого вірусного ураження з наступним аксональним ретроградним потраплянням до ПНС. Цей механізм реалізується через спорідненість SARS-CoV-2 до рецепторів ACE2, що виявлені в багатьох органах і тканинах організму людини, зокрема клітинах ПНС. Найбільшу щільність рецепторів ACE2 визначили на поверхні клітин ендотелію дрібних судин, у тому числі *vasa nervorum*. Ураження ендотелію, опосередковане SARS-CoV-2, дало підстави зробити висновок про провідну роль гематогенного шляху ураження ПНС при COVID-19 та його участь у розвитку дизимунних поліневропатій [110]. Вірус також може взаємодіяти з гангліозидами мембран аксонів і дендритів за допомогою сіалових кислот. Це призводить до прямого пошкодження нервового волокна та потрапляння аутоантігенів у системний кровотік. Інший важливий механізм виникнення гострих дизимунних поліневропатій – вторинне аутоімунне пошкодження, зокрема на фоні розвитку «цитокінового шторму». SARS-CoV-2 може інфікувати

антигенпрезентувальні клітини, а також лімфоцити, що спричиняє виділення великої кількості цитокінів, зокрема IL-2, 6, 10 тощо [111]. Збільшене виділення цитокінів може посилювати пряме пошкодження SARS-CoV-2 на клітини ПНС і призводити до розвитку вторинного дизимунного ураження [112,113].

У постковідному періоді аутоімунний компонент, що зберігається, підтримує нейрозапалення та порушення споживання кисню мітохондріями, посилюючи в такий спосіб оксидативне окисне пошкодження, порушуючи толерантність до глюкози, знижуючи вміст і розподіл металів (як-от мідь, цинк, марганець), знижуючи активність мітохондріальної антиоксидантної марганець-залежної супероксиддисмутази, що захищає від вільних радикалів [110,114].

Ураження шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози при COVID-19. Постковідний шлунково-кишковий синдром подібний до синдрому подразненого кишечника і може перебігати як загострення хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Ураження органів травлення вірусом SARS-CoV-2 зумовлене експресією рецепторів ACE2 на залозистих епітеліальних клітинах слизової оболонки стравоходу, клубової та товстої кишок [115]. В епітеліальних клітинах слинних залоз, шлунка, дванадцятипалої, прямої кишки визначено нуклеокапсидний білок вірусу [116,117].

Патогенез ушкодження кишечника при новій коронавірусній інфекції залишається незрозумілим, тому необхідні нові детальні дослідження. Можливими механізмами є пряма цитотоксична дія вірусу, стійке зниження бутират-продукувальних бактерій (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia obeum*), побічні ефекти лікарських препаратів, виникнення інфекції *Clostridioides difficile*, мікровазкулярний тромбоз і розвиток імуноопосередкованих запальних реакцій у кишечнику. Найчастіший симптом ураження кишечника при коронавірусній інфекції і в гострій фазі, й у постковідному періоді – діарея [118].

Зазначимо, що у 50 % хворих, раніше інфікованих SARS-CoV-2, під час полімеразно-ланцюгової реакції у калі виявлено високі титри живих штамів вірусу при негативних аналізах фарингеальних мазків, з наявністю клінічної респіраторної симптоматики зі стійким і тривалим виявленням у калі вірусної SARS-CoV-2 РНК; в 1/4 випадків РНК-вірус зберігається у фекаліях до 27,9 дня від початку захворювання, а в дихальних шляхах – 16,7 дня [119].

За результатами численних досліджень, що здійснені в різних країнах, одним із органів-мішеней для SARS-CoV-2 є печінка. Розподіл ACE2 у печінці найбільш виражений в ендотеліальному шарі дрібних кровоносних судин, найменше в синусоїдальних просторах. Слід зауважити, що рівень експресії ACE2 дуже низький у гепатоцитах, становить 2,6 % від загальної кількості клітин, але високоспецифічний до клітин жовчних протоків (59,7 %), що близько до рівня експресії в основних клітинах-мішенях (альвеолярні клітини типу II) [120]. Отже, пошкодження печінки певною мірою спричинене прямим ушкодженням епітеліоцитів жовчних протоків, що зумовлено високоспецифічністю SARS-CoV-2 до клітин цього типу. Визначено й інші можливі механізми ушкодження

печінки: безпосередньо клітинне ушкодження гепатоцитів SARS-CoV-2 експресуючими рецепторами, системна запальна відповідь («цитокіновий шторм»), реперфузійне пошкодження (ішемічний гепатит), ятрогенний медикаментозний гепатотоксичний вплив (протівірусні препарати, антибіотики, глюкокортикостероїди та інші препарати), штучна вентиляція легень, ускладнений перебіг хронічних захворювань печінки. Ці ушкодження частіше характеризуються переважно біохімічними симптомами (гіпербілірубінемією, підвищенням рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, гіпоальбумінемією), що минають без спеціального лікування. Втім, можливий розвиток і тяжкої печінкової недостатності [121].

Попередні дослідження SARS-CoV показали наявність вірусу в тканині підшлункової залози. β -клітини підшлункової залози експресують рецептори ACE2. За даними J. K. Yang et al., цукровий діабет пов'язаний із підвищеною експресією рецепторів ACE2 на клітинах підшлункової залози, що секретують інсулін. Хворі на цукровий діабет особливо схильні до тяжкого перебігу COVID-19. Толерантність до глюкози порушується через зниження секреції гормону інсуліну, який відіграє важливу роль у регуляції рівня глюкози в організмі. Пошкодження острівцевих клітин підшлункової залози може спричинити інсулінзалежний цукровий діабет. Підвищена експресія рецепторів ACE2 в острівцевому апараті підшлункової залози у взаємодії із SARS-CoV-2 супроводжувалася формуванням цукрового діабету. Лабораторними ознаками пошкодження підшлункової залози вважають підвищення рівня амілази та ліпази крові понад 90 Од/л та 70 Од/л відповідно, гіперглікемія панкреатогенного характеру. Також можливий розвиток вірусного панкреатиту [122].

Ураження нирок при COVID-19. У пацієнтів без ураження нирок в анамнезі на тлі коронавірусної інфекції можливий розвиток і легких порушень ниркової функції, і гостре пошкодження нирок. За даними Міжнародного товариства нефрологів (International Society of Nephrology, ISN), ураження нирок діагностують при тяжкому перебігу COVID-19 у 25–50 % випадків, виявляють за протеїнурією та гематурією. У майже 15 % випадків виникає гостре пошкодження нирок [123]. З одного боку, наявність ниркової патології є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, а з іншого, розвиток гострого пошкодження нирок у пацієнтів із COVID-19 є самостійним фактором летального наслідку незалежно від наявності попереднього ниркового захворювання. За сучасними даними, гостре пошкодження нирок є другою за частотою причиною смертності пацієнтів із SARS-CoV-2 після ГРДС [124].

Патогенез гострого пошкодження нирок, імовірно, багатофакторний і включає не лише пряму вірусну інвазію на епітеліальні клітини каналців нирок та ендотеліальні клітини, але й порушення регуляції імунної відповіді, зокрема «цитокіновий шторм», ішемію нирок, стан гіперкоагуляції та рабдоміолізу, локальне порушення ПААС [124].

Пряма цитотоксична дія SARS-CoV-2 на клітини нирок може бути причиною фокального сегментарного гломерулосклерозу, гострого каналцевого некрозу. Під

час світлової мікроскопії препаратів нирок пацієнтів, які померли від COVID-19, виявлено підвищене накопичення антигенів SARS-CoV-2 в епітеліальних клітинах нирок. За результатами електронної мікроскопії, вірусні частинки SARS-CoV-2 локалізувалися в епітелії проксимальних каналців і подоцитах [125].

При COVID-19 пошкодження ендотелію та його дисфункція найчастіше виникають внаслідок безпосереднього проникнення вірусу SARS-CoV-2 в ендотеліальні клітини. Так, під час гістологічного дослідження виявили фрагменти вірусу SARS-CoV-2 і апоптотичні тільця в ендотелії судин мікроциркуляторного русла легень, міокарда, нирок, печінки та тонкого кишківника. Інші можливі причини ендотеліальної дисфункції у хворих на COVID-19 – «цитокіновий шторм» та імуніопосередковане ураження ендотеліоцитів [126].

У пацієнтів, які мали COVID-19-інфекцію, встановлено істотне підвищення рівня D-димера. Мікротромбоз потенційно може відігравати важливу роль у патогенезі органної дисфункції при інфікуванні SARS-CoV-2. Мікротромбоз може виникати на рівні дрібних артерій у легнях і петлях клубочкових капілярів. Висока поширеність тромбоемболії легеневої артерії з наступною недостатністю правих відділів серця також може спричиняти розвиток гострого пошкодження нирок [127]. Правощлуночкова недостатність призводить до застою крові в нирках, а лівощлуночкова – до зниження серцевого викиду та розвитку ниркової гіперперфузії [128].

Висновки

1. Накопичені відомості щодо патогенезу COVID-19 свідчать, що найбільше значення для реалізації тяжкого перебігу запального процесу має передусім пізня продукція інтерферону I типу, необхідного для припинення реплікації вірусу. Інший фактор, що посилює запальну імунну відповідь, – підвищення рівня прозапальних моноцитів (проміжних і некласичних). До пригнічення адаптивної імунної відповіді призводить зниження експресії людського лейкоцитарного антигену-DR на моноцитах, порушення презентації вірусу, а отже порушення формування пулу специфічних лімфоцитів, загибель T-лімфоцитів і глибока імуносупресія.

2. У розвитку поліорганних уражень визначають дві складові: по-перше, безпосередньо тропність вірусу не лише до альвеоцитів II типу, але й до клітин нирок, серця, судин, нервової системи та шлунково-кишкового тракту, включаючи ендотеліоцити, перицити, нейрони та астроцити; крім того, має значення вірусне навантаження, що буде різним у кожного пацієнта. По-друге, розвиток імуніопосередкованих реакцій на інфіковані клітини. За умов гіперімунного запалення, тобто під час розвитку «цитокінового шторму», прогресує ГРДС і виникає поліорганна недостатність. Безпосередню участь у патофізіології цього процесу бере ушкодження ендотелію. Інфікування ендотелію кровоносних судин і взаємодія з ACE2-рецепторами призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, порушення мікроциркуляції, а також периваскулярного запалення, що посилює пошкодження ендотелію і може спричинити тромбоутворення.

3. Вивчення патогенезу COVID-19, молекулярного механізму взаємодії SARS-CoV-2 з імунними та соматичними клітинами дає змогу не тільки зрозуміти розвиток патологічних процесів в організмі людини, але й сприяє орієнтації лікарів, які надають допомогу таким пацієнтам, передусім на ті патогенетичні процеси, що перебігають в організмі хворого, на синдроми та симптомокомплекси, що визначають у процесі лікування. Використання сучасних знань про імунopatогенез COVID-19 допоможе оцінити ризик тяжкого перебігу інфекції та можливого розвитку ускладнень. Це сприятиме своєчасному призначенню ефективної патогенетичної терапії.

4. У кожному клінічному випадку лікарю необхідно встановити можливі механізми пошкодження органа для визначення оптимальної тактики ведення пацієнта, що враховувала б усі аспекти перебігу COVID-19.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні додаткові наукові відомості щодо особливостей мультиорганичних порушень під час інфекції SARS-CoV-2 та у постковідному періоді. Тому актуальним є продовження досліджень, щоб оцінити, чи є ці поліорганичні порушення наслідком прямої тканинної вірусної інвазії чи вторинними, системними ефектами вірусу. Для оцінювання віддалених наслідків COVID-19 усі пацієнти, які перенесли це захворювання, потребують продовження спостереження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 20.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 29.05.2024

Відомості про авторів:

Ащеулова Т. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-8860-652X

Герасимчук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-3172-6491

Кочубей О. А., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7932-7310

Герасимчук У. С., д-р філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я, асистент каф. ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9964-7247

Information about the authors:

Ashcheulova T. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Herasymchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kochubiei O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Herasymchuk U. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

References

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report – 36 [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2020 Feb 25 [cited 2024 Jun 18]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200225-sitrep-36-covid-19.pdf?sfvrsn=2791b4e0_2
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet]. 2020 Mar 11. [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2092-112. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa46
4. Sadigov R. Rapid Growth of the World Population and Its Socioeconomic Results. *ScientificWorldJournal*. 2022 Mar 23;2022:8110229. doi: 10.1155/2022/8110229
5. World Health Organisation. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 14]. Available from: <https://covid19.who.int/>
6. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, Reid TR. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Feb;64(1):66-74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3
7. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407-12. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020
8. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269
9. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
10. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215-20. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5
11. Cerutti G, Guo Y, Zhou T, Gorman J, Lee M, Rapp M, et al. Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies directed against spike N-terminal domain target a single supersite. *Cell Host Microbe*. 2021;29(5):819-833.e7. doi: 10.1016/j.chom.2021.03.005
12. McCallum M, De Marco A, Lempp FA, Tortorici MA, Pinto D, Walls AC, et al. N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. *Cell*. 2021;184(9):2332-47. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.028
13. Xing L, Xu X, Xu W, Liu Z, Shen X, Zhou J, et al. A Five-Helix-Based SARS-CoV-2 Fusion Inhibitor Targeting Heptad Repeat 2 Domain against SARS-CoV-2 and Its Variants of Concern. *Viruses*. 2022;14(3):597. doi: 10.3390/v14030597
14. Guo L, Lin S, Chen Z, Cao Y, He B, Lu G. Targetable elements in SARS-CoV-2 S2 subunit for the design of pan-coronavirus fusion inhibitors and vaccines. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):197. doi: 10.1038/s41392-023-01472-x
15. Ma X, Zou F, Yu F, Li R, Yuan Y, Zhang Y, et al. Nanoparticle Vaccines Based on the Receptor Binding Domain (RBD) and Heptad Repeat (HR) of SARS-CoV-2 Elicit Robust Protective Immune Responses. *Immunity*. 2020;53(6):1315-30.e9. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.015
16. Pack SM, Peters PJ. SARS-CoV-2-Specific Vaccine Candidates; the Contribution of Structural Vaccinology. *Vaccines*. 2022;10(2):236. doi: 10.3390/vaccines10020236
17. Yan W, Zheng Y, Zeng X, He B, Cheng W. Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):26. doi: 10.1038/s41392-022-00884-5
18. Choi JH, Zhang X, Zhang C, Dai DL, Luo J, Lada R, et al. SARS-CoV-2 impairs interferon production via NSP2-induced repression of mRNA translation. *BioRxiv*. 2022;2022:01. doi: 10.1101/2022.01.19.476693
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
20. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507
21. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020;92:214-7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050
22. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-92. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0

23. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, Von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(4):941. doi: [10.3390/jcm9040941](https://doi.org/10.3390/jcm9040941)
24. Robinson FA, Mihealsick RP, Wagener BM, Hanna P, Poston MD, Efimov IR, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 and pericytes in cardiac complications of COVID-19 infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(5):1059-68. doi: [10.1152/ajpheart.00681.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00681.2020)
25. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 2021;11:573095. doi: [10.3389/fneur.2020.573095](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573095)
26. Huang N, Perez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. Integrated single-cell atlases reveal an oral SARS-CoV-2 infection and transmission axis. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Oct 27:2020.10.26.20219089. doi: [10.1101/2020.10.26.20219089](https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219089)
27. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. 2020;182(2): 429-446.e14. doi: [10.1016/j.cell.2020.05.042](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042)
28. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020;395(10224):e39. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5)
29. Li JP, Lam DS, Chen Y, Ting DS. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3):297-8. doi: [10.1136/bjophthalmol-2020-315994](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994)
30. Dadras O, Afsahi AM, Pashaei Z, Mojdeganlou H, Karimi A, Habibi P, et al. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review. *Immun Inflamm Dis*. 2021;10(3):e580. doi: [10.1002/iid3.580](https://doi.org/10.1002/iid3.580)
31. South AM, Diz DJ, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318:H1084-90. doi: [10.1152/ajpheart.00217.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020)
32. Nugent MA. The future of the COVID-19 pandemic: How good (or bad) can the SARS-CoV2 spike protein get? *Cells*. 2022;11(5):855. doi: [10.3390/cells11050855](https://doi.org/10.3390/cells11050855)
33. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol*. 2020;177(21):4825-44. doi: [10.1111/bph.15082](https://doi.org/10.1111/bph.15082)
34. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562-9. doi: [10.1038/s41564-020-0688-y](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y)
35. Najafi K, Maroufi P, Khodadadi E, Zeinalzadeh E, Ganbarov K, Asgharzadeh M, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and molecular pathway to enter target cells during infection. *Rev Med Microbiol*. 2020;33(1):e105-13. doi: [10.1097/MRM.0000000000000237](https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000237)
36. Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Biorxiv*. 2020;2020.03. doi: [10.1101/2020.03.14.988345](https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345)
37. Behl T, Kaur I, Aleya L, Sehgal A, Singh S, Sharma N, et al. CD147-spike protein interaction in COVID-19: Get the ball rolling with a novel receptor and therapeutic target. *Sci Total Environ*. 2022;808:152072. doi: [10.1016/j.scitotenv.2021.152072](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152072)
38. Han X, Zhou Z, Fei L, Sun H, Wang R, Chen Y, et al. Construction of a human cell landscape at single-cell level. *Nature*. 2020;581(7808):303-9. doi: [10.1038/s41586-020-2157-4](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2157-4)
39. Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol*. 2019;10:441068. doi: [10.3389/fmicb.2019.00050](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050)
40. Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome-A Key Player in Antiviral Responses. *Front Immunol*. 2020;11:211. doi: [10.3389/fimmu.2020.00211](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00211)
41. da Costa LS, Outlioua A, Anginot A, Akarid K, Arnoult D. RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through cytopathogenic effect-induced potassium efflux. *Cell Death Dis*. 2019;10(5):346. doi: [10.1038/s41419-019-1579-0](https://doi.org/10.1038/s41419-019-1579-0)
42. Sánchez-Rodríguez R, Munari F, Angioni R, Venegas F, Agnellini A, Castro-Gil MP, et al. Targeting monoamine oxidase to dampen NLRP3 inflammasome activation in inflammation. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1311-3. doi: [10.1038/s41423-020-0441-8](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0441-8)
43. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):558-70. doi: [10.1080/22221751.2020.1736644](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1736644)
44. Cavalcante-Silva LH, Carvalho DC, Lima ED, Galvão JG, da Silva JS, Sales-Neto JM, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107233. doi: [10.1016/j.intimp.2020.107233](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107233)
45. Van der Made CI, Simons A, Schuur-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020;324(7):663-73. doi: [10.1001/jama.2020.13719](https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719)
46. Khongthaw B, Dulta K, Chauhan PK, Kumar V, Ighalo JO. Lycopene: a therapeutic strategy against coronavirus disease 19 (COVID-19). *Inflammopharmacology*. 2022;30(6):1955-76. doi: [10.1007/s10787-022-01061-4](https://doi.org/10.1007/s10787-022-01061-4)
47. Meidaninikjeh S, Sabouni N, Marzouni HZ, Bengar S, Khalili A, Jafari R. Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes. *Life Sci*. 2021;269:119010. doi: [10.1016/j.lfs.2020.119010](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.119010)
48. Zhu H, Ding Y, Zhang Y, Ding X, Zhao J, Quyang W, et al. CTRP3 induces an intermediate switch of CD14⁺CD16⁺ monocyte subset with anti-inflammatory phenotype. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):2243-51. doi: [10.3892/etm.2020.8467](https://doi.org/10.3892/etm.2020.8467)
49. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020;92(9):1518-24. doi: [10.1002/jmv.25727](https://doi.org/10.1002/jmv.25727)
50. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-90. doi: [10.1002/jmv.25707](https://doi.org/10.1002/jmv.25707)
51. Kaivola J, Nyman TA, Matikainen S. Inflammasomes and SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 2021;13(12):2513. doi: [10.3390/v13122513](https://doi.org/10.3390/v13122513)
52. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1):316-29. doi: [10.7150/thno.49713](https://doi.org/10.7150/thno.49713)
53. Thomas S, Smatti MK, Ouhtit A, Cypryan FS, Almaslamani MA, Thani AA, et al. Antibody-Dependent Enhancement (ADE) and the role of complement system in disease pathogenesis. *Mol Immunol*. 2022;152:172-82. doi: [10.1016/j.molimm.2022.11.010](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.11.010)
54. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Muhammad J, Khan A, Sule AA, Tirupathi R, et al. Role of inflammatory cytokines in COVID-19 patients: A review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. *Vaccines*. 2021;9(5):436. doi: [10.3390/vaccines9050436](https://doi.org/10.3390/vaccines9050436)
55. Qudus MS, Tian M, Sirajuddin S, Liu S, Afaq U, Wali M, et al. The roles of critical pro-inflammatory cytokines in the drive of cytokine storm during SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2023;95(4):e28751. doi: [10.1002/jmv.28751](https://doi.org/10.1002/jmv.28751)
56. Makaremi S, Asgarzadeh A, Kianfar H, Mohammadnia A, Asghariaraz V, Safarzadeh E. The role of IL-1 family of cytokines and receptors in pathogenesis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2022;71(7):923-47. doi: [10.1007/s00011-022-01596-w](https://doi.org/10.1007/s00011-022-01596-w)
57. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370. doi: [10.1016/j.jcv.2020.104370](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370)
58. Yang P, Ding Y, Xu Z, Pu R, Li P, Yan J, et al. Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China. *Medrxiv*. 2020. doi: [10.1101/2020.02.28.20028068](https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20028068)
59. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1123-30. doi: [10.1080/22221751.2020.1770129](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129)
60. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends Immunol*. 2021;42(1):3-5. doi: [10.1016/j.it.2020.10.012](https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012)
61. Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızal K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine*. 2021;137:155302. doi: [10.1016/j.cyto.2020.155302](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155302)
62. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:62-75. doi: [10.1016/j.cytogfr.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001)
63. Naidu SA, Clemens RA, Naidu AS. SARS-CoV-2 infection dysregulates host iron (Fe)-redox homeostasis (Fe-RH): role of Fe-redox regulators, ferroptosis inhibitors, anticoagulants, and iron-chelators in COVID-19 control. *J Diet Suppl*. 2023;20(2):312-71. doi: [10.1080/19390211.2022.2075072](https://doi.org/10.1080/19390211.2022.2075072)
64. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):924-67. doi: [10.1124/pharmrev.120.000096](https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096)
65. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Overview of the assessment of endothelial function in humans. *Front Med*. 2020;7:542567. doi: [10.3389/fmed.2020](https://doi.org/10.3389/fmed.2020)
66. Balta S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):243-9. doi: [10.2174/157016111866200421142542](https://doi.org/10.2174/157016111866200421142542)
67. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
68. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(6):e90-e95. doi: [10.1161/atvbaha.118.310367](https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.310367)

69. Nizzoli ME, Merati G, Tenore A, Picone C, Consensi E, Perotti L, et al. Circulating endothelial cells in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(8):E187. doi: [10.1002/ajh.25881](https://doi.org/10.1002/ajh.25881)
70. Russo A, Tellone E, Barreca D, Ficarra S, Laganà G. Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2171. doi: [10.3390/ijms23042171](https://doi.org/10.3390/ijms23042171)
71. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020;213(2):54. doi: [10.5694/mja2.50674](https://doi.org/10.5694/mja2.50674)
72. Recktenwald SM, Simionato G, Lopes MG, Gamboni F, Dzieciatkowska M, Meybohm P, et al. Cross-talk between red blood cells and plasma influences blood flow and omics phenotypes in severe COVID-19. *Elife*. 2022;11:e81316. doi: [10.7554/eLife.81316](https://doi.org/10.7554/eLife.81316)
73. Revzin MV, Raza S, Warshawsky R, D'Agostino C, Srivastava NC, Bader AS, et al. Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 1: Viral Pathogenesis and Pulmonary and Vascular System Complications. *RadioGraphics*. 2020;40(6):1574-99. doi: [10.1148/rg.2020200149](https://doi.org/10.1148/rg.2020200149)
74. Xie L, Lin Y, Deng Y, Lei B. The Effect of SARS-CoV-2 on the Spleen and T Lymphocytes. *Viral Immunol*. 2021;34(6):416-20. doi: [10.1089/vim.2020.0320](https://doi.org/10.1089/vim.2020.0320)
75. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097-100. doi: [10.1093/cvr/cvaa078](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078)
76. He L, Mäe MA, Sun Y, Muhl L, Nahar K, Liébanas EV, et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2—implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *BioRxiv*. 2020;2020-05. doi: [10.1101/2020.05.11.088500](https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500)
77. Cardot-Leccia N, Hübiche T, Dellamonica J, Burel-Vandenbos F, Passeron T. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(9):1777-8. doi: [10.1007/s00134-020-06147-7](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06147-7)
78. Arachchilage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1233-4. doi: [10.1111/jth.14820](https://doi.org/10.1111/jth.14820)
79. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1044-9. doi: [10.1111/bjh.16749](https://doi.org/10.1111/bjh.16749)
80. Petrey AC, Qeadan F, Middleton EA, Pinchuk IV, Campbell RA, Beswick EJ. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *J Leukoc Biol*. 2021;109(1):55-66. doi: [10.1002/JLB.3COVA0820-410RRR](https://doi.org/10.1002/JLB.3COVA0820-410RRR)
81. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-98. doi: [10.1007/s00134-020-06062-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x)
82. O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, Preston RJ, O'Donnell JS. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e553-5. doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30215-5)
83. Flaumenhaft R, Enjoly K, Schmaier AA. Vasculopathy in COVID-19. *Blood*. 2022;140(3):222-35. doi: [10.1182/blood.2021012250](https://doi.org/10.1182/blood.2021012250)
84. Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. *Blood*. 2018;132(2):148-58. doi: [10.1182/blood-2017-12-768994](https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-768994)
85. Won T, Wood MK, Hughes DM, Talor MV, Ma Z, Schneider J, et al. Endothelial thrombomodulin downregulation caused by hypoxia contributes to severe infiltration and coagulopathy in COVID-19 patient lungs. *EbioMedicine*. 2022;75:103812. doi: [10.1016/j.ebiom.2022.103812](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103812)
86. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. doi: [10.1056/NEJMsr2005760](https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760)
87. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
88. Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res*. 2022;71(2):164-74. doi: [10.1097/NNR.0000000000000565](https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000565)
89. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575-81. doi: [10.1016/j.arcmed.2021.03.010](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010)
90. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1821-9. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa388](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388)
91. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1096](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096)
92. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1017](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017)
93. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):751-3. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1105](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105)
94. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res & Ther*. 2020;12(1):1-3. doi: [10.1186/s13195-020-00640-3](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3)
95. Lasso G, Honig B, Shapira SD. A Sweep of Earth's Virome Reveals Host-Guided Viral Protein Structural Mimicry and Points to Determinants of Human Disease. *Cell Syst*. 2021;12(1):82-91. doi: [10.1016/j.cels.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.cels.2020.09.006)
96. Yapici-Eser H, Koroglu YE, Oztop-Cakmak O, Keskin O, Gursay A, Gursay-Ozdemir Y. Neuropsychiatric Symptoms of COVID-19 Explained by SARS-CoV-2 Proteins' Mimicry of Human Protein Interactions. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:656313. doi: [10.3389/fnhum.2021.656313](https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.656313)
97. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92(7):699-702. doi: [10.1002/jmv.25915](https://doi.org/10.1002/jmv.25915)
98. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
99. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NW, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
100. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271. doi: [10.1016/j.jns.2020.117271](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271)
101. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3245-53. doi: [10.1111/ene.14775](https://doi.org/10.1111/ene.14775)
102. Amalakanti S, Arepalli KV, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *VirusDisease*. 2021;32(1):146-9. doi: [10.1007/s13337-021-00663-w](https://doi.org/10.1007/s13337-021-00663-w)
103. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101044. doi: [10.1016/j.eclinm.2021.101044](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044)
104. Miskowiak K, Johnsen S, Sattler S, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;46:39-48. doi: [10.1016/j.euroneuro.2021.03.019](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019)
105. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. doi: [10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
106. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis*. 2020;97:303-5. doi: [10.1016/j.ijid.2020.05.110](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110)
107. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1169-70. doi: [10.1007/s40618-020-01311-8](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01311-8)
108. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(3):315-9. doi: [10.31083/j.rcm.2020.03.126](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.126)
109. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-8. doi: [10.1021/acschemneuro.0c00122](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122)
110. Norouzi M, Miar P, Norouzi S, Nikpor P. Nervous System Involvement in COVID-19: a Review of the Current Knowledge. *Mol Neurobiol*. 2021;58:3561-74. doi: [10.1007/s12035-021-02347-4](https://doi.org/10.1007/s12035-021-02347-4)
111. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7:157. doi: [10.3389/fmolb.2020.00157](https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157)
112. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

113. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology*. 2020;35(3):266-71. doi: [10.1007/s12250-020-00207-4](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4)
114. Skalny A, Rink L, Ajsuvakova O, Aschner M, Gritsenko V, Alekseenko S, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):17-26. doi: [10.3892/ijmm.2020.4575](https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575)
115. Zarifian A, Zamiri Bidary M, Arekhi S, Rafiee M, Gholamalizadeh H, Amiriani A, et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):336-50. doi: [10.1002/jmv.26314](https://doi.org/10.1002/jmv.26314)
116. Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med*. 2021;27(5):892-903. doi: [10.1038/s41591-021-01296-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01296-8)
117. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3. doi: [10.1053/j.gastro.2020.02.055](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055)
118. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020;69(6):1141-3. doi: [10.1136/gutjnl-2020-320832](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320832)
119. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-5. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
120. Singh J, Sharma T. Liver injury among coronavirus disease patients. *J Surg Spec Rural Pract*. 2022;3(1):6-8. doi: [10.4103/jssrp.jssrp_21_21](https://doi.org/10.4103/jssrp.jssrp_21_21)
121. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*. 2021;41(1):20-32. doi: [10.1111/liv.14730](https://doi.org/10.1111/liv.14730)
122. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367-70. doi: [10.1053/j.gastro.2020.03.055](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.055)
123. Kartika H, Suhaimi N, Ali Z, Suprpti, Effendi I, Hudari H, et al. Recent Evidence on Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Biosci Medicina*. 2022;6(10):2313-21. doi: [10.37275/bsm.v6i10.599](https://doi.org/10.37275/bsm.v6i10.599)
124. Chong WH, Saha BK. Relationship Between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Etiology of Acute Kidney Injury (AKI). *Am J Med Sci*. 2020;361(3):287-96. doi: [10.1016/j.amjms.2020.10.025](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.025)
125. Helms L, Marchiano S, Stanaway IB, Hsiang TY, Juliar BA, Saini S, et al. Cross-validation of SARS-CoV-2 responses in kidney organoids and clinical populations. *JCI Insight*. 2021;6(24):e154882. doi: [10.1172/jci.insight.154882](https://doi.org/10.1172/jci.insight.154882)
126. Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, Lazaridis A, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22:63. doi: [10.1007/s11906-020-01078-6](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01078-6)
127. Wang C, Yu C, Novakovic VA, Xie R, Shi J. Circulating Microparticles in the Pathogenesis and Early Anticoagulation of Thrombosis in COVID-19 With Kidney Injury. *Front Cell Dev Biol*. 2022;9:784505. doi: [10.3389/fcell.2021.784505](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.784505)
128. Glowacka M, Lipka S, Mlynarska E, Franczyk B, Rysz J. Acute Kidney Injury in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8081. doi: [10.3390/ijms22158081](https://doi.org/10.3390/ijms22158081)

Випадок неонатального сепсису, рання діагностика та запобігальна інтенсивна терапія

М. Ю. Курочкін¹, А. Г. Давидова^{1*}, О. М. Крупінова²

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна,

²Коомунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, Україна

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

Ключові слова:
новонароджений,
інтенсивна терапія,
сепсис.

Запорізький
медичний журнал.
2024. Т. 26, № 4(145).
С. 346-349

*E-mail:
annadavydova1978@
gmail.com

Неонатальний сепсис – патологічний процес, що виникає як ускладнення будь-яких інфекційних процесів і є загрозливим для життя станом новонароджених.

Мета роботи – ознайомити лікарів-практиків із випадком неонатального сепсису, коли своєчасна діагностика й інтенсивна терапія сприяли запобіганню розвитку септичного шоку та поліорганної недостатності.

Матеріали і методи. Дитина перебувала на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМП (м. Запоріжжя). На обладнанні лікарні дитині здійснили клінічні, біохімічні аналізи крові, мікробіологічні, рентгенологічні і ультразвукові дослідження.

Результати. Дитина з обтяженим пренатальним анамнезом народилася в терміні 34 тижні шляхом екстреного кесаревого розтину з приводу преєклампсії тяжкого ступеня. На десяту добу життя визначили посилення інтоксикаційного синдрому, стійке підвищення температури тіла до фебрильних показників. Під час рентгенографічного обстеження виявили ознаки правобічної пневмонії; у загальному аналізі крові – лейкоцитоз із гострозапальними змінами, тромбоцитопенія, підвищений рівень прокальцитоніну. Через добу запальні зміни різко посилілися, виявили зростання цитозу в лікворі – до 850 клітин внаслідок збільшення нейтрофілів. Із крові висіяли *Enterobacter cloacae*. Дитині призначили антибактеріальну терапію за деескалаційним принципом (меронем і ванкоміцин) зі зміною надалі відповідно до результатів мікробіологічних досліджень. Крім того, призначено інфузійну терапію з парентеральним харчуванням, імунозамісну (внутрішньовенний імуноглобулін) та протигрибкову терапію.

У результаті інтенсивної терапії протягом тижня спостерігали регрес запальних змін у загальному аналізі крові, визначили повну санацію ліквору, істотне зниження рівня прокальцитоніну і нормалізацію С-реактивного протеїну, виявили повний регрес пневмонії. Позитивні лабораторні зміни корелювали з поліпшенням загального стану дитини: нормалізацією температури тіла, збільшенням активності, можливістю самостійного ентерального харчування.

Висновки. Своєчасна діагностика й інтенсивна терапія неонатального сепсису, що спричинений грамнегативною флорою, сприяла запобіганню розвитку синдрому поліорганної недостатності та септичного шоку. Призначення антибактеріальної терапії за деескалаційним принципом є виправданим у новонароджених групи високого ризику розвитку септичного процесу.

Keywords:
newborn, critical
care, sepsis.

Zaporizhze
Medical Journal.
2024;26(4):346-349

A case of neonatal sepsis, early diagnosis and preventive intensive care

M. Yu. Kurochkin, A. H. Davydova, O. M. Krupinova

Neonatal sepsis is a pathological process that occurs as a complication of any infectious processes and is a life-threatening condition for newborns.

Aim. To inform practitioners with the case of neonatal sepsis, when timely diagnosis and intensive care helped to prevent the development of septic shock and multiple organ failure.

Materials and methods. A child was treated in the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Newborns of Zaporizhzhia City Pediatric Hospital No. 5. He underwent clinical and biochemical blood tests, microbiological, radiological and ultrasound examinations using the hospital equipment.

Results. The child with a complicated prenatal history was born by emergency caesarean section for severe pre-eclampsia at 34 weeks' gestation. On the tenth day of life, the infant developed a worsening intoxication syndrome and febrile temperature. X-ray examinations revealed right-sided pneumonia; clinical blood count showed leukocytosis with acute inflammatory changes, thrombocytopenia, and an elevated procalcitonin level. A day later, the inflammatory changes dramatically deteriorated, and the cerebrospinal fluid cytosol was increased up to 850 cells and dominated by neutrophils. Blood cultures tested positive for *Enterobacter cloacae*. The child was prescribed antibacterial therapy according to the de-escalation principle (meronem and vancomycin) with subsequent changes according to the results of microbiological examinations, infusion therapy with parenteral nutrition, immunosupportive (intravenous immunoglobulin) and antifungal therapy. As a result of intensive therapy, clinical blood count inflammatory abnormalities were regressed, cerebrospinal fluid was completely restored to health, procalcitonin and C-reactive protein levels were normalized, and pneumonia was resolved within a week. Positive laboratory changes were correlated with the general condition: normalization of body temperature, increased activity, and enteral feeding ability.

Conclusions. Timely diagnosis and intensive care of neonatal sepsis caused by gram-negative flora helped to prevent the development of multiple organ failure and septic shock. The use of antibiotic therapy according to the de-escalation principle is justified in newborns at high risk of developing septicemia.

Сепсис і септичний шок – найчастіші причини смерті педіатричних і дорослих пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії, незважаючи на використання сильних антибіотиків, а також сучасних технологій інтенсивної терапії [1,2]. Сепсис поєднує синдром системної запальної відповіді й активного осередку інфекції. Для сепсису характерна клініка інтоксикації та генералізації інфекції через невідповідність між ступенем інфікування і можливістю протиінфекційного захисту, детоксикації [3].

Септичний шок визначають як сепсис із гіпотензією в поєднанні з порушенням капілярної перфузії, незважаючи на належну компенсацію об'єму крові, що циркулює, та використання вазоактивних засобів [4]. Під час септичного шоку виявляють дисбаланс між тканинною доставкою кисню, поживних речовин та їх споживанням. Тому розвиток септичного шоку призводить до дисфункції всіх життєво важливих органів і систем, що швидко переходить до синдрому поліорганної недостатності на фоні прогресування кисневого голоду і лактат-ацидозу [5,6].

Неонатальний сепсис – патологічний процес, що виникає як ускладнення будь-яких інфекційних процесів і є загрозливим для життя станом новонароджених [7]. Залежно від часу виникнення розрізняють ранній сепсис, що виникає в строк до трьох днів життя, та пізній сепсис, який діагностують, починаючи з четвертого дня життя [8].

За статистичними даними, здебільшого захворювання починається в першу добу життя, рідше через дві – три доби. Частота неонатального сепсису у доношених дітей становить 0,1–1,0 %, у недоношених – 5–10 % [9]. Летальність при сепсисі в доношених дітей коливається в межах 20–30 %, у недоношених – 30–50 % [8]. Тому сепсис залишається актуальною проблемою сучасної неонатології, враховуючи вразливість таких хворих на фоні швидкого виснаження компенсаторних механізмів, особливо дихальної та серцево-судинної системи, та високі показники летальності, зокрема у недоношених новонароджених, кількість яких не має тенденції до зниження за останні роки [10].

Важливе значення має раннє розпізнавання та якомога швидше діагностика неонатального сепсису. Крім мікробіологічних досліджень, рекомендовані серійні визначення С-реактивного білка (СРБ) та прокальцитоніну [1]. З-поміж інших лабораторних даних як діагностичні критерії визначають лейкопенію або лейкоцитоз зі співвідношенням незрілих нейтрофілів до їх загальної кількості понад 0,2. Враховують клінічну картину, зокрема задишку або диспноє, тахікардію або брадикардію, нестабільність температури тіла, порушення всмоктування їжі, блювання, судоми або інші неврологічні порушення, геморагічний висип. Беруть до уваги також пренатальний анамнез – імовірність інфекції у матері та хоріоамніоніту [3].

Мета роботи

Ознайомити лікарів-практиків із випадком неонатального сепсису, коли своєчасна діагностика й інтенсивна терапія сприяли запобіганню розвитку септичного шоку та поліорганної недостатності.

Матеріали і методи дослідження

Дитина перебувала на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТ-н)

КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (м. Запоріжжя). На обладнанні лікарні дитині здійснили клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні аналізи крові, визначення СРБ і прокальцитоніну, дослідження спинномозкової рідини, а також мікробіологічні дослідження крові, сечі, ліквору, випорожнень, секрету ротоглотки, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, ультразвукові дослідження внутрішніх органів.

Результати

Дитина від першої вагітності. У матері – первинне безпліддя, артеріальна гіпертензія, хронічний пієлонефрит, гіпотиреоз, ожиріння. На обліку перебувала з 12 тижнів. Планові УЗД – без особливостей (головне передлежання). Вагітність перебігала на фоні гострої респіраторної вірусної інфекції з підвищенням температури тіла до 38 °С у другому триместрі, з загрозою переривання у 18–19 тижнів і гестозом з 28 тижня. Вжито заходів з профілактики синдрому дихальних розладів новонародженого – призначено дексаметазон. Пологи – в терміні 34 тижні шляхом екстреного кесаревого розтину з приводу прееклампсії тяжкого ступеня.

Народилася дівчинка з масою тіла 2480 г, довжиною тіла 47 см, обвід голови при народженні – 33 см, обвід грудної клітки – 30 см. За шкалою Апгар – 7/8 балів. Отримувала лікування: інсуфляцію зволоженого кисню, антибактеріальну (ампіцилін, амікацин), інфузійну терапію та парентеральне харчування у складі глюкозо-солевих розчинів із включенням розчинів електролітів та амінокислот, симпатоміметики, гемостатики, а також симптоматичну терапію.

На десяту добу життя визначили посилення інтоксикаційного синдрому, зафіксували стійке підвищення температури тіла до фебрильних показників (38,0–38,5 °С), що потребувало введення антипіретиків.

Для наступного обстеження та лікування дитина переведена до ВАІТ-н КНП «Міська дитяча лікарня № 5» ЗМР (м. Запоріжжя).

Під час надходження до ВАІТ-н стан дитини тяжкий внаслідок інтоксикації, респіраторних порушень, неврологічної симптоматики. У свідомості, під час огляду визначили тремор підборіддя та кінцівок, патологічну очну симптоматику – симптом Грефе, горизонтальний ністагм. Тонус м'язів підвищений, рефлексі періоду новонародженості швидко виснажуються. Менінгеальні знаки негативні. Шкіра та видимі слизові – блідо-сірого кольору з мармуровим рисунком і розширеною підшкірною венозною сіткою. Харчування повністю не засвоює, оскільки часто зригує. Дихання самостійне, задишка змішаного характеру з втягінням піддатливих місць грудної клітки і періодичними короткочасними апное. Отримує оксигенотерапію за допомогою назального катетера.

Над легенями визначено послаблене дихання, крепітацію на вдиху з обох боків. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, гемодинаміка компенсована. Живіт піддутий, пальпації доступний, перистальтика млява.

Під час рентгенографічного обстеження на час надходження до відділення виявлено ознаки правобічної (S 5,10) пневмонії (рис. 1). У загальному аналізі крові – помірний лейкоцитоз (до $12,9 \times 10^9$) з гострозапальними змінами: 2 % метамієлоцитів, 20 % паличкоядерних нейтрофілів; тромбоцитопенія (до 80×10^3), лейкоцитарний

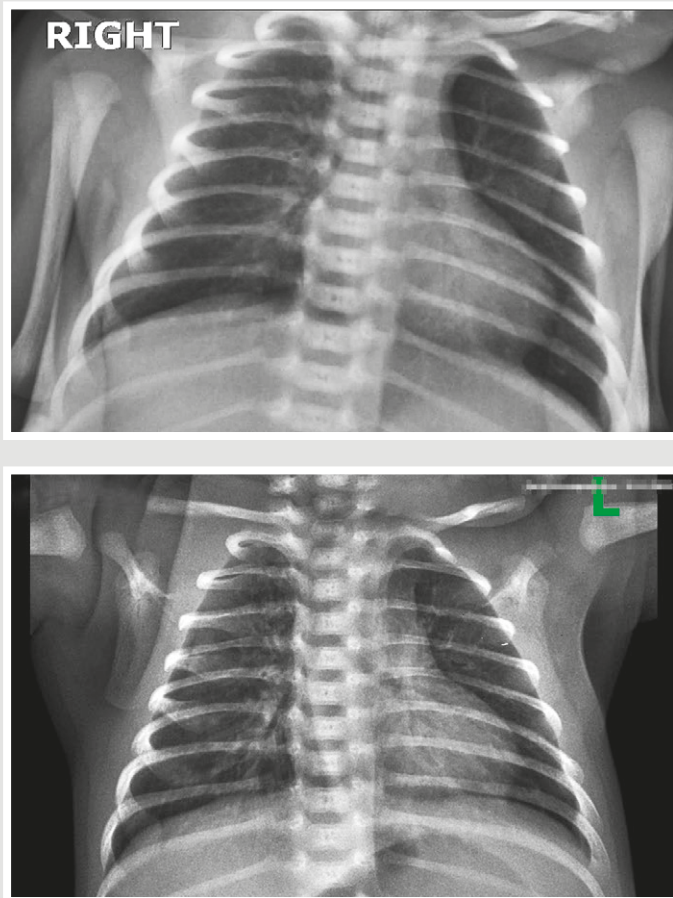


Рис. 1. Динаміка рентгенологічної картини хворого в процесі лікування (регрес правобічної пневмонії).

індекс інтоксикації – 3,1 ум. од.; прокальцитонін – 7,76 нг/мл (норма – до 0,10 нг/мл); СРБ – менше ніж 6 мг/мл (норма – до 5 мг/мл).

Через добу встановили значне зростання лейкоцитозу – до 30×10^9 з паличкоядерним нейтрофіліозом – до 28 %, 5 % метамієлоцитів, 2 % мієлоцитів; прогресування тромбоцитопенії (до 55×10^3), різке підвищення лейкоцитарного індексу інтоксикації (до 0,55 ум. од.), прокальцитоніну (до 30,1 нг/мл), СРБ (≥ 6 мг/мл).

З діагностичною метою дитині виконали люмбальну пункцію під час госпіталізації у ВАІТ-н. Одержали такі результати: ліквор прозорий без підвищеного тиску, цитоз – 25 клітин на мкл (20 нейтрофілів, 5 лімфоцитів). За результатами повторної люмбальної пункції через 1 добу, визначили різке посилення цитозу (до 850 клітин/мкл), передусім внаслідок збільшення кількості нейтрофілів (800 нейтрофілів, 50 лімфоцитів).

Діагноз сепсису встановили до результатів мікробіологічних досліджень, ґрунтуючись на виявленні двох осередків запалення (пневмонія та менінгіт), а також за даними щодо порушення толерантності до ентерального харчування, лихоманки, лейкоцитозу з кількістю незрілих форм нейтрофілів понад 20 %, тромбоцитопенії, підвищеного рівня прокальцитоніну та СРБ. Крім того, взято до уваги анамнестичні відомості (щодо інфекції, яку матір перенесла під час вагітності).

Щодо клінічної картини, то в дитини не виявили синдрому поліорганної недостатності, зокрема не було ознак порушення перфузії, серцевий викид і серцевий індекс відповідали нормі, визначена помірна задишка, підвищення білірубіну сироватки крові відповідало показникам очікуваної неонатальної жовтяниці. Біохімічні показники електролітів, азотистих сполучень і кислотно-лужного стану компенсовані.

Враховуючи збереження інтоксикаційного синдрому та фебрильну лихоманку, що тривала, антибактеріальну терапію призначили за деескалаційним принципом, як при будь-якому сепсисі. Так, спочатку призначили резервні антибіотики широкого спектра дії, що максимально перекривають грампозитивну та грамнегативну бактеріальну флору [11,12]. Надалі антибіотики призначали за результатами бактеріальних досліджень, відповідно до чутливості мікрофлори до них.

Результати бактеріологічних досліджень із ротоглотки та калу свідчили про масивний ріст *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, з очей – масивний ріст *Staphylococcus haemolyticus*; з крові під час першого дослідження виділено *Enterobacter cloacae*.

За результатами клініко-лабораторних досліджень встановлено клінічний діагноз: Р36.8 Інший бактеріальний сепсис у новонародженого (викликаний *Enterobacter cloacae*). Лабораторні показники, що підтвердили клінічний діагноз неонатального сепсису, – прокальцитонін як маркер бактеріального навантаження (показники в багато разів перевищували норму) [13,14,15], а також позитивний результат дослідження крові на грамнегативний збудник сепсису – *Enterobacter cloacae* [16].

Дитина отримувала лікування: режим виходжування – кувез із дотацією кисню протягом 7 днів; інфузійну терапію з парентеральним харчуванням (20 % розчин глюкози, 10 % розчин амінокислот, калію хлорид, 25 % $MgSO_4$), ентеральне харчування через шлунковий зонд; антибактеріальну терапію – ванкоміцин і меронем протягом 10 днів, від третьої доби призначено цефтріаксон протягом 5 днів (100 мг/кг); імунозамісну терапію – внутрішньовенний імуноглобулін протягом 3 днів; протигрибкову терапію.

У результаті інтенсивної терапії протягом тижня спостерігали регрес запальних змін у загальному аналізі крові зі збільшенням і наступною нормалізацією рівня тромбоцитів, визначили повну санацію ліквору, істотне зниження рівня прокальцитоніну та поступову нормалізацію С-реактивного протеїну. Позитивні лабораторні зміни корелювали з поліпшенням загального стану дитини: нормалізацією температури тіла, збільшенням активності, можливістю самостійного ентерального харчування. Згідно з даними рентгенологічного дослідження через 27 днів, пневмонія повністю регресувала (рис. 1).

Обговорення

Враховуючи дані анамнезу матері щодо перебігу вагітності (гостра респіраторна вірусна інфекція у другому триместрі з фебрильною лихоманкою, хронічний пієлонефрит, гестоз), передумови до внутрішньоутробного інфікування та наступного розвитку сепсису в дитини очевидні. Аналізуючи результати бактеріологічних досліджень і клінічні прояви хвороби (постійна фебрильна лихоманка, інтоксикаційний синдром), що з'явилися через 10 днів лікування

дитини у пологовому будинку, не можна було виключити розвиток пізнього нозокоміального сепсису.

Дуже важливий етап ранньої діагностики сепсису – невідповідність змін у легенях, зафіксованих під час рентгенологічного дослідження, та прогресування запальних змін в загальному аналізі крові (тромбоцитопенія та високі показники прокальцитоніну, СРБ) при збереженні фебрильної лихоманки й інтоксикаційного синдрому.

Спочатку перебіг хвороби інтерпретували як септицемію без чіткої локалізації осередку запалення. Тому ухвалили рішення про виконання люмбальної пункції з діагностичною метою. Тільки після повторної люмбальної пункції виявлено різке посилення нейтрофільного цитозу з 20 до 850 клітин. Цей фактор і став вирішальним у ранній діагностиці сепсису.

Як виявилось пізніше, після отримання результатів бактеріологічних досліджень, дитина вже отримувала резервну антибактеріальну терапію за деескалаційним принципом та імунозамісну терапію, що були своєчасними та ефективними. В описаному клінічному випадку інтенсивна терапія сепсису, призначена на стрімкому початку його розвитку, дала змогу запобігти тяжкій органній дисфункції, поліорганній недостатності та септичному шоку. Це сприяло відносно швидкому регресу проявів сепсису.

Висновки

1. Своєчасна діагностика та запобіжна інтенсивна терапія неонатального сепсису, що спричинений грамнегативною флорою, сприяла запобіганню розвитку синдрому поліорганної недостатності та септичного шоку.

2. Раннє призначення антибактеріальної терапії за деескалаційним принципом є доцільним у новонароджених групи високого ризику розвитку септичного процесу.

Перспективи подальших досліджень. Практичне значення роботи полягає в інформуванні лікарів щодо сучасних можливостей діагностики та диференційної діагностики патології дитячого віку.

Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку», держреєстрація № 0120U101143 (2019–2024).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 21.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 31.05.2024

Відомості про авторів:

Курочкін М. Ю., професор, д-р мед. наук, професор каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3536-9775

Давидова А. Г., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6689-5121

Крупінова О. М., лікар відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, Коомунальне некомерційне підприємство «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-1318-2711

Information about the authors:

Kurochkin M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Davydova A. H., MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Krupinova O. M., MD, Physician of Neonatal Anesthesiology and Intensive Care Unit, Communal Non-commercial Enterprise "Zaporizhzhia City Pediatric Hospital No. 5" of Zaporizhzhia City Council, Ukraine.

References

- Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation. *Pediatr Res.* 2022;91(2):267-9. doi: 10.1038/s41390-021-01918-4
- Sola A, Mir R, Lemus L, Fariña D, Ortiz J, Golombek S; members of the 10th SIBEN Clinical Consensus. Suspected Neonatal Sepsis: Tenth Clinical Consensus of the Ibero-American Society of Neonatology (SIBEN). *Neoreviews.* 2020;21(8):e505-e534. doi: 10.1542/neo.21-8-e505
- Procianny RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96 Suppl 1(Suppl 1):80-86. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.004
- Yadav P, Yadav SK. Progress in Diagnosis and Treatment of Neonatal Sepsis: A Review Article. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022;60(247):318-24. doi: 10.31729/jnma.7324
- Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care.* 2021;21(1):49-60. doi: 10.1097/ANC.0000000000000769
- Deshmukh M, Mehta S, Patole S. Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis – a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(11):1832-40. doi: 10.1080/14767058.2019.1649650
- Popescu CR, Cavanagh MM, Tembo B, Chieme M, Lufesi N, Goldfarb DM, et al. Neonatal sepsis in low-income countries: epidemiology, diagnosis and prevention. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(5):443-52. doi: 10.1080/14787210.2020.1732818
- Marks L, de Waal K, Ferguson JK. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(9):1371-5. doi: 10.1111/jpc.14934
- Markwart R, Saito H, Harder T, Tomczyk S, Cassini A, Fleischmann-Struzek C, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(8):1536-51. doi: 10.1007/s00134-020-06106-2
- Shumna TY, Levchuk-Vorontsova TO. Assessment of the nervous system state in low birth weight children taking into account the FADS2 rs174583 (C/T) gene polymorphism. *Zaporozhye medical journal.* 2020;22(5):652-63. doi: 10.14739/2310-1210.2020.5.214737
- Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res.* 2022;91(2):337-50. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z
- Mathur NB, Behera B. Blood Procalcitonin Levels and Duration of Antibiotics in Neonatal Sepsis. *J Trop Pediatr.* 2019;65(4):315-20. doi: 10.1093/tropej/fmy053
- Weitkamp JH. The Role of Biomarkers in Suspected Neonatal Sepsis. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):e391-e393. doi: 10.1093/cid/ciaa869
- Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol.* 2021;48(2):215-27. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.012
- Korang SK, Safi S, Nava C, Greisen G, Gupta M, Lausten-Thomsen U, et al. Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD013836. doi: 10.1002/14651858.CD013836.pub2
- Mukhopadhyay S, Wade KC, Puopolo KM. Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):327-47. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.012

The challenges in diagnosing hypertrophic cardiomyopathy in the presence of arterial hypertension: a clinical case

O. O. Khaniukov^{1F}, L. V. Sapozhnychenko^{1A,B,D,E}, O. V. Smolianova^{1B} *A,C,D

Dnipro 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

Keywords:
hypertrophic cardiomyopathy, hypertension, clinical case, left ventricle hypertrophy.

Zaporozhye Medical Journal.
2024;26(4):350-354

*E-mail:
smolyanova.ukr@gmail.com

Aim. To describe a clinical case and analyze the challenges in diagnosing hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in a patient with concomitant arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The article presents the clinical case of HCM in the patient with concomitant AH that was observed in an ambulatory setting in the Municipal Enterprise “Dnipropetrovsk Regional Clinical Center for Diagnostics and Treatment” of Dnipropetrovsk Regional Council.

Results. A 66-year-old woman N., diagnosed by her family physician with coronary artery disease (CAD): stable angina FC II, grade 2 AH, chronic heart failure FC II NYHA, was referred to a cardiologist because of experiencing exertional dyspnea, chest pain, and uncontrolled blood pressure despite treatment compliance.

Echocardiography identified concentric left ventricular hypertrophy with the left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction (a mean gradient of 35 mmHg as per catheterization). Cardiac MRI confirmed the diagnosis and coronary angiography ruled out CAD. Adjustments to the treatment regimen, taking into account HCM with LVOT obstruction, effectively alleviated the patient's symptoms and stabilized her blood pressure.

Conclusions. It is especially important to follow the guidelines of AH management and perform echocardiography in all patients with high blood pressure, so as not to miss the signs of concomitant HCM, particularly with LVOT obstruction. In addition, in the case of HCM, it is necessary to timely detect, provide prevention and manage patients at risk for sudden cardiac death. Since HCM encompasses various diagnoses with different pathogenesis and distinct management, cardiac MRI, enzymatic or genetic testing may be needed according to guidelines.

As HCM is a relatively common inherited cardiac disease, general practitioners could often encounter such patients in everyday clinical practice. Hence, they should have a certain suspicion of this diagnosis in persons with AH whose left ventricular mass meets the criteria for HCM.

Ключові слова:
гіпертрофічна кардіоміопатія, артеріальна гіпертензія, клінічний випадок, гіпертрофія лівого шлуночка.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 4(145).
С. 350-354

Складнощі діагностики гіпертрофічної кардіоміопатії за наявності артеріальної гіпертензії: клінічний випадок

О. О. Ханюков, Л. В. Сапожниченко, О. В. Смолянова

Мета роботи – описати клінічний випадок і проаналізувати складнощі діагностики гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП) у хворого з супутньою артеріальною гіпертензією (АГ).

Матеріали і методи. Описано клінічний випадок ГКМП у хворої з супутньою АГ, яка перебувала під амбулаторним спостереженням у Комунальному підприємстві «Дніпропетровський обласний клінічний центр діагностики та лікування» Дніпропетровської обласної ради.

Результати. Хвора Н. – жінка 66 років, у якої сімейний лікар діагностував ішемічну хворобу серця (ІХС): стабільну стенокардію II ФК, АГ 2 ст., хронічну серцеву недостатність II ФК NYHA. Пацієнтка направлена до кардіолога через задишку під час фізичного навантаження, біль у грудях і неконтрольований артеріальний тиск, незважаючи на дотримання призначеного лікування.

На ехокардіографії виявлено концентричну гіпертрофію лівого шлуночка з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка (середній градієнт – 35 мм рт. ст., за даними катетеризації). Показники, встановлені під час МРТ серця, підтвердили діагноз, а результати коронарографії дали змогу виключити ІХС.

Коригування схеми лікування пацієнтці, враховуючи наявність ГКМП з обструкцією вихідного тракту, ефективно полегшило симптоми та стабілізувало артеріальний тиск.

Висновки. У хворих із високим артеріальним тиском вкрай важливо дотримуватися рекомендацій щодо ведення АГ і виконувати ехокардіографію всім пацієнтам, аби не пропустити ознак супутньої ГКМП, особливо з обструкцією вихідного тракту. Крім того, у разі ГКМП необхідно вчасно вживати заходів із профілактики та лікування у пацієнтів, котрі мають ризик раптової серцевої смерті. Оскільки ГКМП охоплює декілька діагнозів із патогенезом, що відрізняється, та різним лікуванням, то, відповідно до рекомендацій, необхідним може бути виконання МРТ серця, визначення рівня ферментів або генетичне тестування.

ГКМП – відносно поширене спадкове захворювання серця, і тому в щоденній клінічній практиці сімейних лікарів буде чимало таких пацієнтів. Отже, клініцисти мають припускати цей діагноз у пацієнтів з АГ, у яких маса лівого шлуночка відповідає критеріям ГКМП.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a common congenital cardiac condition [1]. Based on recent findings, considering genetic testing and magnetic resonance imaging (MRI) results, its prevalence is estimated to be at about 1 in 200 individuals [2], making it a frequent pathology in everyday clinical practice. The diagnostic criterion of the disorder is left ventricular hypertrophy (LVH) of 15 mm or greater, not attributable to other conditions [3].

At the same time, LVH is one of the consequences of arterial hypertension (AH) [4,5], which is the most widespread cardiovascular disease globally [6]. It should be noted that AH is a relatively common comorbidity in HCM affecting 35–50 % of patients [4,7]. Given the often prolonged absence of complaints and clinical signs in HCM [2], a patient may initially seek medical attention only after manifestations of AH. In such instances, the presence of LVH may be assigned to the exclusive diagnosis of AH, potentially leaving concomitant HCM undetected [7]. This situation may pose risks to patients, as certain medications used to manage AH can worsen left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction [5,7], which is present in 40–70 % of patients with HCM [1,8].

It is also crucial to remember that patients with HCM are at risk of sudden cardiac death (SCD) [3,4,9]. Therefore, a risk assessment is a key component of managing all patients [3,4] followed by the potential implantation of an implantable cardioverter-defibrillator (ICD) if deemed necessary [5]. Hence, in AH patients with severe LVH and ambiguous findings on echocardiography (EchoCG), cardiac MRI would be beneficial to rule out concomitant HCM [4,6,7,10].

Aim

To describe a clinical case and analyze the challenges in diagnosing HCM in a patient with concomitant AH.

Materials and methods

The article presents the clinical case of HCM in the patient with concomitant AH that was observed in an ambulatory setting in the Municipal Enterprise “Dnipropetrovsk Regional Clinical Center for Diagnostics and Treatment” of Dnipropetrovsk Regional Council.

The patient gave written consent to present her case in the journal. The publication was approved by the Biomedical Ethics Commission of the Dnipro State Medical University (protocol No. 18, April 17, 2024).

Results

Clinical case. A 66-year-old female N., complaining of exertional dyspnea, chest pain, and an increase in blood pressure up to 160/90 mmHg. She had a 10-year history of AH and had been taking angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and diuretics irregularly. For the previous 6 years, she had been experiencing chest pressure and shortness of breath during moderate physical activity. A family physician had made the diagnosis of coronary artery disease (CAD): stable angina, functional class (FC) II, AH, grade 2 chronic heart failure, FC II NYHA. Despite receiving treatment with nitrates, ACE inhibitors, beta-blockers, diuretics, aspirin, and statins, her symptoms had not improved.

Therefore, the patient was sent for further examinations by a cardiologist. There was no past medical history of SCD cases in relatives.

Objective examination showed a body weight of 86 kg, body height of 167 cm, BMI of 30.8 kg/m², respiratory rate of 16 per minute, heart rate (HR) of 67 beats per minute (bpm), blood pressure of 150/80 mmHg. Lung auscultation revealed bilateral vesicular breath sounds without crackles. On percussion, the right cardiac border was along the right parasternal line, the upper – in the third intercostal space and the left – along the left midclavicular line. The rhythm was regular. Heart sounds were diminished, and a systolic murmur over the entire heart area with a punctum maximum at the apex was detected. There was mild bilateral lower extremity oedema. Other systems were unremarkable.

Additional examinations

Biochemical blood tests: total cholesterol – 6.1 mmol/L, triglycerides – 2.7 mmol/L, high-density lipoproteins – 1.01 mmol/L, K – 4.2 mmol/L, Na – 142 mmol/L.

Electrocardiogram (ECG) (Fig. 1). ST segment depression in leads I, II, aVF, V5 – V6, elevation – in III, V1 – V4. Low R amplitude in V1 – V4. Amplitude signs of LVH.

An ECG monitoring (obligatory for SCD risk calculation [9]): sinus rhythm with episodes of sinus arrhythmia, daytime HR was 54–65–80 bpm, rarely increased gradually to 90–98 bpm, nighttime HR was 50–60 bpm with sinus arrhythmia. Single supraventricular extrasystoles. Single polymorphic ventricular extrasystoles. Transient I-degree AV block.

Transthoracic EchoCG (Fig. 2). Left atria: size – 4.7 cm, size index – 2.45 cm/m², index area – 12.5 cm/m²; right atria: area – 21.7 cm², index area – 11.3 cm/m². Right ventricle: size – 2.7 cm; left ventricle: size – 4.0 cm, end-diastolic volume – 70 mm; end-systolic volume 22.32 mm, stroke volume – 47.68 mm, wall thickness – 1.27 cm; left ventricle mass index – 142 g/m²; interventricular septum thickness – 1.9 cm; ejection fraction – 68.11 %. Conclusion: HCM. Concentric LVH with moderate obstruction of LVOT with a mean gradient of 19 mmHg. Abnormal diastolic function of the right and left ventricles; decreased segmental systolic function of the left ventricle (Sm 5.6 cm/s).

Cardiac MRI (Fig. 3, 4): the ascending aorta diameter – 39 mm, the pulmonary artery trunk diameter – 29 mm; the interventricular septum thickness – 22 mm (reference range (RR) – 10 mm); the anterior wall thickness – 25 mm (RR – 10 mm); the LV lateral wall thickness – 22 mm (RR – 12 mm); the posterior wall thickness – 25 mm (RR – 10 mm); anterior papillary muscle thickness – up to 22 mm; the right ventricle anterior wall thickness – 12 mm; the signal from the myocardium was diffuse and inhomogeneous; an area of 20.32 cm with an isointense signal was on the top of the heart relative to the rest of myocardium. Conclusions: signs of left ventricular concentric HCM.

To rule out the diagnosis of angina pectoris, coronary angiography and catheterization of the right and left heart were performed. Conclusions: HCM with LVOT obstruction (35 mmHg peak gradient). Mild aortic stenosis with a gradient of 15 mmHg. Mitral insufficiency ++ with calcinosis ++. There were no coronary artery abnormalities.

Alpha-galactosidase and lyso-GL-3 levels were within reference values.

To calculate the risk for SCD and indications for ICD implantation, an HCM Risk-SCD calculator was used

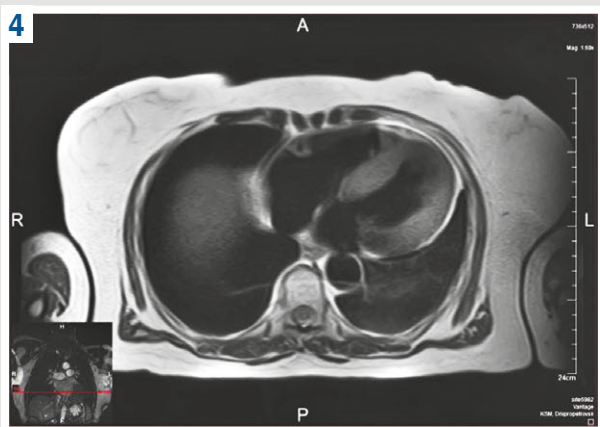
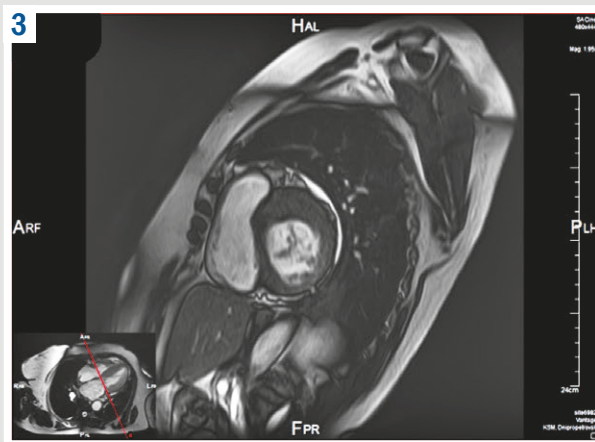
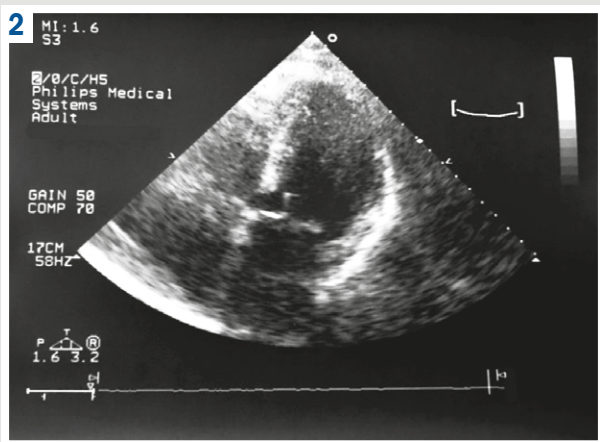
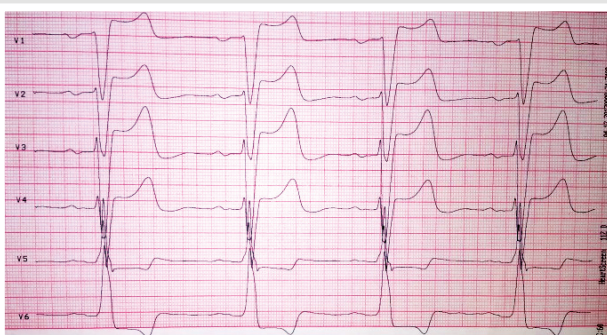
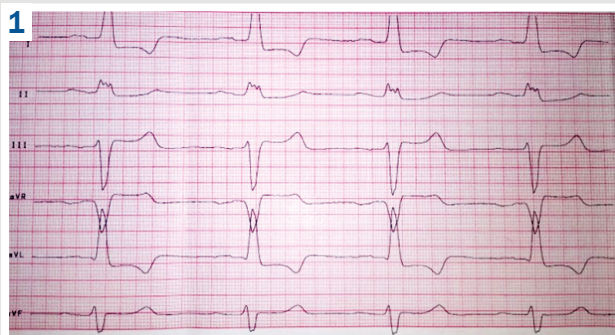


Fig. 1. Patient's ECG recorded during the visit to a cardiologist.

Fig. 2. Transthoracic EchoCG obtained during the visit to a cardiologist.

Fig. 3. MRI of the patient (longitudinal view).

Fig. 4. MRI of the patient (transverse view). Chest X-ray. Clear lung fields. Prominent lung hila. Free sinuses. LV enlargement. Sclerotic aorta.

considering the following data: patient's age, maximal left ventricular wall thickness, left atrium size, LVOT gradient, family history of SCD, the presence of unstable ventricular tachycardia and unspecified syncope episodes [3].

A calculated 5-year risk for SCD in the patient was 1.71 % corresponding to low risk, and ICD implantation was not indicated according to the ESC recommendations.

Clinical diagnosis. Based on the data obtained, the following clinical diagnosis was made: HCM with LVOT obstruction (maximum gradient 35 mmHg); grade 2 AH with LVH, risk group 3. Single supraventricular and polytopic ventricular extrasystoles. Transient I-degree AV block. Chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (ejection fraction – 68.11 %), NYHA II. Dyslipidemia. Stage I obesity.

According to guidelines for the management of HCM patients with chronic heart failure [3,8], AH [6], and for cardiovascular disease prevention in clinical practice [11], the treatment was based on using bisoprolol 5 mg once daily, spironolactone 25 mg once daily, and rosuvastatin 20 mg once daily. In addition, the patient was advised to reduce her calorie intake and increase physical activity under the guidance of a dietician and a physical therapist. The patient's condition improved in a month with the provided therapy: pain and dyspnea were absent, and her blood pressure was 130/85 mm/Hg.

Discussion

Clinical presentation of HCM can vary, ranging from asymptomatic forms to severe symptoms [3]. In certain instances,

particularly when HCM manifests with mild or atypical features, it can go unnoticed without more active examinations, especially in patients with a known history of AH. In such cases, physicians may primarily focus on managing high blood pressure rather than considering other potential cardiac conditions such as HCM. This can lead to a tunnel vision approach, when symptoms or findings suggestive of HCM are attributed exclusively to AH.

Chest discomfort frequently presents as a symptom among individuals with HCM. For those with atherosclerotic coronary risk factors or for whom chest pain persists despite medical intervention, the potential presence of CAD needs to be considered. Coronary angiography proves beneficial in cases of HCM where the detection of CAD findings could inform patient management strategies [3,4,12]. In our case, this examination helped to rule out the presence of CAD.

Diagnosis of HCM often relies on a combination of clinical assessment, imaging methods (e. g., EchoCG), enzymatic and genetic testing [3,4]. In the described case, only ECG was performed in outpatient settings. However, both HCM and hypertension can lead to LVH with secondary repolarization abnormalities [5], making it difficult to differentiate between them based only on ECG findings. Moreover, despite the requirement for EchoCG in the guidelines for AH management [6], it was not ordered by a family physician. According to the clinical case analysis, this was the primary reason for delay in diagnosing HCM. EchoCG performed to our patient during the visit to the cardiologist revealed asymmetric hypertrophy with LVOT, both of which are diagnostic features of HCM [3,4]. But while EchoCG is a valuable tool in diagnosing HCM, particularly in detecting hypertrophy and assessing cardiac function, advanced imaging modalities such as cardiac MRI can provide additional diagnostic information [10]. Further important information can be provided with testing for alpha-galactosidase and lyso-GL-3 levels that are obligatory to rule out Fabry disease according to guidelines [3]. This is crucial because HCM encompasses various diagnoses that may require different approaches to management [3]. However, these diagnostic modalities can not be utilized without specific indications. That is why without a high index of suspicion for HCM in persons with AH, the diagnosis may be missed.

Another dangerous consequence of unrecognized HCM is an absence of obligatory SCD risk assessment which could be fatal to some patients [3,4,9,13].

One more essential moment to consider is the treatment of patients with the simultaneous presence of both disorders. AH management often involves strategies to reduce blood volume and peripheral vascular resistance [6], whereas in HCM, maintaining adequate preload and avoiding dehydration is critical for left ventricular filling [3,4]. It may be particularly fundamental, especially in cases of LVOT obstruction, as the prescription of certain first-choice medications according to the latest guidelines for the management of AH [6] could potentially exacerbate the degree of obstruction [3,4]. This might account to some extent for the complaints experienced by our patient, who was prescribed ACE inhibitors and diuretics, both of which must be used cautiously in cases of LVOT obstruction [3,4]. The treatment correction with the discontinuation of the mentioned medication resulted in the disappearance of complaints in our patient.

Conclusions

1. It is especially important to follow the guidelines of AH management and perform echocardiography in all patients with high blood pressure, so as not to miss the signs of concomitant HCM, particularly with LVOT obstruction. It is vital because in such cases some first-choice drugs to treat AH should be avoided or used cautiously.

2. In addition, in the case of HCM, it is necessary to timely detect, provide prevention and manage patients at risk for sudden cardiac death. However, this point could be missed if the diagnosis is not suspected.

3. Since HCM encompasses various diagnoses with different pathogenesis and distinct management, cardiac MRI, enzymatic or genetic testing may be needed according to guidelines. However, these diagnostic modalities are not routinely utilized in AH patients if HCM is not suspected.

4. As HCM is a relatively common inherited cardiac disease, general practitioners could often encounter such patients in everyday clinical practice. Hence, they should have a certain suspicion of this diagnosis in persons with AH whose left ventricular mass meets the criteria for HCM.

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

Надійшла до редакції / Received: 26.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 14.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 29.05.2024

Information about the authors:

Khaniukov O. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0003-4146-0110

Sapozhnychenko L. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-6472-2235

Smolianova O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-8654-381X

Відомості про авторів:

Ханюков О. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Сапожниченко Л. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

Смольянова О. В., д-р філософії за спеціальністю 222 «Медицина», асистент каф. внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

References

1. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16;379(7):655-668. doi: [10.1056/NEJMra1710575](https://doi.org/10.1056/NEJMra1710575)
2. Pasqualucci D, Iacovoni A, Palmieri V, De Maria R, Iacoviello M, Battistoni I, et al. Epidemiology of cardiomyopathies: essential context knowledge for a tailored clinical work-up. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1190-9. doi: [10.1093/eurjpc/zwaa035](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa035)
3. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-626. doi: [10.1093/eurheartj/ehad194](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194)
4. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With

- Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e558-631. doi: [10.1161/cir.0000000000000937](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000937)
5. Sayin BY, Oto A. Left Ventricular Hypertrophy: Etiology-Based Therapeutic Options. *Cardiol Ther*. 2022;11(2):203-30. doi: [10.1007/s40119-022-00260-y](https://doi.org/10.1007/s40119-022-00260-y)
 6. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension and the European Renal Association. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874. doi: [10.1097/hjh.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480)
 7. Arabadjian M, Nicolas B, Montgomery S, Pleasure M, Collins M, Reuter M, et al. Clinical course and outcomes in adults with co-occurring hypertrophic cardiomyopathy and hypertension: a scoping review protocol. *BMJ Open*. 2023;13(7):e075087. doi: [10.1136/bmjopen-2023-075087](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075087)
 8. Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, Arad M, Ben Gal T, Lund LH, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):553-76. doi: [10.1002/ehfj.1461](https://doi.org/10.1002/ehfj.1461)
 9. Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, Sepelri Shamloo A, Alfie A, Boveda S, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. *EP Eur*. 2020;22(8):1147-8. doi: [10.1002/jea.12338](https://doi.org/10.1002/jea.12338)
 10. Menghoum N, Vos JL, Pouleur AC, Nijveldt R, Gerber BL. How to evaluate cardiomyopathies by cardiovascular magnetic resonance parametric mapping and late gadolinium enhancement. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(5):587-9. doi: [10.1093/ehjci/jeac051](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac051)
 11. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484)
 12. Shin YJ, Lee JH, Yoo JY, Kim JA, Jeon Y, Yoon YE, et al. Clinical significance of evaluating coronary atherosclerosis in adult patients with hypertrophic cardiomyopathy who have chest pain. *Eur Radiol*. 2019;29(9):4593-602. doi: [10.1007/s00330-018-5951-8](https://doi.org/10.1007/s00330-018-5951-8)
 13. Kłopotowski M, Kukula K, Jamiolkowski J, Ozeziak A, Dąbrowski M, Chmielak Z, et al. Sudden cardiac death risk over time in HCM patients with implantable cardioverter-defibrillator. *J Clin Med*. 2022;11(6):1633. doi: [10.3390/jcm11061633](https://doi.org/10.3390/jcm11061633)